

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université Blida I

Faculté de médecine Département de Médecine



Faculté de Médecine

Université Blida 1, B.P 270, Route de Soumaa, Blida, Algérie

Thèse De Doctorat En Sciences Médicales

Traitement des leucémies aigues lymphoblastiques Bcr- Abl positives de l'adulte : Application du protocole GRAAPH

Dr. Rekab Bouabbache Nabila : Maitre Assistante en Hématologie EHS ELCC Blida

Directeur de thèse : Professeur ABAD Mohand Tayeb

Co-directrice de thèse : Professeur Taoussi Souad

Président du jury : Professeur AHMED NACER Redhouane

Membres du jury : Professeur RAMAOUN Mohamed

Professeur LAMRAOUI Fatima

Année 2023

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement mon directeur de thèse Monsieur le Professeur Abad Mohand Tayeb, pour toute son aide tout au long de mon parcours. Je suis très ravi d'être son élève, il a été toujours là pour me soutenir et m'encourager pour terminer ce travail, avec toutes les difficultés que nous avons rencontré. Cher maitre, je vous remercie vivement de tout mon cœur pour vos conseils judicieux, votre rigueur et votre encadrement scientifique et pédagogique ; veuillez trouver ici mon témoignage le plus profond de ma reconnaissance et mon profond respect.

À ma co-directrice le Professeur Taoussi Souad chef d'unité de Cytogénétique : merci pour votre soutien sans faille, votre encadrement scientifique et pour vos conseils, vous m'avez transmis votre pertinence dans le travail ; ce travail n'aurait jamais pu être réalisé sans votre collaboration.

À Monsieur le Professeur Ahmed Nacer Redhouane : je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de ce travail, cher maitre, veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon sincère respect et ma profonde gratitude.

À Monsieur le Professeur Ramaoun Mohamed : vous me faites l'honneur d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse, je vous remercie pour l'intérêt que vous avez apporté à ce travail et pour vos précieux conseils.

À Madame le Professeur Lamraoui Fatima : un honneur pour moi pour votre participation dans le jury de ce travail, merci pour vos conseils avisés, votre encadrement scientifique, votre collaboration et votre soutien sans cesse.

Je tiens à exprimer à Monsieur le Professeur Bradai Mohamed, chef de service d'hématologie, EHS ELCC de Blida ma gratitude et mon profond respect.

Mes remerciements s'étendent à l'ensemble des médecins du service, en particulier le Professeur K.M Benlabiod, Professeur Y. Bouchakour, Professeur H. Brahimi, Docteur M. Mezroud, Professeur C. Guezlane et Docteur C.Boucherit : merci pour votre soutien sans faille, votre confiance et votre aide.

À l'équipe du service d'hématologie CHU Tizi Ouzou, en particulier à feu le professeur Ait Ali dont sa mémoire est toujours vive en nous, ainsi qu'à ses collaboratrices, les Pr Allouda et Dali pour leur collaboration active dans le déroulement de ce travail.

À l'équipe d'unité de Greffe de moelle du Centre CPMC d'Alger : merci pour votre collaboration.

Aux techniciennes de l'unité de cytogénétique : un grand merci pour l'effort que vous faites et votre collaboration, ainsi qu'à tout le personnel paramédical du service d'hématologie.

À l'équipe de l'unité de Cytométrie en Flux, en particulier le Professeur S. Oukid : merci pour votre collaboration et votre soutien.

À l'équipe du laboratoire centrale EHS ELCC Blida, en particulier le chef de service Professeur Bouchedoub et Dr Hamel, pour leur collaboration précieuse.

À mes parents : vous avez toujours été à mes côtés, merci pour votre amour, votre soutien sans cesse et votre patience : je vous présente mon grand amour et ma profonde reconnaissance.

À mon frère Mohamed et ma sœur Imene : un grand merci pour votre soutien et votre amour, je vous souhaite tout le bonheur du monde.

À mon cher époux Salim et à mes enfants :

Salim qui a été toujours à mes côtés, il m'a soutenu tout le long de mon cursus, il m'a beaucoup encouragé pour terminer ce travail, un grand merci pour votre amour, votre compréhension et votre patience surtout, je vous présente mon grand amour.

Mes enfants Chakib, Houssam et Imad, merci pour votre compréhension et votre amour, je vous souhaite tout le bonheur et la réussite dans vos études, je vous aime.

À mes très chères amies Hanane et Hadjer, un grand merci pour votre soutien, votre amour et votre amitié, je vous souhaite tout le bonheur du monde.

À ma très chère amie Safia, je n'oublierais jamais les bons moments qu'on a passé ensemble, merci pour vos conseils et votre encadrement pédagogique et scientifique, j'aurais tant aimé t'avoir parmi nous ce jour là.

Enfin je souhaite remercier l'ensemble des patients et des familles, pour leur confiance et qui chaque jour, au travers de leur combat contre la maladie, nous enseignent l'importance de l'existence, et nous confirment dans nos engagements professionnels.

Sommaire

SOMMAIRE : Partie théorie	Page
I. INTRODUCTION	1
II. Généralités	3
II.1 Définitions	3
II-2 Epidémiologie	3
II.3 Etiologies	4
III-Physiopathologie	4
III-1 Hématopoïèse	4
III.2 Lymphopoïèse	5
III.3 Leucémogénèse	5
IV. LAL à chromosome Philadelphie positif	8
IV.1 Structure et fonctions de la protéine Abl	9
IV.2 Structure et fonction de la protéine Bcr	9
IV.3 Transcrit Bcr Abl	10
IV.3.1 Les conséquences protéiques du transcrit Bcr-Abl	11
IV.3.2 Particularités de l'isoforme Bcr-Abl ^{p190}	12
IV.3.3 Les voies de signalisation associées au Bcr-Abl1.	12
1- Voie Jak2/STAT	13
2- Voie PI3K-AKT-mTOR	13
3- Voie MAPK/ERK(RAS/RAF/MEK/ERK)	13
4- TRai	14
5- C/EBP α	14
IV.4 L'autophagie	14
IV.5 Instabilité génomique	14
IV.6 Les anomalies moléculaires associées aux LAL B Ph positif	15
a- Mutations IKZF1	15
b- Mutations IKAROS	15
c- Mutation EBF1 et PAX5	15
d- Délétion du BTG1	16
e- Délétion IGH et TCR	16
f- Les mutations du domaine Abl1	16
V. Diagnostic des leucémies aiguës lymphoblastiques	18
V.1 Manifestations cliniques	18
V.2 Diagnostic biologique	20
V.2.1 Hémogramme	20
V.2.2 Myélogramme	21
V.2.3 Etude immunophénotypique	21
V.2.4 Etude cytogénétique	23
V.2.4.a La cytogénétique conventionnelle	24
V.2.4.b La cytogénétique moléculaire	24
V.2.5 Biologie moléculaire	25
V.3 Classifications OMS des LAL	27
V.4 Diagnostic différentiel de LAL bcr-abl positive	28
VI. Bilan d'extension	28
VI.1 Etude du liquide céphalorachidien (LCR)	28
VI.2 Le Fond'œil	29
VI.3 Radiographie thoracique	29
VI.4 Echographie abdominopelvienne	29
VII. Bilan des complications	29

VII.1 Bilan général	29
VII.2 Pandémie SRAS-CoV-2 et Leucémies aigues	30
VIII. Bilan préthérapeutique	30
IX. Traitement	31
IX.1 Traitement symptomatique	31
IX.1.1 Support transfusionnel	31
IX.1.2 Prévention et traitement d'un syndrome infectieux	31
IX.2 Traitement des complications métaboliques	32
IX.3 Traitement de première ligne des LAL Ph positif	33
IX.3.1 Traitements classiques avant l'introduction des ITKs	33
IX.3.1.a Etude UKALLXII/ECOG 2993	33
IX.3.1.b Etude LALA 94	34
IX.3.1.c Le protocole « Hyper CVAD »	34
IX.3.2 Traitements à l'ère des Inhibiteurs de Tyrosine Kinase	35
IX.3.2.1. Les études utilisant une ITK première génération : Imatinib	35
IX.3.2.1.a. Imatinib monothérapie	35
IX.3.2.1.b. Imatinib vs chimiothérapie standard : Etude Allemande GMALL	35
IX.3.2.1.c. Etudes ayant associé l'Imatinib aux chimiothérapies	36
IX.3.2.1.c.1 Etude MD Anderson	37
IX.3.2.1.c.2 Etude JSALG ALL202 du groupe japonais	37
IX.3.2.1.c.3 Etude GRAAPH	38
IX.3.2.1.c.3.1 GRAAPH 2003	38
IX.3.2.1.c.3.2. GRAAPH 2005	39
IX.3.2.1.c.4 Etude GRAALL AFR09 : Chimiothérapie + Imatinib en consolidation/entretien	45
IX.3.2.1.c.5 Etudes associant Imatinib et chimiothérapie intensive	46
IX.3.2.1.c.6 Essai thérapeutique PETHEMA-ALL Ph-08 de désescalade chimio	47
IX.3.2.1.c.7 Etudes associant Imatinib et corticothérapie	48
IX.3.2.1.c.7.a Dans l'étude GIMEMA LAL0201 sujet âgé	49
IX.3.2.1.c.7.b Essais GIMEMA LAL0904 sujet jeune	49
IX.3.2.2. ITKs de deuxième génération	51
IX.3.2.2.a. Dasatinib monothérapie	51
IX.3.2.2.b. Nilotinib monothérapie	52
IX.3.2.2.c. Bosutinib monothérapie	53
IX.3.2.2.d. Essais thérapeutiques associant la chimiothérapie au Dasatinib en première ligne	53
IX.3.2.2.e. Nilotinib associé à la chimiothérapie	55
IX.3.2.3. Les ITK de troisième génération : le Ponatinib	56
IX.3.2.3.a. Ponatinib en monothérapie	56
IX.3.2.3.b. Ponatinib associé à la chimiothérapie	56
IX.3.2.3.c. Ponatinib associé à la corticothérapie	57
IX.3.3 Les anticorps monoclonaux et immunothérapie	57
IX.3.4. Prophylaxie et traitement de l'atteinte neuroméningée	59
IX.3.5. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	60
IX.3.5.1. Allogreffe avant l'ère des ITKs	60
IX.3.5.2. Allogreffe après l'introduction des ITKs	61
IX.3.5.3. Conditionnement myéloablatif versus à intensité atténuée	61
IX.3.5.4. Traitement de maintenance en post allogreffe de CSH	62

IX.3.6. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques	62
IX.4. Traitement des LAL Ph positif en rechutes /réfractaires	63
IX.4.1. Ponatinib en monothérapie	64
IX.4.2. Blinatumomab en monothérapie	64
IX.4.3. Inotuzumab Ozogamicin (INO)	64
IX.4.4. Association Ponatinib- Blinatumomab	65
IX.4.5. Association Ponatinib – Venetoclax	65
IX.4.6. Association Inotuzumab Ozogamicin et Bosutinib	66
IX.4.7. Asciminib plus ITK	66
X.4.8. CART cell	67

Sommaire Partie pratique

I. Problématique	68
II. Objectifs de l'étude	69
III. Patients	69
III.1. Critères d'inclusion	69
III. 2. Critères d'exclusion	70
III. 3. Méthodes	70
III.3.1 Les étapes diagnostiques	70
III.3.1.1 Examen clinique	70
III.3.1.2 Bilan biologique	70
III.3.1.3 Bilan d'extention, complications et préthérapeutiques	72
III. 3.2. Traitement	72
III.3.3 Evaluation du traitement spécifique	74
IV L'analyse statistique	76
V. Résultats	76
V.1 Place et caractéristiques des LAL Ph positif dans la région Centre-Ouest	76
V.2. Application du protocole GRAAPH	78
V.2.1 Données épidémiologiques	78
V.2.2 Les antécédents	81
V.2. 3 Les caractéristiques cliniques des patients au diagnostic	82
V.2.4 Caractéristiques biologiques des patients au diagnostic	85
V.2.4.1 Hémogramme	85
V.2.4.2 Frottis sanguin	87
V.2.4.3 Myélogramme	87
V.2.4.4 Immunophénotypage	87
V.2.4.5 Résultats de l'identification du chromosome Philadelphie	89
V.2.4.6 Résultats de l'identification du transcrit BCR-ABL par PCR	90
V.2.4.7 Bilan biochimique	91
V.2.4.8 Bilan d'hémostase	92
V.2.5 Bilan d'extension	93
V.2.6 Bilan pré thérapeutique	94
V.2.8 Évaluation	94
V.2.8.1 Cure d'induction	94
V.2.8.2 Cure de consolidation	95
V.2.8.3 Récapitulatif de l'évaluation hématologique, cytogénétique et/ ou moléculaire au décours des deux cycles	99
V.2.8.4 Détermination des facteurs predictifs de la réponse hématologique, cytogénétique et /ou moléculaire à l'induction et à la consolidation	100

V.2.8.5 Evaluation apré Interphase 1 et 2	107
V.2.8.6 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	107
V.2.8.7 Traitement des patients non éligibles à l'allogreffe	110
V.2.8.8 traitement d'entretien	111
V.2.8.9 Evaluation de la toxicité du protocole	111
V.2.8.9.a En induction	111
V.2.8.9.b En consolidation	116
V.2.8.9.c. En interphase	119
V.2.8.9.d. Toxicité liée à l'HYPER CVAD- Imatinib	120
V.2.8.9.e. Toxicité liée au traitement d'entretien	121
V.2.8.9.f. Récapitulatif des toxicités du protocole GRAAPH	122
VI. Analyse des rechutes	123
VII. Analyse des décès	126
VII.1 Décès en induction	126
VII.2 Décès en RC	127
VII.3 Décès en rechute	127
VII.4 Décès en post greffe	128
VIII La survie globale, survie sans evenements et les facteurs prédictifs de la survie	128
VIII.1 Survie globale et survie sans evenements	129
VIII. 2 Survie globale et survie sans evenements en fonction de l'âge	131
VIII.3 Survie globale et survie sans evenemnts en fonction du taux de GB	135
VIII.4 Survie globale et survie sans evenements en fonction de la cytogénétique (MRD1)	137
VIII.5 Survie globale et survie sans evenements en fonction de la réponse cytogénétique(MRD2)	139
VIII.6 Survie globale et survie sans evenements en fonction des patients allogreffés ou non.	141
VIII.7 Survie globale et survie sans evenements des pts greffés en fonction de l'âge	143
VIII.8 Survie globale et survie sans evenements en fonction du type de greffe	145
IX Discussion	146
X Conclusion	162
Recommandations	164
Bibliographie	165
Liste des figures	179
Liste des tableaux	180
Annexes	182
Abstract	195

Liste des abréviations

Abréviations

A

ABL :	Abelson Kinase
ADN :	Acide désoxyrubeNucléique
AI :	Aspergillose Invasive
ATP :	Adénosine triphosphate

B

Bcr :	Breck Point Cluster Region
BCR :	Réarrangement des chaînes des Immunoglobulines

C

CALLA :	Commun Acute Lymphoblastic Leukemia Antigen : Antigène commun des leucémies
CD :	Cluster de Différentiation
CG :	Concentré Globulaire
CI :	Candidémie Invasive
CIVD :	Coagulation intra vasculaire disséminée
CMF :	Cytométrie en Flux
CMV :	Cytomégalo virus
CPH :	Cellules progéniteurs hématopoïétiques
CSH :	Cellules souches hématopoïétiques
CSLs :	Cellules souches leucémiques

D

Del :	Délétion
--------------	----------

E

E2A :	E Box Dinding protein 2A
EBF1 :	Early B Cell Factor 1
ECBU :	Étude Cytobactériologique des Urines
ECOG :	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS :	Event Free Survival, Survie sans évènements
EGIL :	European Group for Immunological of Characterization of Leukemias : Groupe Européen de caractérisation Immunologique des Leucémies
ETV6 :	E Transforming Specific Variant 6

F

FAB :	Franco Americano Britannique
FISH :	Fluorescence In Situ Hybridization : Hybridation In Situ en Fluorescence

G

GIMEMA :	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto
GMAALL :	German Multi Center Acute Lymphoblastic Leukemia
GRAALL :	Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia

H

HBV :	Virus de l'hépatite B
HIFα :	Hypoxia Inducible Factor
HLA :	Human Leucocyte Antigen
HR :	Haut risque
HSC :	Hematopoetic Stem Cell

I

IGH :	Chaînes lourdes des Immunoglobulines
IKAROS :	gène régulateur transcriptionnel
IKZF1 :	Ikaris Family Zink Finger protein 1
IL :	Interleukine

Inv : Inversion
ITK : Inhibitor Tyrosine Kinase
J
JAK : Janus Kinase
JALSG : Japan Adult Leukemia Study Group
L
LA : Leucémie aiguë
LAL : Leucémies aiguës lymphoblastiques
LAL Ph 1 : Leucémie aiguë lymphoblastique chromosome Philadelphie positif
LALA : Leucémie Lymphoblastique Adulte
LAM : Leucémies aiguës myéloblastiques
LB : Lymphocytes B
LCR : Liquide Céphalorachidien
LDH : Lactate Déshydrogénase
LT : Lymphocytes T
LMC : Leucémie Myéloïde Chronique
M
MAC : Myeloablative conditioning
MGG : May Grunwald Giesma
MLL : Mixed Lineage Leukemia
MPO : MyeloPeroxidase
MRD : Minimal Residual Disease : maladie résiduelle
MYC : Proto Oncogen
N
NCCN : National Comprehensive Cancer Net Work
NGS : Next Generation Sequencing
NK : Natural Killer
NM : Neuroméningée
NOTCH : gène nommé d'après l'encoche induite dans les ailes de drosophiles par son incapacitation
NRM : Non- relapse mortality
O
OS : Overall Survival : Survie globale
P
PAX5 : Paired box protein 5
PCR : Polymerase Chain Reaction
PL : Ponction Lombaire
Pts : Patients
R
RAS : Rat Sarcoma
RC : Rémission Complète
RCH : Rémission complète Hématologique
RCyC : Rémission cytogénétique complète
RCyM : Rémission Cytogénétique Majeure
RCy Min : Rémission Cytogénétique Mineure
RCyP : Rémission Cytogénétique partielle
RIC : Reduced Intensity conditioning
RMC : Rémission moléculaire complète
RMM : Rémission moléculaire majeure
RFS : Relapse Free Survival : survie sans rechute

RTK : Récepteur tyrosine Kinase
RT-PCR : Real Time PCR : PCR en temps réel
S
SG : Survie Globale
SNC : Système Nerveux Central
SSE : Survie sans évènements
SSR : Survie sans rechute
STAT : Signal Transducer and Activation of Transduction
T
T-CAR : Cellules T avec un récepteur à l'antigène chimérique
TCR : Récepteurs des Lymphocytes T
TK : Tyrosine Kinase
TRM : Treatment Related Mortality
U
UKALL : United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukemia
V
VEGF : Vascular endothelial Growth Factor
VHC : Virus de l'hépatite C
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
W
WHO : World Health Organisation : Organisation Mondiale de la Santé

Introduction

I. INTRODUCTION

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est l'hémopathie maligne la plus fréquente chez l'enfant alors qu'elle est très rare chez l'adulte.

Contrairement à la LAL pédiatrique qui est curable dans plus de 90 % des cas, le pronostic de la LAL de l'adulte était particulièrement sombre avec des taux de survie globale à long terme ne dépassant pas 40% en raison de la toxicité des protocoles thérapeutiques classiques et de celle de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) lorsque les patients étaient éligibles à cette procédure.

Depuis la systématisation des examens cytogénétiques (caryotype et Hybridation in situ en fluorescence = FISH) et moléculaire (PCR) dans les leucémies aiguës, la LAL Ph positive (ou bcr-abl positive) représente l'anomalie cytogénétique la plus fréquente associée à la LAL de l'adulte avec une fréquence supérieure à 40% chez le sujet âgé.

Avant l'avènement des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK), la LAL Ph-positive avait un pronostic particulièrement défavorable avec des taux de réponse complète inférieurs à 70% et une survie à long terme ne dépassant pas 20% du fait d'une faible réponse à la plupart des associations de chimiothérapie, y compris lorsque la chimiothérapie était suivie d'une allogreffe de CSH.

Avec l'arrivée des ITKs de première génération, l'Imatinib, et surtout son association à des chimiothérapies intensives, le pronostic des LAL Ph positive a été drastiquement transformé avec des rémissions complètes supérieures à 90% et une survie qui rejoint celle des LAL Ph négative lorsqu'une allogreffe de CSH est assurée.

Néanmoins, l'apparition de résistances à l'Imatinib, suite à de nombreux mécanismes moléculaires (surtout mutations du domaine kinase), constitue une véritable impasse thérapeutique des LAL Ph positive de l'adulte. Les ITKs de deuxième génération, Dasatinib et le Nilotinib ont démontré une efficacité prometteuse dans le traitement de la LAL Ph positive résistante à l'Imatinib avec des résultats à long terme nettement améliorés.

Les stratégies actuelles de la prise en charge de la LAL Ph positive de l'adulte comprennent de nouvelles modalités de traitement ciblées au niveau moléculaire et de nouvelles évaluations de ITK de troisième génération en association avec des agents anti-leucémiques connus ou avec les thérapies ciblées, avec des résultats prometteurs, des complications gérables, voire la remise en cause de l'allogreffe de CSH chez les patients adultes âgés.

Dans les chapitres bibliographiques qui suivent, nous passerons en revue les avancées nouvelles de l'évolution des concepts fondamentaux opérés dans la LAL Ph positive ainsi que les approches thérapeutiques passées, actuelles et à venir.

En Algérie, les patients LAL Ph positif ont pendant très longtemps été traités par des protocoles de chimiothérapies conventionnelles, avec un taux de rémission hématologique inférieur à 90%, un taux de rechute de 30% et une survie décevante. L'objectif de notre travail est d'améliorer le taux de rémission hématologique, la SG et la SSE en utilisant un protocole thérapeutique à base d'ITK de première génération associée à la chimiothérapie et à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour les patients éligibles à cette procédure.

PARTIE THEORIQUE

II. GENERALITES

II.1 Définitions

Les leucémies aiguës (LA) sont des hémopathies malignes très agressives résultant de la transformation de cellules souches hématopoïétiques (CSH) caractérisées par la prolifération et l'expansion clonale dans la moelle osseuse, le sang et d'autres organes, de précurseurs de cellules sanguines bloqués à un stade précoce de leur différenciation, les leucoblastes ou blastes. Selon l'origine des précurseurs impliqués, myéloïdes ou lymphoïdes (B ou T) on distingue les LA myéloblastiques (LAM) et les LA lymphoblastiques (LAL). La classification Franco-Américano-Britannique (FAB), basée sur les critères morphologiques des blastes, décrit 3 sous types de LAL (L1, L2, L3), elle n'est plus utilisée aujourd'hui.

La classification OMS 2016 classe les LAL en sous types immunologiques B ou T, et selon le degré de maturité et intègre les anomalies cytogénétiques et moléculaires **(1)**, elle est la plus utilisée actuellement.

Les LAL à chromosome Philadelphie (LAL Ph+) représentent un sous type de LAL, identifié par la classification OMS, et caractérisées par la présence d'une anomalie cytogénétique, le chromosome Philadelphie, résultat d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22, respectivement en position 9q34 au niveau du gène Abelson (ABL) codant une protéine Abl, et en position 22q11 au niveau du gène BCR codant la protéine Bcr. La LAL Ph+ est une entité rare, de pronostic péjoratif.

II-2 Épidémiologie

La LAL est le cancer pédiatrique le plus fréquent, sa prévalence atteint les 25% des cancers chez l'enfant de moins de 15 ans **(2, 4)**.

Les LAL représentent 80 % des leucémies aiguës (LA) de l'enfant **(3, 4)**.

Les LA sont rares chez l'adulte, elles représentent 1% des cancers, 20 % sont des LAL et 80 % LAM, cette fréquence augmente avec l'âge autour de 50 ans. Sur le plan phénotypique 15 à 20% des LAL de l'adulte sont des LALT et 80 à 85% sont les LALB **(4)**.

L'incidence globale des LAL en Europe est estimée à 1.28/100000 habitants/année, des variations significatives sont notées selon l'âge : 0.53 (45-54 ans), 1 (55-74ans), 1.45 (75-99ans) **(1)**

En France les taux d'incidence standardisés en 2018 des LAL est de : 2/100000 habitants/année chez l'homme et de 1.5/100000 habitants par année chez la femme, soit un sex ratio H/F à 1.3 **(5)**.

Aux États Unis l'incidence a été estimée à 1.6/100000 habitants, elle est bimodale le premier pic chez l'enfant et le deuxième pic chez l'adulte après l'âge de 50 ans **(3)**

En Algérie une étude épidémiologique réalisée sur une période 5 ans (2014 -2018) a montré une augmentation de l'incidence des LAL qui passe de 0.47/10⁵ habitants en 2013 à 0.74/ 10⁵ habitants en 2018, avec un sex ratio M/F de 2.7**(6)**

Dans les pays développés, l'incidence des LAL Ph positif est en moyenne de 20 à 30% des LAL chez l'adulte, ainsi réparties : 10 à 15% chez l'adulte jeune, augmente à 40% chez l'adulte de 40 ans avec 10% de plus pour chaque décennie, sans aucune différence selon le sexe (50% à environ 50 ans, et 70 % à 70 ans) **(7)**. Chez l'enfant, la LAL Ph+ est rare, représentant 2- 3% des LAL **(8, 4)**.

En Algérie l'incidence des LAL Ph+ n'est pas connue, en grande partie du fait de l'absence au plan national de typage cytogénétique hormis deux centres (EHS ELCC CAC Blida : t (9 ;22) dans 26,3% de toutes les LAL et au CPMC Alger : transcrit bcr-abl chez 33% des LAL testées) **(6, 9)**

II.3 Étiologies

L'étiologie des LAL reste inconnue dans la plupart des cas.

Quelques facteurs prédisposant sont évoqués : exposition aux rayonnements ionisants (accidentelle, thérapeutique (radiothérapie) ou professionnelle), des antécédents de chimiothérapie, administrée lors d'un précédent cancer, la présence de certaines anomalies génomiques, dont la trisomie 21 (syndrome de Down chez qui le risque de développer une LAL est dix fois supérieur à celui de la population générale et au cours de certaines pathologies associées à une instabilité génétique (syndrome de Bloom, anémie de Fanconi, ataxie télangiectasie, neurofibromatose,) **(4)**. Aucun risque spécifique lié à une LAL Ph+ n'est connu, hormis l'âge > 50 ans **(3)**

III-PHYSIOPATHOLOGIE

III-1 Hématopoïèse

L'hématopoïèse est un processus physiologique hiérarchisé qui assure la production continue des cellules sanguines matures qui sont : les érythrocytes, les plaquettes, et les leucocytes, comprenant : les granulocytes, les monocytes, les lymphocytes T(LT) et les lymphocytes B(LB).L'hématopoïèse est initiée par les cellules souches hématopoïétiques (CSH), qui donnent progressivement naissance à des progéniteurs engagés dans des voies de différenciation afin d'obtenir des cellules sanguines matures.

Les CSH de la moelle osseuse sont des cellules quiescentes, caractérisées par leur capacité d'autorenouvellement et leur différenciation pluripotente en plusieurs types cellulaires.

Les progéniteurs sont des cellules engagées dans les processus de différenciation et ayant perdu une partie de leurs capacités d'autorenouvellement et de multipotence. On distingue deux grandes lignées : la lignée myéloïde et la lignée lymphoïde.

L'engagement dans une lignée peut être incité par des facteurs intracellulaires (facteurs de transcription) ou extracellulaires (cytokines, molécules d'adhésion) **(10)**

Il existe une interaction très importante entre des signaux extrinsèques et des voies intrinsèques, impliqués dans l'autorenouvellement et la différenciation des CSH qui permettent une régulation du cycle cellulaire **(11, 12)**

La dérégulation de ce cycle peut transformer les CSH et les cellules progénitrices hématopoïétiques (CPH) en cellules souches initiatrices d'hémopathies malignes notamment la leucémie aigüe **(11, 12)**

La survie et la fonction des CSH sont sous la dépendance des signaux, dérivant de la niche médullaire, qui sont nécessaires pour réguler les réponses adaptées à la demande des CSH et des progéniteurs après un stress de la moelle osseuse ou une infection **(13)**

Les facteurs de croissances hématopoïétiques appelés aussi cytokines sont des molécules capitales pour la survie, la différenciation, la multiplication et la maturation des CSH. Ces cytokines sont des glycoprotéines synthétisées par les cellules du stroma médullaire et les cellules hématopoïétiques, telle que les macrophages, les monocytes et les lymphocytes, ils reconnaissent leurs cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs membranaires spécifiques.

III.2 Lymphopoïèse

La lymphopoïèse est l'ensemble des étapes qui aboutissent à la production des cellules lymphoïdes B, T et NK, à partir des progéniteurs lymphoïdes communs au niveau de la moelle osseuse. Les lymphocytes T vont rejoindre par la suite le thymus pour subir une maturation progressive au contact des cellules du stroma dans le cortex ; les lymphocytes B subissent une maturation dans la moelle au même titre que les lymphocytes NK, ces derniers peuvent aussi se développer et subir une maturation dans les organes lymphoïdes secondaires **(14 ,15)**. La différenciation lymphoïde nécessite la présence de certains facteurs, au sein du microenvironnement médullaire, qui jouent un rôle dans le développement du lymphocyte tels que : la chimiokine CXCL-12 et l'Interleukine 7 pour la lignée B **(16)** et l'Interleukine 7 et Delta Like 4 (DL-4) pour la lignée T **(17)**

III.3 Leucémogénèse

La pathogénie de la leucémie aiguë implique une dérégulation de l'homéostasie hématopoïétique, conduisant à un blocage de la maturation des précurseurs hématopoïétiques donnant naissance à un clone leucémique **(Figure 1)**. Les cellules à l'origine de ce clone ont été qualifiées de « Cellules Souches Leucémiques (CSLs) de phénotype CD34+/CD38- similaire à celui des CSHs normales. Néanmoins, certains marqueurs membranaires diffèrent entre les CSLs et les CSHs, dont le récepteur alpha de l'interleukine 3 et le CD47 qui sont surexprimés au niveau des CSHs **(18)**. D'autres caractéristiques distinguent les CSHs des CSLs comme une expression plus importante des récepteurs de drogues ABC, un métabolisme du cholestérol anormal et une forte adhésion **(19)**.

Dans les LAL, il a été montré que la population la plus précoce capable de générer une leucémie chez des souris immuno-déficientes a été définie comme étant CD34+, CD38- et CD19+ **(20)**. Le phénomène de transformation leucémique peut survenir à n'importe quel stade de l'hématopoïèse. Le clone leucémique prend naissance à

partir de cellules précurseurs de la lignée B dans la LAL B et moins fréquemment à partir de cellules précurseurs de la lignée T dans la LALT, à la suite de nombreux événements secondaires. Ce sont des réarrangements chromosomiques qui sont responsables de la perturbation des gènes qui régulent l'hématopoïèse normale et le développement lymphoïde tels que : RUNX1 et ETV6, qui activent les oncogènes comme le MYC ou activent constitutivement la tyrosine Kinase comme ABL1 **(21,22)**.

De nombreuses études ont tenté de définir le rôle de la moelle osseuse dans le développement de la leucémie. Plusieurs travaux ont mis en évidence que le microenvironnement de la moelle osseuse favorisait l'adhésion, la prolifération, l'arrêt de la différenciation et la résistance à la chimiothérapie des cellules leucémiques. Les CSLs entreraient en compétition avec les CSHs pour l'occupation du microenvironnement. Les CSLs pourraient aussi modifier ces niches à leur avantage **(23)**. Il a été montré après transplantation de cellules leucémiques promyélocyaires dans le modèle souris, que le développement de la leucémie était associé à une forte augmentation de l'acidité et de l'hypoxie dans la moelle osseuse. Ce changement de conditions dans le microenvironnement affecte l'hématopoïèse normale **(23)**. Il a été aussi observé dans les cellules de patients présentant une LAL, une augmentation de l'expression du facteur induit par l'hypoxie HIF α (Hypoxia Inducible-Factor) et de l'une de ces cibles le VEGF (vascular endothelial growth factor). Cette augmentation du VEGF favorisait l'angiogénèse dans la moelle osseuse et signerait un pronostic défavorable **(24)**.

Dans les LA de l'adulte, 15% des patients **(26)** ont un caryotype normal, alors que 85% portent des remaniements chromosomiques, le plus souvent de type unique. Il s'agit principalement soit d'inversions ou de translocations chromosomiques acquises et clonales. Les translocations surviennent lors de la survenue d'un défaut de recombinaison des réarrangements des gènes d'immunoglobuline (BCR) et du récepteur des cellules T (TCR). Les réarrangements des gènes d'immunoglobulines ou du récepteur des cellules T (TCR) qui surviennent au cours du développement lymphoïde B et T et qui font intervenir une cassure double brin sur ADN par les recombinaisons RAG1 et RAG2, prédisposent aux translocations par recombinaison illégitime. Ces translocations conduisent à l'expression aberrante d'oncogènes cellulaires par un effet activateur de transcription.

Les anomalies chromosomiques incluses sont : l'aneuploïdie et les réarrangements chromosomiques, elles entraînent une dérégulation des oncogènes, mais dans la plupart des LA il s'agit d'une expression des gènes de fusion chimérique.

Les réarrangements conduisant à une expression dérégulée des gènes de structure normale sont fréquents dans les LAL T, alors que la production d'un gène de fusion est plus fréquente dans les LALB.

Dans les LAL T les oncogènes surexprimés codent le plus souvent pour des facteurs de transcription ou des protéines associées à des complexes transcriptionnels, comme pour les protéines LAL1, LAL2/SCL, LMO1 et LMO2, HOX11 et HOX12L2.

Le gène MLL est impliqué dans un très grand nombre de réarrangements responsables de la production de protéines de fusion, associés à des LAL, des LAM ou des LA bi phénotypiques. Les surexpressions de la tyrosine kinase LCK, de Myc et d'une forme tronquée et constitutivement active du récepteur NOTCH1 sont retrouvées dans de rares LAL T. Dans les LAL B, l'AML1 est remanié.

Chez l'enfant, la fréquence des anomalies cytogénétiques dans les LAL est estimée à 75% (27). La translocation la plus fréquente dans les LAL B de l'enfant est la t (12 ;21), elle conduit à la production d'une protéine chimérique TELAML1. La t (1 ;19) et la t (12 ;19) associées aux LAL pré B impliquent toutes les deux la protéine EA2. Les LAL pro B sont associées dans une proportion faible dépendante de l'âge à la protéine de fusion Bcr Abl (23).

L'identification de ces anomalies est très importante au diagnostic pour établir la classification pronostique et par conséquent dans certains cas pour proposer une thérapie ciblée. La prévalence de ces lésions est variable selon l'âge.

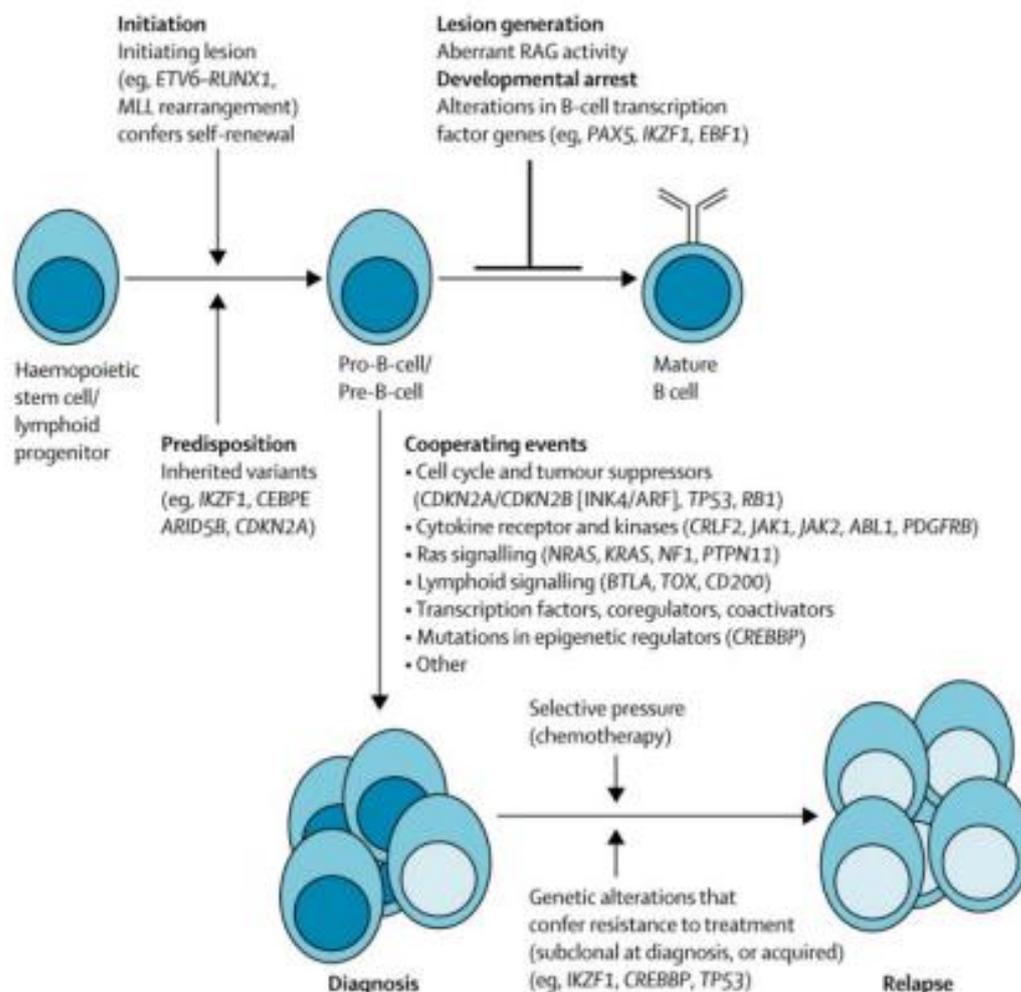


Figure 1 : Mécanismes de la leucémogénèse (21)

Parmi ces anomalies chromosomiques décrites dans les LALB, plusieurs d'entre elles ont un intérêt pronostic telles que : l'hyperploïdie, la translocation (12 ;21) (p13 ; q22) codant pour ETV6-RUNX1 qui sont de bon pronostic, l'hypoploïdie, la t(11 ;19)(q23 ;p13) codant pour le TCF3-PBX1, le réarrangement MLL impliquant 11q23 et la t(9 ;22)(q34 ;q11) codant pour le Bcr Abl1, sont associés à un pronostic sombre chez l'enfant et l'adulte **(25, 29)**. De nombreux cas de LAL ne sont pas associées aux anomalies chromosomiques récurrentes, ce qui explique que celles-ci ne sont pas seules impliquées dans la pathogénie des LAL, mais il existe d'autres anomalies génétiques sub microscopiques supplémentaires qui contribuent à la leucémogénèse. Ces anomalies ont été identifiées par l'utilisation d'un profilage par micro réseau à haute résolution des altérations de nombre de copies d'ADN et séquençage, permettant ainsi d'identifier de nouveaux sous types de LAL, ayant un impact pronostic et thérapeutique **(30)**.

IV. LAL à chromosome Philadelphie positif

Le nom de LAL à chromosome Philadelphie est corrélé à la présence du chromosome Philadelphie, dont il porte le nom de la ville où il a été découvert la première fois par Nowell et Hungerford en 1960 chez les patients atteints de LMC **(31) (32)**. Et c'est en 1970 que Janet Rowley a rapporté que le chromosome Philadelphie est issu d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22 **(31, 33)** en position 9q34 au niveau du gène Abelson (ABL) codant la protéine Abl et en position 22q11 au niveau du gène Bcr codant la protéine Bcr **(Figure 2)**.

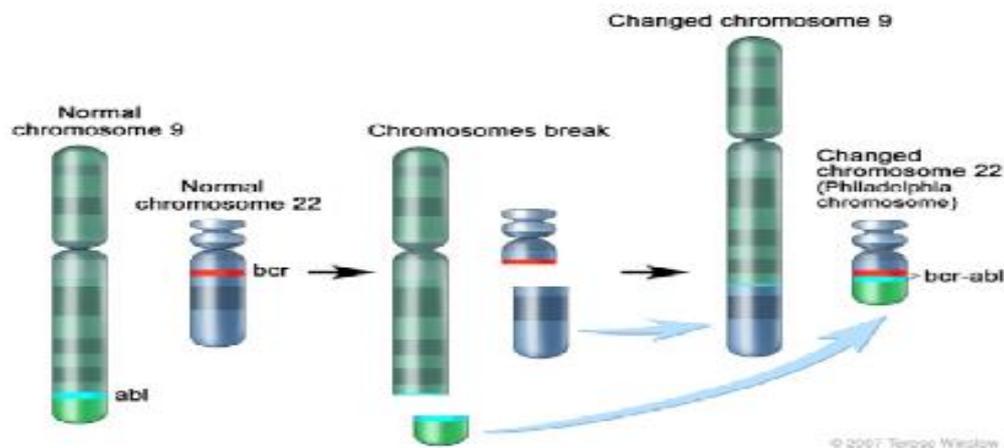


Figure 2 : Chromosome Philadelphie (32)

Le chromosome Philadelphie (Ph+) est retrouvé dans 95% des leucémies myéloïdes chroniques, dans 25% des LAL de l'adulte, dans 2 à 5 % des LAL de l'enfant et rarement observé dans la LAM **(27, 25, 26)**. Chez l'adulte de plus de 55 ans, l'incidence augmente jusqu'à 50 % sans différence de sexe **(24, 25, 35)**.

L'instabilité des cellules blastiques qui expriment Bcr-AbL peut conduire à des aberrations cytogénétiques supplémentaires, telles que le double Ph+, la trisomie 8 et i(17) (q10) (30). Le double Ph+ a été rapporté dans plusieurs cas de LMC en phase blastique et rarement dans les LAL. Le double Ph+ est le résultat d'une non disjonction survenant pendant la mitose (37).

IV.1 Structure et fonctions de la protéine Abl

Le gène ABL code une protéine tyrosine kinase (TK) de 145 kDa, exprimée d'une façon ubiquitaire dans le noyau et le cytoplasme. Sa structure (figure 3) comprend : une région terminale qui comporte trois domaines SH : deux domaines d'interactions SH2 et SH3, et un domaine catalytique SH1 qui présente l'activité tyrosine kinase où sont localisés les sites de liaison à l'ATP, site majeur de phosphorylation et le domaine catalytique de phosphotransférase, un domaine central riche en prolines (PxxP), la région C - terminale qui présente un domaine de liaison à l'ADN, trois signaux de localisation nucléaire et un site de liaison à l'actine. La protéine Abl est impliquée dans la régulation du cycle cellulaire.

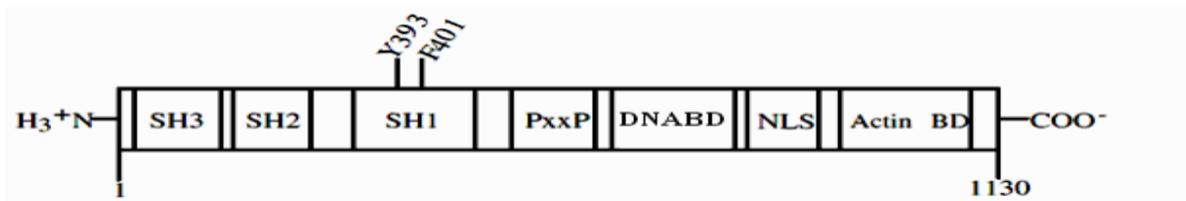


Figure 3 : Structure de la protéine Abl (32)

IV.2 Structure et fonction de la protéine Bcr

Le gène Bcr code pour deux protéines de 160 kDa et 130 kDa, il a une expression ubiquitaire au niveau des cellules hématopoïétiques. Il possède deux domaines fonctionnels, un domaine d'oligomérisation responsable de l'homotétramérisation de la molécule essentielle à son activité, et un domaine sérine-thréonine kinase contient un résidu tyrosine essentiel (Y177)(figure 4), qui assure la liaison avec l'adaptateur moléculaire GRB2, conduisant à l'activation de la voie de signalisation intracellulaire RAS, jouant un rôle important dans la régulation, la prolifération, la survie, la différenciation, la migration cellulaire et de l'angiogénèse.

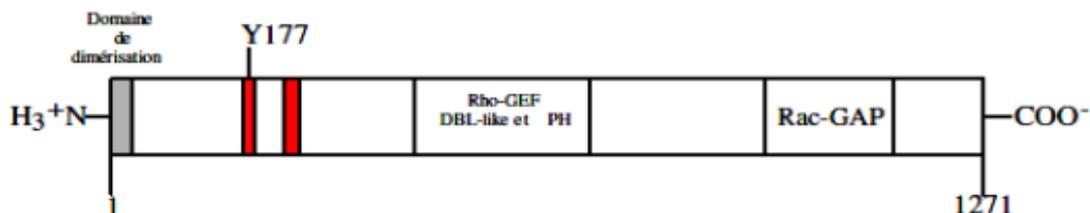


Figure 4 : Structure de la protéine Bcr

IV.3 Transcrit Bcr-Abl

Le gène de fusion Bcr-Abl est le résultat d'une recombinaison génomique entre le gène Bcr sur le bras long du chromosome 22 et le gène Abl sur le chromosome 9. Il est constitué de l'extrémité 5' du gène Bcr située en 22q11 et l'extrémité 3' du gène Abl en 9q34 **(38)**. Les points de cassures des gènes Bcr et Abl sont très variables **(figure 5)**, ils impliquent généralement la fusion de l'intron 1, intron 13/14 ou exon 19 du Bcr avec une région de 140 Kb de l'Abl entre les exons 1b et 2 **(32)**. Sur le plan moléculaire la t (9 ;22) induit la fusion d'un gène BCR-ABL codant pour une protéine chimérique avec 3 isoformes (Bcr-Abl^{p190}, Bcr-Abl^{p210}, Bcr-Abl^{p230}). La dimérisation Bcr-Abl entraîne une activation permanente du site Kinase Bcr-Abl.

La P 210 constitue le transcrit major Bcr- Abl 1 (M-Bcr désigné b2a2 ou b3a2), qui est dû à la fusion de l'exon 13 du Bcr et exon 2 d'Abl1 ou e14a2, codant pour une protéine de 210-KDa. La P 210^{Bcr-Abl1} est associée à la LMC rarement à la leucémie aiguë lymphoblastique ou à la leucémie aiguë myéloïde **(32)**.

La P190 constitue le transcrit mineur Bcr-Abl (m-Bcr) qui code pour une protéine hybride de 190 KDa, résultat de la fusion de l'exon 1 du Bcr et l'exon 2 du Abl 1 (e1a2) **(32, 35)** Celle-ci est associée fréquemment avec la LAL B, occasionnellement la LAM et rarement la LMC **(37)**. La P190 interagit principalement avec le complexe adaptateur AP2, impliqué dans la régulation de l'endocytose médiée par la Lathrin, tandis que le P210 interagit avec le Sts1 phosphatase donnant une activité plus forte du facteur de transcription stat 5 et l'ErK1/2, le P190 active la Kinase lyn.

Néanmoins les deux transcrits sont responsables d'une activité tyrosine kinase constitutive, dérégulant la prolifération et la différenciation cellulaire, constituant de ce fait une cible thérapeutique moléculaire **(35, 39)**

La P230 (e19a2) résultat de la fusion de la quasi-totalité du gène Bcr avec Abl, connue sous le nom du μ Bcr-Abl1 (μ -Bcr) code pour une protéine hybride de 230KDa et est à la base du diagnostic de la LMC à neutrophiles **(40)**.

Les LAL ph + sont associées à la protéine 190 dans 55 à 70 % des cas chez l'adulte et dans plus de 90% des cas chez l'enfant ; elles sont associées à la protéine P210 dans 25% à 50% des cas chez l'adulte et rarement chez l'enfant.

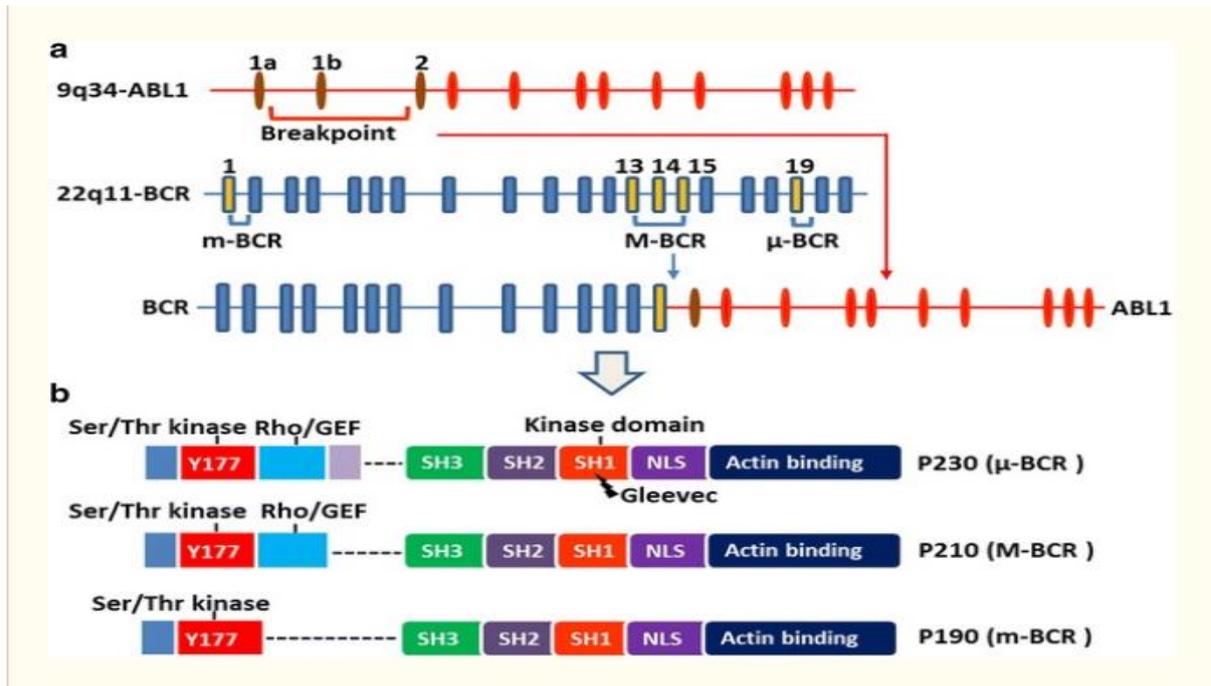


Figure 5 : Structure du gène et de la protéine Bcr Abl (32)

IV.3.1 Les conséquences protéiques du transcrit Bcr-Abl

Les 3 protéines possèdent la même partie c-Abl tyrosine kinase dans la terminaison COOH, tandis que les séquences Bcr du NH2 terminal sont différentes (41).

Bien que les transcrits codent pour des protéines différentes, la caractéristique commune à ces protéines hybrides est l'activité tyrosine de protéine kinase constitutivement active (32)

Dans les LAL ph1 la protéine de fusion Bcr-Abl^(p190) a des caractéristiques communes à celle du Bcr-Abl^(p210) et le Bcr-Abl^(p230) :

-La partie Abl comporte différents domaines : le domaine tyrosine kinase responsable de la régulation des voies de signalisation, des domaines régulateurs de l'activité tyrosine kinase (SH2 régulateur positif, SH3 régulateur négatif), un domaine riche en proline, et des domaines de liaison à l'ADN et à l'actine et d'autres domaines fonctionnels : le domaine NLS pour la localisation cellulaire du signal et le domaine DBL segment de fixation de l'ADN au cytosquelette) (32).

- Les domaines du Bcr comprennent : un domaine spiral en N terminale (CC, acides aminés de 1 à 63), un domaine Ser /Thr kinase contenant un site d'amarrage (tyrosine phosphorylés 177, Y177), et un domaine kinase de la famille des gènes homologues ras/des facteurs d'échange de nucléotides de guanine (Rho/GEF) (32, 42).

Le domaine CC N-terminal et Y177 sont essentiels pour l'activation de la tyrosine Bcr, donc en ciblant le domaine CC pour la perturbation de la tétramérisation du Bcr-Abl1 son activité tyrosine kinase sera réduite, tandis que sa sensibilité à l'inhibiteur de la tyrosine kinase Imatinib mésylate augmente **(32)**.

La partie Bcr de la protéine Bcr-Abl comporte : un domaine OLI pour la dimérisation nécessaire à l'activité de la protéine, un domaine GrB2 qui permettent la liaison du Bcr avec le domaine SH2 d'Abl.

La protéine Bcr peut former des hétérodimères avec les protéines de fusions Bcr-Abl, avec comme conséquence une délocalisation possible de la protéine Bcr normale.

L'activité tyrosine kinase Abl est constitutivement activée par la juxtaposition du Bcr, favorisant ainsi la dimérisation, la tétramérisation et la phosphorylation ; ceux-ci augmentent les résidus phosphotyrosine sur le Bcr et comme conséquence les sites de liaison des domaines SH2 d'autres protéines **(43)**.

IV.3.2 Particularités de l'isoforme Bcr-Abl^{P190}

Le gène Bcr est plus court sans domaine DBL, domaine d'échange GTP par rapport à Bcr-Abl^{P210}, les domaines persistants du Bcr de la protéine P¹⁹⁰ sont suffisants pour une activité kinase très élevée **(42, 44)**.

Il a été prouvé qu'il y'a des différences dans les interactions protéiques et l'activation des voies de signalisation entre les deux isoformes du Bcr-Abl (P210 et P190), plus précisément dans l'interactome et le phosphoprotéome de tyrosine. Le complexe adaptateur AP2 qui régule l'endocytose médiée par le clathrin, interagit préférentiellement avec la P190, une activation très forte du facteur de transcription Stat5 et des Kinases Erk1/2 est observée avec la P210, tandis que la P190 active les Kinase Lyn**(45)**. La transcription puis la traduction de ce gène conduit à la production d'une protéine de fusion BcrAbl^{P190} possédant une importante majoration de son activité TK par rapport à Bcr-Abl^{P210}, avec un très haut niveau de phosphorylation et d'auto inhibition **(42)**. Les substrats phosphorylés par Bcr-Abl sont nombreux : GRB-2, SHC, STAT5, DOK, CRK.

IV.3.3 Les voies de signalisation associées au Bcr-Abl1.

L'hyperactivité Kinase Bcr Abl1 entraîne une activation des voies de signalisation cellulaire Ras-MAP Kinases, STAT, PI3K, Myc, Src Kinases et la voie NF-KB. L'activation de ces voies provoque une prolifération excessive, une inhibition de la différenciation et de l'apoptose, des modifications de l'adhésion cellulaire et une instabilité génétique **(46)**.

Les récepteurs de tyrosine kinase (RTK) assurent la traduction des signaux extra cellulaires en signaux intracellulaires par l'intermédiaire d'un domaine kinase fonctionnel commun.

Dans les cancers, le mécanisme d'activation dépendante du ligand peut être contourné par la surexpression des RTK, par conséquent l'augmentation de l'activité homo et hétérodimérisation du récepteur en absence du ligand, ou en

activant des mutations qui stabilisent la conformation active du récepteur, ou par stimulation autocrine **(47)**. Ces mécanismes conduisent à une activation cellulaire autonome des RTK générant des signaux prolifératifs et anti apoptotiques contribuant à la transformation **(47)**.

1-Voie Jak2/STAT

L'activation des voies de signalisation JAK 1-3 et STAT 1, 3, 5, 6 a été prouvée dans les leucémies Ph+ (P190/P210). La phosphorylation de la tyrosine entraîne une activation de certains membres de la famille Janus Kinase (JAK) des protéines tyrosine kinase, et de la famille des transducteurs et activateurs du signal de la famille de transcription (STAT) dans plusieurs voies de signalisation des facteurs de croissance et des récepteurs de cytokines. P190 et P210 Bcr Abl activent directement les différents facteurs de transcription STAT des cellules hématopoïétiques, essentiellement le STAT5. La P190 est caractérisée en plus par l'activation du STAT6**(48)**.

Le Jak2 est la principale tyrosine kinase qui contrôle la signalisation des cellules Bcr-Abl en phosphorylant le Tyr 177 du Bcr **(49, 50)**. L'activation constitutive du Jak2 entraîne la phosphorylation et l'activation du Stat 1,3 et 5. Il a été démontré que le Stat 5 est fortement activé dans la LMC et LAL Bcr-Abl positif **(51)**. En plus le JAK2 augmente l'expression d'ARNm de l'oncogène c-Myc qui joue un rôle important dans les transformations Bcr abl1**(50)**.

2-Voie PI3K-AKT-mTOR

Cette voie joue un rôle important dans la leucémogénèse induite par le Bcr abl1, en favorisant la survie cellulaire par phosphorylation et inactivation du Bad, empêchant ainsi l'apoptose. L'inhibiteur Kinase cycline dépendant (p27^{Kip1}) est un régulateur du cycle cellulaire des cellules mammifères, il représente une cible majeure pour le Bcr-Abl, cela par : le déplacement du p27^{Kip1} vers le cytoplasme où il sera inactif, l'inhibition de la transcription du gène p27^{Kip1} en affectant l'activité des facteurs de transcription de la famille des Forkhead/foxO et en induisant la dégradation du p27^{Kip1} en augmentant le niveau de Skp2. L'ensemble est médié par la voie PI3K. **(52)**.

3-Voie MAPK/ERK (RAS/RAF/MEK/ERK)

Il s'agit d'une voie centrale de transduction du signal, qui permet de transmettre les signaux des récepteurs de surface cellulaires aux facteurs de transcriptions nucléaires **(53)** ; elle interagit avec plusieurs voies de transduction du signal notamment les voies : PIK3/Akt et JAK/STAT. Les protéines Ras jouent également un rôle important dans la physiopathologie des tumeurs, environ 30% des gènes mutés du Ras sont associés aux cancers, y compris les tumeurs solides et les hémopathies malignes. L'activation du Ras peut être aussi induite par la protéine de fusion Bcr-Abl **(33, 54)**. L'hyperactivation de cette voie est induite soit directement par le Bcr-Abl ou par l'intermédiaire de cytokines activatrices, avec effet sur la prolifération **(53)**.

Le microenvironnement leucémique joue un rôle important dans le maintien de la prolifération et la survie des cellules leucémiques (55). Il a été démontré que les cellules Bcr-Abl1 présentent une surexpression du ONP (ostéopontine), qui est présent dans la niche des cellules souches hématopoïétiques, et cela en activant une cascade de signalisation impliquant RAS, RAF-1 et MAPK, ce qui explique que le Bcr-Abl 1 maintient le microenvironnement des cellules souches leucémiques à travers les voies : RAS/RAF/MEK/ERK (56).

4- TRAIL (Tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand - TNFSF10)

C'est un ligand du récepteur de l'apoptose. Il a été démontré que le gène BCR-ABL est impliqué dans l'expression spécifique de la leucémie du DR4 et DR5 et dans la sensibilité de la leucémie Ph (+) à l'activité anti-leucémique médiée par TRAIL (57). La sensibilité au TRAIL est corrélée à l'expression sur les surfaces cellulaires des récepteurs induisant la mort : DR4 ou DR5, de plus dans les LAL Ph positifs les cellules sont sensibles au TRAIL dépendant aux récepteurs DR4 et DR5 (58).

5- C/EBP α

Ce sont des facteurs de transcription qui régulent la myélopoïèse normale ainsi que celle liée aux désordres myéloïdes. Le Bcr-Abl1 supprime le niveau d'ARNm des C/EBP α via l'induction de la voie des MAPK-hnRNP-E2. Les perturbations de C/EBP α bloquent la transition des cellules myéloïdes communes des progéniteurs granulocytes et monocytes. Dans les LAL B Bcr-Abl positif, les cellules en s'exposant à des cytokines ou par expression de facteur de transcription C/EBP α ou PU.1, sont reprogrammées en cellules macrophagiques-Like. Il a été démontré que cette reprogrammation des cellules réduisait la leucémogénécité des cellules (59).

IV.4 L'autophagie

C'est un processus qui permet la séquestration des molécules cytosoliques, des organites endommagés ou des agents pathogènes dans des vésicules à double membrane, les autophagosomes, qui livrent leur contenu aux lysosomes pour la dégradation et/ou le recyclage des macromolécules résultantes (60).

Il a été démontré que l'autophagie joue un rôle important dans l'atténuation du stress cellulaire, et que les cellules exprimant l'oncogène Bcr-AbL Kinase sont dépendantes de l'autophagie pour la survie cellulaire et la leucémogénèse (61).

IV.5 Instabilité génomique

L'instabilité génomique, souvent associée aux translocations chromosomiques, représente un facteur essentiel dans la leucémogénèse (62).

Une analyse des anomalies chromosomiques réalisée chez des souris transgéniques exprimant le Bcr Abl1^{P190}, a montré que dans les stades avancés de la leucémie plusieurs aberrations chromosomiques sont apparues telles que : aneuploïdies, trisomie du chromosome 12,14 et 17. Ces résultats confirment le rôle du Bcr-Abl dans la leucémogénèse, ainsi que son effet déstabilisateur dans la régulation de la division cellulaire (63).

Le chromosome Ph dans la LMC en phase chronique est rarement associé à d'autres anomalies génétiques, cependant dans les LAL B ph positif, les LAM, les LA à phénotype mixte et les LMC acutisées et accélérées plusieurs anomalies génétiques ont été identifiées telles que : les délétions impliquant les chaînes lourdes immunoglobulines (IGH), le récepteur des Ly T (TCR), IKZF1 et *CDKN2A/B*(64).

IV.6 Les anomalies moléculaires associées aux LAL B Ph positif

a- Mutations IKZF1

Le gène IKZF1 est situé sur le chromosome 7 en position 7p12.2, il code pour IKAROS, c'est un facteur de transcription essentiel dans l'hématopoïèse impliqué essentiellement dans la régulation de la différenciation lymphoïde, cependant sa dérégulation développe des leucémies (65, 66). Il a une activité suppresseur de tumeur dans les leucémies Bcr Abl1 (25).

Dans l'hématopoïèse humaine les mutations somatiques IKZF1 résultent soit d'une perte de la protéine IKAROS soit de l'expression d'un domaine isoforme négatif ; elles sont fréquentes dans les LALB Ph+ et les LMC acutisée en LAL (phase blastique) (62). Les délétions IKZF1 sont plus fréquentes dans les LAL Ph+ par rapport aux LAL haut risque (HR) Ph-, représentant respectivement 85% vs 28% ; elles sont de mauvais pronostic (63, 68). Les mutations ponctuelles de IKZF1 dans les LAL Ph+ se voient dans 10% des cas (32).

Il a été démontré par plusieurs études que les délétions IKZF1, observées dans 75% des cas des LAL B Bcr-Abl positif jouent un rôle essentiel dans la leucémogénèse. Le séquençage des points de cassures des délétions IKZF1 a montré l'existence de recombinaisons aberrantes médiées par le (RAG) qui sont responsables de ces délétions (64). Il a été démontré que dans les LALB associées aux mutations IKZF1 pédiatriques et de l'adulte, le pronostic est péjoratif avec un impact négatif sur la survie globale et la survie sans évènements (61).

b- Mutations IKAROS

Les mutations IKAROS se répartissent en trois types : - les délétions des exons 4-7 qui conduisent à la synthèse isoforme dominante négative : IKAROS-6(IK6) qui va entraîner la délétion du domaine de liaison DNA, conduit ainsi à l'accumulation cytosolique de la protéine mutante, - les délétions des exons 2-7 qui suppriment le codon d'initiation et conduisent à l'haplo insuffisance,- et les délétions qui touchent les exons codant (appelées délétions complètes)(65, 6, (67)IK6 a été décrit dans les LAL B pédiatriques et adultes (65, 69).

c- Mutations EBF1 et PAX5

EBF (Early B-cell factor) est un facteur transcriptionnel spécifique qui contrôle la différenciation des lymphocytes B avant le réarrangement des gènes d'Ig et avant l'engagement des cellules dans la lignée B (70).

Le PAX5 (Paired box protein 5) : est aussi un facteur de transcription essentiel, il joue un rôle important dans l'engagement des cellules lymphoïdes B **(71, 72)**. Il a été montré dans l'étude GRAALL 2003/GRAAPH2003 que le PAX5 était muté chez 34% des LAL B de l'adulte, ainsi que sa délétion complète est plus fréquemment associée aux gènes de fusions Bcr-abl (53%) et TCF3-PBX1 (18%) **(72)**. Les délétions du PAX5 et EBF1 surviennent respectivement dans 50 et 14% des LAL Ph positives.

d- Délétion du BTG1

Le BTG1 est un membre de la famille des gènes anti prolifératifs, il régule la croissance cellulaire, la différenciation et l'angiogénèse, il est situé sur le chromosome 12q21.33 **(73)**. Dans les LAL, la délétion du BTG1 entraîne une résistance aux glucocorticoïdes, par la réduction de l'expression de leur récepteur et en contrôlant la transcription médiée par les glucocorticoïdes **(74)**.

e- Délétion IGH et TCR

Les délétions des 4 régions chromosomiques : 7p12-14,9p21-24,14q1.2 et 14q.32 sont retrouvées de manière récurrente dans les leucémies Ph positives.

Les délétions des gènes de chaînes lourdes d'immunoglobuline (IgH) et ceux des récepteurs TCR $\alpha/\beta/\gamma$ sont limitées aux 4 chromosomes sus cités.

Il a été démontré que les délétions IGH et TCR accompagnaient le plus souvent les délétions des gènes IKZF1 et des gènes CDKN2a/b dans les LAL pré B Ph+ **(75)**.

Le pronostic de la LAL Bcr-Abl positif a été révolutionné par le traitement avec les inhibiteurs de la tyrosine kinase, ce qui fait que l'identification et la quantification du transcrite ainsi que les différentes mutations du domaine Abl1 du transcrite sont obligatoires au diagnostic et au cours du suivi de la maladie.

Il a été conclu par Simona Sevorini et al en 2006, que la substitution des acides aminés à 7 résidus (M244V, G250E, Y253F/H, E255K/V, T315I, M351T et F359V) est présente dans 85% des mutations associées aux résistances **(76)**.

La recherche de mutations est importante, en cas d'échec à l'Imatinib ou en cas de perte de la rémission hématologique ou cytogénétique chez les patients.

La résistance au traitement par ITK peut être en rapport soit avec des mutations pré existantes (résistance primaire qui touchent 1/3 des patients) ou liée à des mutations secondaires aux traitements (résistance acquise) **(35, 77)**.

f- Les mutations du domaine Abl1

Plusieurs études ont montré que les différentes mutations du domaine Abl1 sont fréquemment localisées au niveau de :

- 1- La boucle de liaison au phosphate (boucle- P).
- 2- Site de liaison à ATP/IM
- 3- Domaine catalytique (contact SH2- boucle C)
- 4- Boucle d'activation (boucle A)

Les mutations du domaine KD Kinase inhibent la liaison des ITKs sans avoir inhiber celle de l'ATP et l'activité kinase.

Dans les LAL Ph⁺ ou de LMC, l'échec ou la perte de la rémission aux ITK sont liés à l'apparition de mutations ponctuelles du domaine KD Bcr-Abl1 (77, 78).

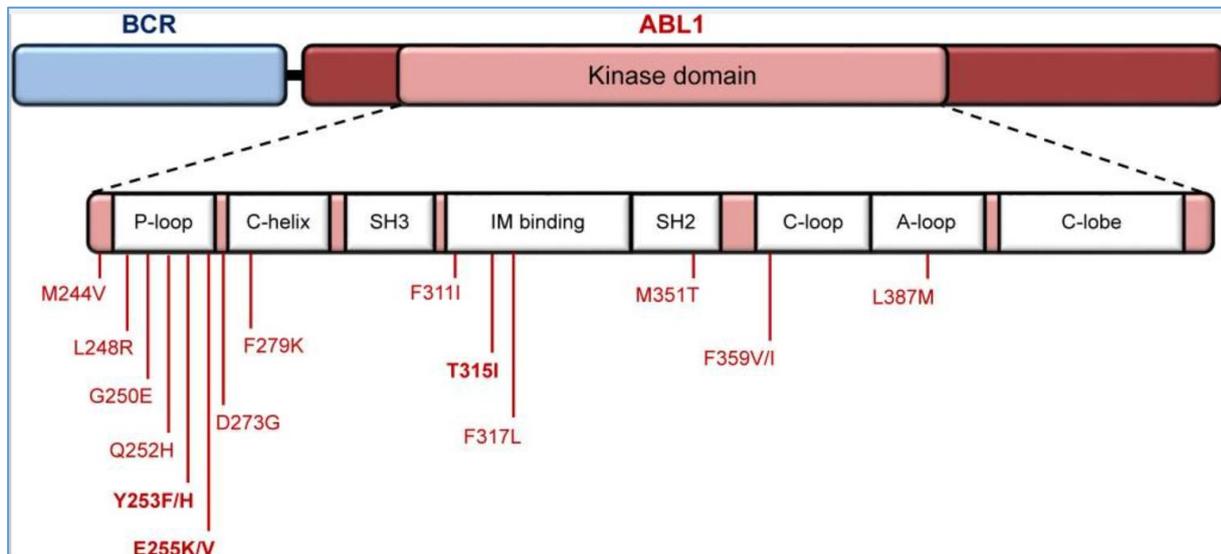


Figure n°6 : Distribution des mutations du domaine ABL1 (35)

Une étude en 2013 sur 1700 patients qui présentaient des mutations du domaine Bcr Abl kinase, a montré que 11% des pts avaient 2 ou plus de mutations de type doubles (composées) qui sont définies par la présence de multiples mutations dans la même molécule Bcr-Abl ou polyclonales par la présence de celles-ci dans plusieurs molécules Bcr-Abl dans la même cellule (79).

Ces mutations se produisent précisément soit au niveau des sites actifs de la kinase, ou au niveau des résidus qui affectent la structure tri dimensionnelle globale de la kinase, c'est-à-dire au niveau des points où elles inhibent l'activité des ITK (77, 79).

Dans la LAL Ph, ces mutations ont été notées dans 70% des patients résistants à l'IM et dans 80% des patients résistants aux ITK de deuxième génération après échec à l'IM (78).

Les patients LAL Ph positif résistants à l'Imatinib sont porteurs de mutations ponctuelles dans le domaine Abl Kinase qui interfère avec la liaison à l'Imatinib plus fréquemment la mutation T315I (site de liaison ATP/IM) (35, 36, 47).

Chaque ITK se lie d'une manière caractéristique au Bcr-Abl kinase, ce qui est à l'origine de profil de résistances différentes pour chacun d'entre eux (77).

Les patients résistants à l'Imatinib ou au Nilotinib présentent des mutations qui empêchent l'adoption de la conformation inactive Kinase dont il se lie les deux. Imatinib a plus de 55 résidus qui présentent des niveaux de résistance **(79)**.

La mutation 315I touche la topologie de la région de liaison à l'ATP, sans modifier la structure de la protéine Bcr-Abl, elle résulte de la substitution de la thréonine 315 avec isoleucine(T315I), elle constitue une véritable problématique thérapeutique car l'altération de ce résidu (gatekeeper) maintient l'activité kinase de l'oncoprotéine induisant ainsi une résistance aux ITK de 1ère et de deuxième génération **(77, 80)**.

Le résidu thréonine (315) fournit un groupe hydroxyl essentiel pour la liaison hydrogène aux ITK de première et de deuxième génération, cette liaison hydrogène est spécifique à ces inhibiteurs Abl **(77)**.

La liaison hydrogène disparaît quand la thréonine est substituée en résidu Isoleucine. Le résidu 315 qui est situé normalement en avant de la poche hydrophobe, quand il est muté la chaîne latérale Isoleucine fait saillie loin dans le site actif de l'enzyme actif, ce qui va empêcher l'entrée de l'ITK dans la poche hydrophobe, tout en laissant l'accès à l'ATP. C'est ce qui explique la résistance sous traitement par ITKs de première et deuxième génération **(77)**.

V. Diagnostic des leucémies aiguës lymphoblastiques

V.1 Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques ne sont pas spécifiques de la LAL Ph+ ; elles sont en rapport surtout avec l'accumulation de cellules lymphoïdes blastiques dans la moelle osseuse, le sang périphérique et les organes lymphoïdes extra médullaires et une insuffisance médullaire.

Les circonstances de découverte sont variables, le mode d'installation est le plus souvent brutal associant :

- Une altération de l'état général
- Signes généraux évolutifs tels que : la fièvre et les sueurs nocturnes.
- Des signes d'insuffisance sanguine, qui sont quasi constants associant à des degrés variables :
 - Un syndrome anémique.
 - Un syndrome hémorragique : le plus souvent cutané à type purpura pétéchial et ecchymotique, parfois muqueux, les hémorragies viscérales sont rares sauf dans le cas d'une coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) ou d'une leucostase. Parmi les signes de gravité : les bulles hémorragiques endobuccales et les hémorragies rétinienne au fond œil.
 - Un syndrome infectieux : lié à la neutropénie (< 0.5 G/l), il s'agit le plus souvent d'une infection résistante aux antibiotiques (infection ORL type : angine ulcéro nécrotique ou infections pulmonaires), l'infection peut être plus sévère et

disséminée donnant un tableau de septicémie avec signes de choc septique. Parfois il peut s'agir d'une fièvre de cause indéterminée.

➤ Un syndrome tumoral lié à une infiltration tumorale tissulaire :

- Atteintes tumorales lymphoïdes : on peut observer des adénopathies superficielles ou profondes parfois un épanchement pleural est associé, mais ce qui est fréquent dans la LAL Ph+ c'est l'association d'une splénomégalie **(81)**.
- Des douleurs osseuses : sont fréquentes dans les LAL, localisées aux membres inférieurs ou au niveau du sternum, le bassin, les côtes ou le dos qui peuvent être en rapport avec une localisation.
- Atteintes tumorales non lymphoïdes :
 - Les atteintes neuroméningées : sont rarement observées au diagnostic (5%), mais elles sont très fréquentes chez les patients LAL Ph+ au cours du traitement **(81, 82, 83, 84)**. Malgré la prophylaxie neuroméningée, 5 à 10 % des patients présentent une rechute neuroméningée **(83)**. Dans la majorité des cas la méningite leucémique est une découverte lors d'une ponction lombaire systématique.

Les formes symptomatiques sont très diverses, peuvent réaliser d'innombrables tableaux cliniques, on peut observer un tableau d'hypertension crânienne associant tous les signes ou incomplet (vomissements, céphalées, somnolence, raideur de la nuque, convulsions, vertige), Une raideur de la nuque ou un œdème papillaire au fond d'œil représentent des signes de grande valeur.

Les atteintes hémisphériques, plus rares, pouvant entraîner des convulsions, une hémiplégie, des troubles psychiques. La plupart des nerfs crâniens peuvent être atteints : une paralysie faciale est fréquente, ainsi qu'une atteinte des nerfs oculomoteurs et plus classiquement une anesthésie de la houppe du menton.

On peut observer aussi une diplégie faciale, des paralysies multiples et l'atteinte des racines nerveuses du rachis, le plus souvent une névralgie sciatique ou neuropathie périphérique sensitivomotrice par infiltration blastique des nerfs **(84)**.

Tout signe neurologique doit faire l'objet d'une étude du liquide céphalo- rachidien (LCR) à la recherche d'une atteinte neuroméningée.

Il a été démontré par plusieurs études que le chromosome Philadelphie est l'un des facteurs de risque d'atteinte méningée initiale, il en est de même pour l'âge, l'hyperleucocytose, l'atteinte médiastinale, l'atteinte testiculaire ou autres localisations extra médullaires, le phénotype B mature et le phénotype T mature, les LDH élevées.

Le diagnostic repose sur l'étude du LCR qui va montrer : une augmentation de la pression, une augmentation des leucocytes $\geq 5/\mu\text{l}$, une hyperprotéinorachie et une

hypo glycorachie. L'étude cytologique confirme le diagnostic le plus souvent par la présence de cellules blastiques, cependant la CMF est plus sensible **(84)**.

- Les atteintes ophtalmiques : suite à une infiltration rétinienne spécifique, du nerf optique ou de la chambre antérieure.
- L'atteinte testiculaire au diagnostic est rare (1 à 2%), se manifeste par un gros testicule douloureux, le diagnostic est confirmé par cytoponction voire une biopsie
- Les autres atteintes extra médullaires sont plus rares telle que l'atteinte péricardique ou cutanée.
- Un syndrome d'hyperviscosité et de leucostase : seules les formes très hyper leucocytaires, dépassant les 200 Giga /L sont responsables d'un syndrome de leucostase. Celui-ci est secondaire à un trouble de la microcirculation et de la perfusion tissulaire par envahissement blastique circulatoire. Le tableau comporte : une défaillance respiratoire aiguë et œdème pulmonaire lésionnel avec hypoxie et un aspect de pneumopathie alvéolo-interstitielle à la radiographie pulmonaire.

La leucostase cérébrale entraîne une hypoxie cérébrale, des troubles de la conscience, des convulsions, ataxie, nystagmus et troubles sensoriels.

Les atteintes hépatique et rénale peuvent être également associées.

Dans les hyperleucocytoses majeures, on peut observer des thromboses artériolaires ou micro emboliques ainsi que des thromboses veineuses.

- Un syndrome de lyse tumorale : regroupe les complications métaboliques liées à la libération massive de produits de lyse cellulaire.

Il s'agit d'une hyper uricémie et une hyperphosphorémie. Ces troubles sont le plus souvent aggravés par le traitement d'induction, de ce fait la chimiothérapie doit être débuté à doses progressives dans les formes hyper leucocytaires >50 Giga/l.

Le syndrome de lyse tumorale est le plus souvent associé au syndrome de défibrination lié à la libération de facteurs cellulaires à activité pro coagulante. Il associe une Hypofibrinogénémie, thrombopénie, allongement du temps de Quick et du facteur V et augmentation du taux de D dimères.

V.2 Diagnostic biologique

V.2.1 Hémogramme

Il est toujours anormal, et représente un examen essentiel pour l'orientation du diagnostic, il retrouve :

- Une anémie de sévérité variable, normocytaire normochrome parfois légèrement macrocytaire, arégénérative.
- Une thrombopénie fréquente, le plus souvent sévère.
- Un taux de leucocytes variable, la leucocytose tient compte de la blastose périphérique, allant de la leucopénie à l'hyperleucocytose.

- La neutropénie est fréquente.

Le frottis sanguin confirme les données de l'hémogramme et montre souvent la présence de leucoblastes (description ci-dessous)

V.2.2 Myélogramme

C'est l'examen clé du diagnostic, même s'il existe des blastes circulants, établissant, par une étude morphologique des leucoblastes, le diagnostic de leucémie aiguë. Il permet aussi de réaliser d'autres examens spécialisés tels que : les colorations cytochimiques des myéloperoxydases ou du noir soudan, l'immunophénotypage ayant un intérêt pour le diagnostic de variété de LA., la cytogénétique et la biologie moléculaire pour le pronostic.

La moelle est le plus souvent cellulaire, pauvre en mégacaryocytes ; l'infiltration blastique est supérieure à 20% et parfois elle est plus massive allant jusqu'à 100%.

L'étude d'un frottis médullaire coloré au May-Grünwald Giemsa (MGG), montre des leucoblastes de petite taille, à noyaux volumineux, rarement nucléolés, au cytoplasme peu abondant agranulaire ; c'est la forme la plus rencontrée chez l'enfant ; chez l'adulte les leucoblastes peuvent avoir un aspect plus hétérogène, de taille moyenne à grande, à noyau nucléolé, souvent indenté et cytoplasme plus abondant basophile et agranulaire.

Dans le cas où une myélofibrose est associée, le myélogramme peut être non contributif, le diagnostic sera alors confirmé par une biopsie ostéomédullaire (BOM).

Les sous types décrits par la classification FAB n'ont actuellement aucun intérêt diagnostique ou pronostique dans le cas de LAL Ph positif. La recherche des myéloperoxydases dans les cellules blastiques a un intérêt d'orientation diagnostique, car sa positivité permet d'éliminer son appartenance à la lignée lymphoïde, mais sa négativité ne permet pas d'éliminer une LAM0.

V.2.3 Etude immunophénotypique

L'immunophénotypage est devenu une étape incontournable au diagnostic des leucémies aiguës lymphoblastiques, un complément indispensable au myélogramme après analyse morphologique et cytochimique, car il contribue à la caractérisation précise du clone leucémique, en déterminant l'appartenance à une lignée cellulaire lymphoïde B ou T et en décrivant son stade de maturation selon la classification de l'European Group for the Immunological characterization of Leukemia (EGIL) **(85).**(Tableau I , Tableau II).

L'immunophénotypage repose sur la recherche, par cytométrie en flux (CMF), de marqueurs de surface ou intra cytoplasmiques, en utilisant des anticorps monoclonaux. L'immunophénotypage présente d'autres intérêts comme la mise en évidence de marqueurs aberrants, l'évaluation de la maladie résiduelle ainsi que

l'adaptation de la stratégie thérapeutique en fonction de la présence de certains marqueurs. (Exemple : association du Rituximab dans les LAL CD20 positif).

Donc cet examen a un intérêt diagnostique et pronostic.

	CD19+ et / ou CD79a+ et /ou CD22+	CD10	Chaines μ intra cytoplasmique	Ig de surface Kappa ou Lambda
LAL BI : pro B	+	-	-	-
LAL BII : commune	+	+	-	-
LAL BIII : pré B	+	+	+	-
LAL B IV : mature	+	+	+	+

Tableau I : Classification immunologique des LAL B selon le groupe EGIL (85)

	cCD3	CD7	CD5	CD2	CD1a	sCD3	CD34
LALT I (pro T)	+	+	-	-	-	-	+/-
LALT II (pré T)	+	+	+	+	-	-	+/-
LALT III (corticale)	+	+	+/-	+/-	+	+/-	-
LALT IV (mature)	+	+	+/-	+	-	+	-

Tableau II : Classification immunologique des LALT selon le groupe EGIL (85)

Seul l'examen par CMF est susceptible d'identifier les leucémies aiguës bi phénotypiques et bi linéales (BAL) en mettant en évidence un «score immunologique» de l'EGIL supérieur à 2 dans au moins deux lignées. (**Tableau III**)

Score	Lignée		
	B	T	Myéloïde
2 points	CD79a CD22 cytoplasmique IgM cytoplasmique	CD3 Anti-TCR $\alpha\beta$ Anti-TCR $\gamma\delta$	Anti-MPO
1 point	CD19 CD10 CD20	CD2 CD5 CD8 CD10	CD13 CD33 CD117 CDW65
0,5 point	TdT CD24	TDT	CD14 CD15 CD64

Tableau III : Score de BAL (85)

Le chromosome Philadelphie est identifié presque exclusivement dans les LALB, les sous types immunologiques, les plus fréquemment retrouvés sont : LAL B communes dans 78 % des cas, les LAL pré B dans 20% des cas, rarement le phénotype pro B. La LAL T Ph+ est exceptionnelle (**81, 82**). Les LAL Ph+ de phénotype mixte sont aussi exceptionnelles.

Les cellules blastiques expriment le plus souvent les antigènes de surface : le CD34 (dans 89% des cas), le CD10 et le CD19, et fréquemment les marqueurs myéloïdes telle que : le CD13 et le CD33 dans 15 à 20% des cas, le CD66c et le CD25 (Interleukine-2 receptor alpha chain) (**81, 82, 86**).

V.2.4 Etude cytogénétique

L'analyse cytogénétique est un examen indispensable lors du diagnostic d'une leucémie aiguë lymphoblastique. Elle a un intérêt diagnostique, thérapeutique et pronostique.

Elle permet de rechercher les anomalies de nombre de chromosomes et les anomalies de structures récurrentes. Ces anomalies acquises sont recherchées par des techniques de cytogénétique conventionnelle et moléculaire (caryotype et l'hybridation in situ de sondes fluorescentes FISH).

V.2.4.a La cytogénétique conventionnelle

La cytogénétique conventionnelle étudie les chromosomes après division cellulaire, par caryotype, après une étape de culture cellulaire qui permet d'obtenir des chromosomes bloqués en métaphase, dans le but de détecter des anomalies de nombre (hyperploïdie, hypoploïdie ...) ou des anomalies de structure (délétion, translocation ...), par la suite une formule chromosomique est établie selon la nomenclature internationale ISCN (International System for human Cytogenetic Nomenclature).

V.2.4.b La cytogénétique moléculaire

La technique FISH (Hybridation in Situ par fluorescence) est basée sur le principe de réassociation spécifique des acides nucléiques, elle permet l'étude des anomalies en utilisant des sondes moléculaires marquées par des fluorochromes. Elle est complémentaire du caryotype, et son utilité a été largement démontrée dans la LAL.

Elle permet de mettre en évidence des anomalies cryptiques en cytogénétique conventionnelle ou de confirmer des anomalies suspectes.

L'hybridation in situ peut être réalisée sur métaphases ou sur noyaux interphasiques.

FISH métaphasique : c'est le gold standard, elle permet de visualiser les chromosomes, la position des sondes et le mécanisme de l'anomalie.

FISH interphasique : l'étude des noyaux interphasiques permet de compter plus de cellules et de réaliser l'étude sur différents types de prélèvements, soit sur noyaux directement à partir de culot cytogénétique, sur cytopspin, lames d'étalement de moelle ou sur des tissus paraffinés.

Depuis les années 1980 plusieurs anomalies chromosomiques caractéristiques ont été diagnostiquées dans les LAL (70% chez l'adulte), ayant un intérêt pronostic indépendant des autres paramètres cliniques et biologiques.

Les classifications des LAL proposées par l'OMS en 2008 et en 2016 sont basées sur la cytogénétique au diagnostic.

Dans les LAL B, parmi les anomalies récurrentes qui ont été distinguées, il y'a la translocation (9;22) (q34 ; q11.2) ou chromosome Philadelphie(Ph), fusion Bcr-Abl1, qui a une place particulière du fait de son mauvais pronostic et son intérêt thérapeutique.

Le chromosome Philadelphie, identifié la première fois en 1960 dans la Leucémie myéloïde chronique, est également retrouvé dans les LAL B principalement chez l'adulte (25 à 30 %), sachant que cette incidence augmente avec l'âge, et elle est beaucoup plus rare chez l'enfant environ 3 %.

Le chromosome Philadelphie est le résultat d'une translocation réciproque (9;22) (q34.q11) mise en évidence par caryotype conventionnelle, et par FISH. Cette translocation entraîne la fusion d'un gène de fusion impliquant le gène Bcr sur le

chromosome 22 et le gène Abl1 sur chromosome 9. Abl1 est une enzyme à activité tyrosine kinase, le réarrangement Bcr/Abl1 conduit à une dérégulation de cette activité qui devient constitutive **(81, 86, 87, 88)**.

A noter l'existence fréquente d'anomalies chromosomiques additionnelles au diagnostic dans les LAL Ph positif (60 à 70% des cas), telles que : l'hyperploïdie, trisomie 8, duplication du chromosome Ph, délétion 7p ou 9p monosomie 7 et 9, Ph surnuméraire associé à un der 22(9 ;22) et monosomie du 7 **(81, 86, 87, 88, 89)**.

Il a été démontré par plusieurs études l'impact significatif de ces anomalies additionnelles dans les LAL Ph positif, un +8 est associé à un risque élevé de rechute **(90)** ; 15 % des LAL Ph+ montrent au caryotype une hyperploïdie élevée avec un pronostic favorable **(86)**.

V.2.5 Biologie moléculaire

La biologie moléculaire est devenue un examen indispensable dans les LAL, elle a un intérêt diagnostique, thérapeutique et pronostique.

Donc elle permet de mettre en évidence les transcrits de fusion correspondant à certaines anomalies cytogénétiques au caryotype, ainsi que d'autres anomalies ayant un impact pronostic, permettant ainsi de proposer un traitement ciblé : exemple de l'inhibiteur de tyrosine kinase dans le cas du transcrit Bcr Abl, et d'autres part elle permet de réaliser l'évaluation thérapeutique et le suivi de la maladie résiduelle.

La recherche des transcrits du gène de fusion Bcr Abl est réalisée par RT-PCR. Cette technique repose sur l'extraction d'acides nucléiques, la transformation d'ARN en son ADN complémentaire (ADNc) grâce à une transcriptase inverse, puis l'amplification par PCR de l'ADNc, la RT-PCR, qualitative ou quantitative, il s'agit de la RT-QPCR (Quantitative Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction).

La RT-PCR se fait sur un prélèvement sanguin, c'est la plus sensible dans la détection du transcrit Bcr Abl.

D'autres techniques se sont développées, comme la RT –MLPA (Multiplex ligation dependent probe amplification), avec l'avantage qu'elle permet la recherche simultanée de plusieurs transcrits de fusion.

Dans les LAL Ph+ le transcrit Bcr-Abl est identifié spécifiquement et plus sensiblement par la RT-PCR, permettant aussi d'identifier d'une manière spécifique le type du transcrit : type m Bcr-Abl1 (désigné e1a2) et plus rarement M Bcr-Abl1 (désigné b2a2 ou b3a2) dans 20 à 40% des LAL Ph positif **(86)**.

Une fois le type du transcrit est identifié, on peut réaliser avec la RT-PCR quantitative le monitoring de la MRD, qui est devenue primordiale dans le suivi des patients LAL Ph+. Elle sera réalisée en post induction et au cours de l'évolution, le rythme est déterminé selon les protocoles thérapeutiques utilisés.

La réponse moléculaire complète (RMC) est définie par le ratio BCR- Abl1/Abl1=0, la réponse moléculaire majeure (RMM) : ratio Bcr Abl1/Abl 1< 0.1%, la rechute

moléculaire est définie par augmentation d'au moins 2 logs de l'expression du Bcr Abl1.

Le NGS a un intérêt primordial dans la recherche de délétions génomiques additionnelles, ayant un intérêt pronostic majeur ; plusieurs études se sont intéressées à ce domaine notamment l'étude italienne réalisée par Anna Lucia Fedullo et al **(91)**, qui a étudié l'impact de ces délétions sur la réponse moléculaire complète et sur la survie sans événements. Ces dernières ont été recherchées par Cytoscan HD.

Les délétions identifiées sont : la délétion IKZF1 dans 84% des cas, du PAX5 chez 36.2% et la délétion CDKN2A/B dans 31.9% et d'autres moins fréquentes telles que : délétions MLLT3, BTG1, BTLA, CD200, et RB1, cependant ces délétions associées qui ont été identifiées sont : délétion IKZF1 et CDKN2A/B et ou PAX5.

Dans cette étude ils se sont intéressés aussi à d'autres nouvelles délétions ayant un intérêt pronostic comme : la délétion MEF2C et KRAS **(91)**.

Parmi les recommandations de la NCCN pour les LAL Ph positif c'est la réalisation du screening mutationnel dans les formes réfractaires et en rechutes.

Les rechutes sont souvent associées aux mutations de résistance au domaine Bcr-abl kinase, observées dans 70 à 80 % des patients résistants à l'Imatinib et 80% des patients résistants aux ITK de deuxième génération. Les mutations les plus fréquentes sont : P-Loop et T315I **(76, 93)**.

La mutation T315I donne une résistance à l'Imatinib et à l'ensemble des ITKs de deuxième génération ; actuellement seule une ITK de troisième génération (Ponatinib) est efficace dans cette mutation **(78)**.

Les mutations composées (Compound) sont fréquentes dans les LAL Ph positifs et les LMC en phase blastique, en rapport avec l'instabilité génétique favorisant ainsi l'acquisition de nouvelles mutations et par conséquent les rechutes résistantes aux ITK **(78)**.

L'analyse des mutations chez les patients LAL ph positif, traités par ITK première et deuxième génération par une étude Italienne **(94)** a montré que :

- Chez les patients résistants à l'Imatinib, 69.3% ont présentés des mutations du domaine KD Bcr-Abl, le nombre de mutations était variable chez le même patient, les plus fréquentes sont : T315I et les mutations P-Loop : E255K et Y253H.
- Chez les patients réfractaires à l'Imatinib, 78% sous ITK deuxième génération ont présenté des mutations KD, cependant 79.6% d'entre eux étaient résistants au Dasatinib dont les mutations les plus fréquentes étaient : T315I suivi d'autres : F317L, T315A, V299A, F317I, F317V, F317C, E255K.

V.3 Classifications OMS des LAL

En 2001 l'OMS a publié une classification des tumeurs des tissus myéloïdes et lymphoïdes, basée sur des critères cytogénétiques et moléculaires couplés aux caractéristiques cytologiques, immunophénotypiques, cytochimiques.

Cette classification a permis pour la première fois un langage commun international.

En 2008, cette classification a été révisée intégrant des entités spécifiques dans les LALB, présentant des anomalies chromosomiques et ayant des caractéristiques phénotypiques et pronostiques, contrairement aux LALT qui n'ont pas été subdivisées malgré la diversité des anomalies cytogénétiques, vu l'absence d'impact clinico-biologique.

Le terme de lymphome ou leucémie est précisé selon la présentation initiale du patient, mais dans les deux situations le même type de leucoblastes est en cause.

En 2016, l'OMS a publié une nouvelle classification, qui est une révision de celle de 2008, en intégrant des informations récentes. Elle a inclus les LA dépourvues d'antigènes spécifiques de lignée et les LA de phénotype mixte et quelques entités provisoires (1).

Leucémies aiguës /Lymphomes lymphoblastiques B :

- Leucémie aiguë /Lymphome lymphoblastique sans autre spécification
- Leucémie aiguë /Lymphome lymphoblastique avec anomalies cytogénétiques récurrentes :
 - Leucémie aiguë /lymphome lymphoblastique B avec t(9;22) (q34, q11.2) ; fusion BCR-ABL1.
 - Leucémie aiguë /lymphome lymphoblastique B avec t (v;11q23.3) ; KMT2A réarrangé (anciennement MLL)
 - Leucémie aiguë /lymphome lymphoblastique B avec t (12;21) (p13.2 ; q22.1) ; ETV6-RUNX1 (TEL-AML1).
 - Leucémie aiguë /lymphome lymphoblastique B avec hyperploïdie (plus de 50 chromosomes).
 - Leucémie aiguë /lymphome lymphoblastique B avec hypo diploïdie (moins de 44 chromosomes).
 - Leucémie aiguë /lymphome lymphoblastique B avec t (5;14) (q31.1 ; q32.3) ; fusion IL3-IGH.
 - Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t (1;19) (q23;p13 ; 3) ; fusion TCF3-PBX1.
 - Entité provisoire : Leucémie aiguë /lymphome lymphoblastique B, BCR-ABL1-like.
 - Entité provisoire : Leucémie aiguë /lymphome lymphoblastique B avec iAMP 21.

Leucémies aiguës /Lymphomes lymphoblastiques T : une catégorie unique et deux entités provisoires :

- Leucémie aiguë /Lymphome lymphoblastique à précurseurs T précoces (Early T)
- Leucémie aiguë /Lymphome Lymphoblastique à cellules NK

V.4 Diagnostic différentiel de LAL bcr-abl positive

Après caryotype/FISH mettant en évidence le Ph+/bcr-abl+, depuis l'utilisation de la CMF, il est très rare d'être confronté à un problème diagnostique. Deux pathologies, la LMC en acutisation lymphoïde et exceptionnellement la LAM0 peuvent être discutées dans un contexte clinique. Dans ces cas l'étude cytologique du sang, de la moelle, la CMF et l'évolution aident au diagnostic.

VI. Bilan d'extension

Une fois le diagnostic confirmé, un bilan d'extension doit être réalisé comportant :

VI.1 : Etude du liquide céphalorachidien (LCR)

Elle est systématique dans toutes les LAL, même en dehors de signes d'atteinte neuroméningée, elle permet de rechercher les cellules blastiques au niveau du liquide céphalorachidien.

L'atteinte méningée est de mauvais pronostic, rare au diagnostic, son incidence est de 5-10% **(84)** mais elle est plus fréquente dans les LAL Ph positif au cours du traitement **(81, 82, 83,84)**.

L'étude du LCR permet de réaliser le comptage des leucocytes, ainsi que l'étude cytologique qui sera complétée par l'étude de la protéinorachie et la glycorachie, ces dernières seront majorées dans le cas d'une atteinte neuroméningée.

Les malades sont classés ainsi : CNS-1(leucocytes < 5/ μ l) et pas de lymphoblastes au cytopspin), CNS-2 (leucocytes < 5/ μ l et présence de lymphoblastes au cytopspin), CNS-3 (leucocytes \geq 5/ μ l et lymphoblastes au cytopspin et ou atteinte clinique ou radiologique), TLP- (PL traumatique avec \geq 10/ μ l RBC et absence de lymphoblastes au cytopspin), TPL + (PL traumatique avec \geq 10/ μ l RBC et présence de lymphoblastes au cytopspin).

L'étude du LCR doit être complétée par une cytométrie sur LCR s'il y'a une forte suspicion d'atteinte neuroméningée ; elle est plus sensible, mais elle nécessite un prélèvement de 40 gouttes de LCR et un acheminement très rapide au laboratoire.

Dans le cas d'une atteinte neuroméningée, on doit compléter l'exploration par une IRM cérébrale qui est plus sensible ; en cas d'atteinte, elle met en évidence des hyper signaux périventriculaires T1 rehaussés par le gadolinium, des localisations tumorales parenchymateuses, une atteinte des leptoméninges ou du tronc cérébral.

VI.2 Le Fond 'œil

Le fond' œil constitue un examen essentiel dans la leucémie aiguë lymphoblastique, d'une part à la recherche d'une hémorragie rétinienne et d'autre part à la recherche d'une extension oculaire ou signes indirectes d'une atteinte neuro méningée.

L'incidence estimée de l'atteinte oculaire dans la leucémie aiguë lymphoblastique est de 5 à 13 %, on peut observer une infiltration du nerf optique, de la rétine, de l'iris ou de l'orbite. L'atteinte oculaire est de mauvais pronostic **(95)**.

L'œdème papillaire est parmi les signes révélateurs d'une atteinte du nerf optique, il est secondaire à une obstruction veineuse suite à une invasion périvasculaire par les cellules blastiques.

Donc une baisse de l'acuité visuelle, infiltration périvasculaire et para papillaire rétinienne, une atteinte asymétrique et absence de signes cliniques d'une hypertension intracrânienne ou de méningite est en faveur d'une atteinte du nerf optique. Le fond œil doit être complété par une IRM oculaire.

Parmi les autres signes qu'il faut rechercher au fond œil c'est : les hémorragies rétiniennes à centre blanc connues sous le nom de : taches de Roth, les nodules cotonneux, les exsudats, et les hémorragies rétiniennes qui sont le plus souvent observés dans la rétinopathie leucémique.

VI.3 Radiographie thoracique

La radiographie thoracique obligatoire recherchera un infiltrat pulmonaire témoignant d'une leucostase pulmonaire en cas d'hyperleucocytose majeure, des images évoquant une infection ou un élargissement médiastinal fréquent dans les LALT.

VI.4 Echographie abdominopelvienne

Cet examen est réalisé pour rechercher des adénopathies profondes, une hépatosplénomégalie si elles ne sont pas palpables à l'examen clinique, des épanchements intra péritonéaux.

VII. Bilan de complications

VII.1 Bilan général

- Un bilan d'hémostase doit être réalisé afin de dépister une coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) qui est majorée par une hyperleucocytose majeure et surtout après la mise en route de la chimiothérapie.

Il comporte : un temps de Quick, un TCK, taux de Fibrinogène, la recherche de produits de dégradation de fibrine, des complexes solubles et les D Dimères.

La CIVD augmente le risque hémorragique liée à la thrombopénie.

- Evaluation de la fonction hépatique à savoir une cytolyse et ou une choléstase sont souvent révélatrices d'une localisation hépatique.
- Evaluation de la fonction rénale et du bilan métabolique, à la recherche de signes en faveur d'un syndrome de lyse tumorale, à savoir : une hyper uricémie, une hyperkaliémie, une hyperphosphatémie, une hypocalcémie et enfin une insuffisance rénale. Une élévation du taux de LDH est souvent proportionnelle à la masse tumorale et au syndrome de lyse, ces perturbations sont le plus souvent aggravées par la chimiothérapie.

VII.2 Pandémie SARS-CoV-2 et Leucémies aiguës

Des complications sévères se sont produites chez 21% à 41% des patients atteints de leucémies aiguës occasionnant une mortalité très élevée liée à l'infection SARS-COV2, survenant chez 20% des cas de leucémies aiguës surtout myéloïdes **(92)**.

Ces complications multifactorielles sont associées à une leucémie active, à un âge plus avancé et à l'arrêt du traitement.

Recommandations

- Assurer rigoureusement les précautions environnementales : port de masque facial, distanciation sociale, restriction des visiteurs, ventilation des chambres, l'isolement des patients et le respect des mesures générales d'hygiène.
- Délai de traitement recommandé jusqu'à la négativité du SARS-CoV-2 si possible (séroconversion). Arrêt du traitement non recommandé.
- Impact de la neutropénie et de la lymphocytopénie est controversé
- Proposer précocement la vaccination à tous les patients LAL.
- Traiter précocement par un traitement antiviral pour prévenir la progression de la maladie et favoriser l'élimination rapide du virus.
- Le syndrome inflammatoire sévère doit être traité rapidement.

VIII. Bilan préthérapeutique

Le bilan préthérapeutique comporte :

- Des sérologies virales : hépatite C, hépatite B, HIV, CMV
- Evaluation de la fonction cardiaque : par une échocardiographie et ou la scintigraphie, afin d'éliminer une contre-indication aux Anthracyclines.
- Groupe sanguin avec phénotype érythrocytaire étendu.
- Chez l'homme : conservation du sperme si possible.

- Chez la femme : demander le taux de β HCG afin d'éliminer une grossesse, proposer un traitement hormonal anovulatoire durant toute la durée du traitement, prévoir une ablation d'un éventuel stérilet.
- La mise en place d'une chambre implantable per cutanée ou mieux d'un cathéter central, souvent nécessite une préparation par transfusion de plaquettes. Elle peut être différée si CIVD associée ou hyperleucocytose majeure.
- Typage HLA du patient dès l'obtention de la rémission complète et de tous les membres de sa fratrie, si patient candidat à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

IX. Traitement

IX.1 Traitement symptomatique

En absence de tout traitement, la leucémie aiguë est mortelle en quelques semaines par complications hémorragiques et ou infectieuses, pour cela il est impératif, au diagnostic d'une LA de dépister les signes de gravité et entamer un traitement symptomatique adéquat afin de pouvoir commencer un traitement spécifique.

IX.1.1 Support transfusionnel

Dans la majorité des cas, les patients se présentent en état général altéré, lié à la gravité et à la profondeur des signes d'insuffisance sanguine, notamment l'anémie sévère et la thrombopénie sévère, qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital des patients. Ces cytopénies sont aggravées par la chimiothérapie.

- En cas d'anémie, on doit transfuser les patients avec des concentrés globulaires isogroupes isoRhésus phénotypés filtrés irradiés déleucocytés, afin de maintenir un taux d'hémoglobine > 8 g /dl.
- Transfusion de culots plaquettaires unitaires ou standards dans le but de prévenir ou d'arrêter une hémorragie, le taux de plaquettes doit être maintenue au-delà de 20 G/L voir 30G/L si fièvre.
- En cas de CIVD associée, où le risque de syndrome hémorragique sévère est accentué, notamment d'hémorragie cérébro-méningée, le traitement consiste en plus de la transfusion de plaquettes, la transfusion en plasma frais congelé, l'héparinothérapie est discutée surtout si la thrombopénie est sévère.

IX.1.2 Prévention et traitement d'un syndrome infectieux

Les infections fongiques ou bactériennes constituent la première cause de décès dans les LAL de l'adulte, de ce fait, l'application des mesures d'asepsie, l'utilisation de facteurs de croissance, d'antibiothérapie et un traitement antiviral en prophylaxie

sont devenus obligatoires dans les protocoles intensifs, vu le risque de neutropénie et de lymphopénie sévère.

Il s'agit surtout de pneumopathies pouvant rapidement évoluer vers la décompensation et le choc septique. Actuellement il est impératif de connaître la flore des patients à l'hospitalisation, en réalisant les prélèvements des gîtes, et de réaliser une enquête microbiologique, et radiologique adéquate, en fonction du site d'appel d'infection à savoir : une radiographie thoracique voir une TDM thoracique, ECBU, hémocultures), cependant dans la plupart des cas la fièvre est isolée sans foyers évidents. Dans ce cas il faut mettre une antibiothérapie à large spectre en urgence sans attendre les résultats de la bactériologie, à savoir une céphalosporine de troisième génération visant les bacilles gram négatif, associée à un aminoside ; si instabilité hémodynamique. au bout de 24h ou fièvre persistante, associer un anti staphylocoque, un antifongique et un antiviral si la fièvre persiste au-delà de 72h.

IX.2 Traitement des complications métaboliques

Les complications métaboliques sont liées au syndrome de lyse qui est fréquent dans les formes hyper leucocytaires et à forte masse tumorale, souvent aggravé par la mise en route de la chimiothérapie.

Le syndrome de lyse tumorale (SLT) est la conséquence de la destruction massive de cellules tumorales, conduisant au relargage au niveau de la circulation de composés intracellulaires : acides nucléiques, les phosphates, le potassium et le calcium. Il associe une hyperuricémie, une hyperkaliémie, une hyperphosphatémie et une hypocalcémie ainsi qu'une insuffisance rénale (IR) suite à une précipitation de cristaux d'acides phosphocalciques ou d'acide urique. Le syndrome de lyse doit être prévenu obligatoirement avant même d'entamer la chimiothérapie.

Le traitement du SLT comporte deux phases :

- **Traitement préventif** : systématique chez tous les patients à haut risque :
 - Maintenir une diurèse satisfaisante par une hyperhydratation de 1.5 à 3 l/m² /j.
 - Prévenir ou traiter l'hyper uricémie : chez les patients à haut risque, l'urate d'oxydase recombinante est le traitement de référence. Elle permet de transformer l'acide urique en allantoiné, une molécule plus hydrosoluble à la dose de 0.2 mg/Kg/j pendant 3 à 5 jours. Chez les patients à faible risque l'hyper uricémie peut être contrôlée par Allopurinol à la dose de 400 à 600 mg/j.
 - Ne pas corriger une hypocalcémie chez les patients à risque et sans troubles neurologiques liées à hypocalcémie.
 - Supprimer les apports en potassium et en phosphate chez les patients à risque.
- **Traitement curatif** : En plus des mesures sus citées, on peut discuter :
 - L'épuration extra rénale en cas d'insuffisance rénale aiguë, ou de troubles métaboliques menaçants.

- Des diurétiques : afin de maintenir un flux tubulaire satisfaisant ou des chélateurs de phosphates.

La surveillance doit être rapprochée toutes les 4 à 6h, par la réalisation d'un bilan métabolique. En cas d'hyperkaliémie ou d'hyperphosphatémie, un ECG est nécessaire.

IX.3 Traitement de première ligne des LAL Ph positif

IX.3.1 Traitements classiques avant l'introduction des ITKs

Avant l'utilisation des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITKs), les LAL Ph+ ont été traitées avec les mêmes protocoles thérapeutiques que les autres LAL ; les LAL Ph+ constituaient alors un groupe de pronostic défavorable avec des taux de rémission complète obtenus avec la chimiothérapie seule inférieurs à 70% et une survie à long terme très mauvaise de moins de 20%. De plus, avec ces protocoles, la plupart des patients rechutaient en moins d'une année. Les meilleurs taux de survie sont notés chez les patients allogreffés avec à long terme des survies de 40 à 50%. En effet, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) chez les pts LAL Ph+, traités avant l'ère des ITK constituait la seule alternative pour espérer une survie plus longue **(96,97, 100, 102, 103,104)**.

Plusieurs études ont été réalisées attestant des résultats thérapeutiques de cette période.

IX.3.1.a Etude UKALLXII/ECOG 2993(96)

Décrit un sous-groupe de 267 LAL Ph+ adultes, d'âge moyen = 40 ans (15-60).

Le taux de rémission complète (RC) après phase 1 et 2 était de 67% ; il était de 87% pour les pts Ph négatif.

A 5 ans et 10 ans, la SSE était respectivement de 17 et 15.5% et la SG de 22% et 18% respectivement. A 5 ans et 10 ans, la SG des pts allogreffés à partir d'un donneur géno-identique, phéno-identique (MUD) ou traités par chimiothérapie seule était respectivement de 44%, 36%, et 19% et 39%, 31% et 13%, alors que la SSE à 5 ans était respectivement de 41%, 36%, et 9%.

Dans cette étude, il a été démontré que la SG à 5 ans des patients ayant un donneur est légèrement meilleure que celle des pts sans donneur : 34% vs 25%.

Le taux de TRM post HSCT à partir d'un donneur phéno-identique est inférieur par rapport à celui à partir d'un donneur non apparenté : 27% versus 39%.

Il y avait significativement plus de rechutes à 5 ans après HSCT chez les pts n'ayant pas développé une GVH = 65% [IC 95 %, 43%-87%] versus chez les pts ayant fait une GVH= 32 % [IC 95 %, 15%-49%].

Les facteurs ayant eu un impact positif sur la survie sans rechute (SSR) étaient la présence d'un Ph supplémentaire (+ der 22) et l'hyperploïdie.

Les facteurs ayant eu un impact négatif sur la SG, la SSR et la SSE étaient la présence d'une del 9p, un taux de GB > 30 G/l ($P < 0.001$) et l'âge > 50 ans sur la SG ($p = 0.005$).

IX.3.1.b Etude LALA 94

L'étude LALA 94 publiée en 2002 (**97**), a porté sur 154 pts LAL Ph+ âgés de 17 à 56 ans, inclus entre 1994 et 2000. La chimiothérapie d'induction associait : corticoïdes, Vincristine, Cyclophosphamide et Anthracyclines (Daunorubicine ou Idarubicine), suivie d'une consolidation à base de Mitoxantrone et Cytarabine à doses intermédiaires (HAM). Les patients en RC après deux cures sont proposés pour une allogreffe de CSH si donneur HLA compatible disponible ; en absence de donneur, une autogreffe est proposée.

Le taux de RC après la cure de consolidation était de 67%. La SG à 3 ans était estimée à 19% pour les patients Ph+ ((95% IC, 8% à 33%), vs 54% pour les pts Ph- ((95% IC, 32% à 71%). Le taux de rechutes à 3 ans était de 65%.

L'analyse des facteurs pronostiques suivants (âge, GB, donneur apparenté ou non, réponse précoce /tardive) conclue que les mauvais résultats sont liés à la réponse tardive voir l'échec thérapeutique obtenu par la chimiothérapie seule, au taux de rechute élevé observé même chez les patients en RC1.

Les facteurs pronostiques ayant un intérêt positif sur la prolongation de la survie sont l'obtention d'une rémission moléculaire précoce après 2 cures de chimiothérapie et la présence d'un donneur allo génique.

En 2004, la mise à jour de l'étude LALA 94 (**104**) confirme les résultats médiocres obtenus dans les LAL Ph+ avec une médiane de SG de 15.7 mois et des taux de SG à 3 ans à 28%, et à 5 ans à 24%.

Pour les patients autogreffés, la SG médiane était de 14,2 mois et pour les patients allogreffés elle était de 21,5 mois, avec des taux de SG à 3 ans de 17 % et 36 %, respectivement, en faveur de l'allogreffe ($p = 0.009$).

Ainsi, les résultats du traitement des LAL Ph+ par le protocole LALA sont clairement mauvais.

IX.3.1.c Le protocole « Hyper CVAD »

Il a été développé aux Etats Unis par l'équipe du MD Anderson Cancer Center (MDACC) de Houston. Le protocole Hyper CVAD comporte le Cyclophosphamide fractionné, la vincristine la Doxorubicine et la Dexaméthasone.

Il a été appliqué à une cohorte de 204 patients présentant une LAL, recrutés entre 1992 et 1998, et a permis d'obtenir de meilleurs résultats dans les LAL notamment les LAL Ph+ versus 222 pts traités par le protocole VAD (vincristine, Doxorubicine et Dexaméthasone) avec respectivement une RC (91% vs 75%, $p < 0,01$) et une meilleure SG à 5 ans de 39% ($p < 0,01$) (**99, 100**).

Ainsi, bien que les résultats à moyen terme obtenus par la plupart de ces études fussent bons, essentiellement avec les protocoles intensifiés, les courbes de survie ont convergé après 3 ans vers des résultats mitigés.

IX.3.2 Traitements à l'ère des Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ITKs)

Ces deux dernières décennies, avec l'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITKs), les résultats des LAL Ph+ se sont considérablement améliorés **(98)**. Les ITKs sont des molécules orales qui bloquent d'une manière compétitive la liaison de l'ATP au domaine de liaison d'ATP du Bcr Abl et inhibent la voie de transduction en aval. L'Imatinib (Gleevec, Imatinib mésylate) a été la première molécule ITK développée, suivie d'ITKs de deuxième génération (Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib) puis d'ITK de troisième génération (Ponatinib) qui ont une activité plus forte. L'Imatinib est un inhibiteur sélectif du Bcr Abl tyrosine kinase, le récepteur tyrosine kinase du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et le récepteur kinase C-Kit. In vitro l'Imatinib inhibe la croissance des cellules Bcr Abl en induisant l'apoptose et en supprimant la prolifération **(109)**.

IX.3.2.1. Les études utilisant une ITK première génération : Imatinib

IX.3.2.1.a. Imatinib monothérapie

En 2001 et 2002, l'Imatinib a prouvé son efficacité dans la LMC en phase chronique dans des études de phase 1 et 2 **(105, 106)**. Dans les LAL Ph+, à la même période, les études de phase 1 ont montré que l'Imatinib utilisé à des doses ascendantes de 300 à 1000 mg, a permis d'avoir un taux de réponse de 70% dont 20% de RC **(107)**. À la fin 2002, une étude de phase 2 **(108)** chez les patients LAL Ph positif réfractaires ou en rechutes utilisant l'Imatinib à la dose de 400 à 600 mg/j a abouti à un taux de réponse hématologique complète de 29% ; cependant la médiane du temps de progression et la médiane de survie globale n'étaient respectivement que de 2.2 et 4.9 mois ; une toxicité non hématologique a été décrite chez 9% des pts, une neutropénie et une thrombopénie de grade 4 chez 54 et 27% respectivement.

Le taux de SSP à 6 mois était de 12% et celui de SG à 6 mois était de 40% **(108)**.

Dans cette étude de phase 2 d'Imatinib en monothérapie, on a noté une amélioration du taux de réponse mais sans impact sur la survie à long terme.

IX.3.2.1.b. Imatinib vs chimiothérapie standard : Étude Allemande GMALL

Elle a comparé dans une étude randomisée l'Imatinib en monothérapie avec la chimiothérapie standard, chez des patients âgés LAL Ph positif nouvellement diagnostiqués, dans le but d'utiliser un traitement moins toxique et de prouver l'efficacité de l'Imatinib en monothérapie **(115)**.

Dans cette étude, 55 pts adultes ont été inclus, l'âge moyen était de 68 ans, l'étude comparative a été réalisée entre deux groupes : un groupe recevait l'Imatinib à la dose de 600 mg durant 4 semaines et le deuxième une chimiothérapie adaptée.

Les patients en RC post induction ont reçu Imatinib avec les blocs de consolidation et les réinductions.

Le taux de RC globale était de 96.3% dans le groupe Imatinib versus 50% dans le groupe chimiothérapie (p=0 .0001).

Deux décès en induction chimio, les effets secondaires sévères étaient significativement plus fréquents dans le groupe de chimiothérapie (90% vs 39%) p= 0.005.

Pas de différence significative dans la survie globale dans les deux cohortes. La médiane de la survie sans évènements (EFS) était significativement plus longue chez 48% des patients avec un transcrit Bcr Abl indétectable (18.3 mois vs 7.2 mois) P=0.002 (115).

IX.3.2.1.c Etudes ayant associé l'Imatinib aux chimiothérapies

Suite à ces résultats ayant évalué l'Imatinib en monothérapie, des études de phase 1 et 2 ont été lancées pour évaluer l'efficacité d'Imatinib en première ligne, en association à la chimiothérapie, chez des patients LAL Ph positif nouvellement diagnostiqués (109, 110, 111, 112, 113, 114). (Tableau IV)

Référence	Etude	Période	N pts	Age médian	Taux RCH	Taux RCM %	Survie globale	Survie sans rechute
Thomas D.A Blood 2004 Réf 109	Hyper CVAD +Imatinib	2001-2003	20	42 ans (17-75)	100%	60	NP	NP
Masamitsu Y JCO 2006 Réf 110	JALSG ALL202 Phase 2	2002-2005	80	48 ans (15-63)	96.2%	71	76.1% à 1an	60% à 1 an
De Labathre A Blood 2007 Réf 112	GRAAPH 2003 phase 2	2004-2005	45	45 (16-59)	96%	28	65% à 18 mois	51% à 18 mois
Marcco Vignetti Blood 2007 Réf 113	GIMEMA LAL0201	2000-2006	30	69 (61-83)	100%	3	74 % à 12 mois	48% à 12 mois
A Delannoy Leukemia 2006 Réf 114	GRAALL AFRO9	2003-2004	30	65.8 (58-78)	70%	NP	66% à 12 mois	Médiane 20.1 mois

Tableau IV : Les principales premières études associant Imatinib et chimiothérapie conduites chez les adultes et les sujets âgés LAL Ph positif

Ces études ont confirmé l'effet synergique de l'Imatinib en association à des agents cytotoxiques, tels que la Daunorubicine, la cytarabine, ainsi que les modulateurs du signal de transduction comme l'inhibiteur de farnésyl transférase.

La dose d'Imatinib prescrite chez les patients jeunes LAL Ph+, était de 400 à 800 mg par jour, les taux de RC obtenus chez les patients nouvellement diagnostiqués, étaient de 95% dans l'ensemble des études.

En matière de réponse moléculaire, il a été démontré que les meilleurs résultats sont obtenus avec les protocoles d'Imatinib prescrit simultanément à la chimiothérapie, par rapport aux schémas d'alternance **(111)**.

IX.3.2.1.c.1 Etude MD Anderson

La première étude qui a associé l'Imatinib à la chimiothérapie est une étude américaine, avec l'Imatinib associé à une cure de 14 jours d'Hyper CVAD (Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicine, Dexaméthasone, en alternance avec Aracytine haute dose et Méthotrexate haute dose) **(109)**.

Cette étude a inclus 20 patients LAL Ph+ (11 nouvellement diagnostiqués, 4 réfractaires après une chimiothérapie standard et 5 en RC après une cure de chimiothérapie), âgés de 17 ans à 75 ans, durant la période d'avril 2001 à Mars 2003. Le protocole a consisté en 8 cures : induction – consolidation en alternance avec Hyper CVAD et Méthotrexate et Aracytine HD suivi d'une maintenance de 13 mois.

La RC a été obtenue chez la totalité des 15 pts (100%), les résultats thérapeutiques des pts LAL Ph + de novo, ont été comparés avec le groupe historique des pts traités soit par VAD (Vincristine, Doxorubicine et Dexaméthasone) de 1983- 1991 ou par Hyper CVAD avec ou sans Rituximab de 1993- 2000.

Les résultats du protocole Hyper CVAD + Imatinib sont significativement meilleurs : Les taux de RC après 1 cure étaient : 52%, 66% et 93% pour le VAD, Hyper CVAD avec ou sans Rituximab et Hyper CVAD + Imatinib respectivement ($P < 0.01$), la DFS ($p < 0.001$) et les taux de SG ($p < 0.001$) **(109)**.

En conclusion, l'intérêt du protocole Hyper CVAD + Imatinib est non seulement d'avoir considérablement augmenté le taux de réponses complètes et la SG par rapport au VAD et à l'Hyper CVAD sans Imatinib, mais aussi d'avoir permis à plus de patients d'être éligibles à l'allogreffe de CSH

IX.3.2.1.c.2 Étude JSALG ALL202 du groupe japonais

Le groupe d'étude japonais (JSALG) des leucémies de l'adulte a testé aussi l'utilisation de l'Imatinib en association à la chimiothérapie **(110)**.

Une première étude a été publiée en 2004 sur 24 pts LAL Ph+ de novo traités par Imatinib associé à la chimiothérapie ; devant la bonne tolérance du traitement et les résultats satisfaisants, à savoir la RC qui a atteint 96% et la PCR négative 78%.

L'étude (JSALG) ALL202, de phase 2 a inclus 80 patients LAL Ph+ de novo entre septembre 2002 et Janvier 2005, âgés de 15 à 63 ans, l'âge moyen était de 48 ans ; une étude comparative a été réalisée avec l'étude JSALG ALL93, dans laquelle la chimiothérapie a été utilisée seule. La RC a été obtenue chez 96.2% des patients, et 71.3% avaient négativé leurs PCR à J63, deux décès précoces notés durant l'induction, la SSE et la SG à 1an étaient : 60% et 76.1% respectivement. Le taux de RC obtenue dans cette étude est significativement meilleur à celui de l'étude JSALG ALL93 : 51% ($p < 0.0001$) ainsi que pour SSE et la SG ($p < 0.0001$).

Même s'il n'y a pas de différence significative dans la survie globale des patients allogreffés dans les deux études, les patients traités par Imatinib plus chimiothérapie ont une meilleure chance de bénéficier de l'allogreffe.

L'avantage a été constaté aussi pour les patients non candidats à une allogreffe, cependant ceux traités par Imatinib plus chimiothérapie ont une meilleure survie par rapport à ceux qui ont reçu la chimiothérapie seule ($p < 0.0006$)

Ces résultats étaient comparables avec ceux des études : MD Anderson Cancer Center (Houston) (109) et GMALL (115) qui avaient rapporté un taux de RC > 90% et une PCR négative dans 50% des cas.

IX.3.2.1.c.3. Etude GRAAPH

IX.3.2.1.c.3.1 GRAAPH 2003

Le groupe Français des LA de l'adulte (GRAALL), a adopté dans son étude GRAAPH 2003 (112), une stratégie qui introduit l'Imatinib à partir de l'obtention de la rémission complète sous chimiothérapie d'induction

L'étude a été conduite dans 14 centres : en France, Belgique et Suisse : 45 patients LAL Ph+ de Novo ont été inclus durant la période de Janvier 2004 et Octobre 2005, âgés de 16 à 59 ans, dont l'âge moyen était de 45 ans.

Les patients intégrés reçoivent une préphase de corticoïdes de 7 jours ; la corticosensibilité (CS) est évaluée par l'analyse du frottis de sang périphérique ; elle est définie par un taux résiduel de blastes en périphérie inférieur à 1000/ mm³. La préphase est suivie d'une induction à base de Daunorubicine, Cyclophosphamide, Vincristine, Corticoïdes et L-Asparaginase. La chimiosensibilité est évaluée à J8 de l'induction ; elle est définie par l'absence de blastes en périphérie et un taux de blastes inférieur à 5% au niveau de la moelle osseuse.

Les patients bon répondeurs (cortico-sensibles, chimio-sensibles) continuent

L'induction standard. Les patients qui obtiennent une RC au décours de cette induction, reçoivent l'Imatinib à la dose de 600 mg en consolidation associée aux Mitoxantrone et Cytarabine. L'Imatinib sera maintenu jusqu'à la greffe.

Dans les cas de corticorésistance ou de chimiorésistance, l'Imatinib à la dose de 800 mg/j est introduit plus tôt entre J8 et J15 de l'induction selon le régime DIV (Dexaméthasone, Vincristine, Imatinib et Infiltrations intrathécales) puis l'Imatinib est poursuivi seul jusqu'à la greffe.

Tous les patients en RC âgés de moins de 56 ans étaient proposés pour une allogreffe de CSH, à partir d'un donneur apparenté HLA compatible ou non apparenté HLA identique (10 ou 9 sur 10 antigènes HLA). Le conditionnement associe Cyclophosphamide à haute dose 120 mg/kg dose totale répartie sur deux jours (60mg/kg/j), une irradiation corporelle totale de 12 Gy ; la prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte associe : Méthotrexate 15 mg/m² J1, 10mg/m² J3, J6, J11 plus Ciclosporine à 3 mg/kg en perfusion continu à J-1 puis relai per os avec adaptation des doses et dégression à partir de J 60.

Dans ce protocole, pas de traitement de maintenance par Imatinib en post greffe (allo ou auto greffe).

Les patients avec une MRD < 10⁻⁴ âgés de plus de 55 ans ou sans donneurs HLA compatibles, sont candidats à une autogreffe de CSH ; les patients qui n'obtiennent pas cette MRD poursuivent leur traitement associant l'Imatinib à différents protocoles de chimiothérapie.

En 2007, le taux de RC globale était de 96% ; Une PCR négative est retrouvée chez 38% des patients. Dix (10) décès ont été notés dont 2 décès précoces durant la phase DIV, 3 après une rechute et 5 en RC (dont 4 post allogreffe) ; 22 pts ont été allogreffés. La survie globale est estimée à 65% à 18 mois (IC 95% de 43 à 81 %). L'incidence cumulée de rechute et la survie sans maladie (DFS) à 18 mois sont estimées à 30% (IC 95% de 15 à 57%) et 51% (IC 95% de 29 à 69%) respectivement. A 4 ans, la DFS et la SG étaient de 52% (IC 95% : 39-70%) et 44% (IC 95% : 31-62%) respectivement **(112)**.

Comparativement, ces résultats étaient très favorables par rapport au traitement pré Imatinib. La comparaison a été réalisée avec l'étude LALA94, incluant 198 patients, le taux de RC a augmenté d'une manière significative de 71% à 96% (p < 0.001), l'incidence cumulée de rechute était réduite, la DFS et SG étaient significativement plus longues dans l'étude GRAAPH versus LALA94 (pré Imatinib) **(112, 119)**.

Ainsi l'ensemble de ces études ont montré que les résultats se sont nettement améliorés avec l'Imatinib par rapport à la chimiothérapie seule, et de même quand il est associé à la chimiothérapie versus en monothérapie.

Le nombre de patients LAL Ph + allogreffés est plus important par rapport aux anciens protocoles, et les résultats de l'allogreffe se sont nettement améliorés.

IX.3.2.1.c.3.2 GRAAPH 2005

Pour optimiser la combinaison des ITKs à la chimiothérapie, le groupe GRAALL a conduit une étude randomisée de phase 3 (GRAAPH 2005) chez des patients LAL Ph+ nouvellement diagnostiqués, âgés de moins de 60 ans. Cette étude a comparé deux stratégies du premier cycle d'induction : *un bras associant Imatinib durant tout le cycle à une chimiothérapie légère versus *un bras renforcé associant l'Imatinib pendant deux semaines à une chimiothérapie plus intense type Hyper CVAD (Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicine et Dexaméthasone) **(117)**.

L'objectif dans cette étude était de réduire la toxicité sans augmenter le risque de rechute, tout en se basant sur l'évaluation précoce de la MRD comme un point essentiel. Le critère majeur était la réponse moléculaire majeure (RMM) après deux cycles, définie par le ratio Bcr-Abl1/Abl < 0.1%.

Des modifications considérables de la chimiothérapie ont été apportées au protocole GRAAPH 2005 par rapport au GRAAPH 2003 :

- ✓ Deux bras d'induction ont été établis, un bras de chimiothérapie légère avec Imatinib de J1 à J28 et un bras renforcé type Hyper CVAD plus Imatinib de J1 à J14.
- ✓ La L-Asparaginase a été supprimée du protocole.
- ✓ L'évaluation de la corticothérapie et de la chimiothérapie au milieu du protocole a été supprimée.
- ✓ La cure 2 : considérée comme cure de consolidation ou cure de rattrapage était basée sur l'association du Méthotrexate et Cytarabine haute dose avec Imatinib.
- ✓ En ce qui concerne le monitoring de la MRD par RT-PCR, la MRD2 en post cure 2 a fait l'objet de cette étude randomisée.

L'évaluation était réalisée à J29 du cycle 1 et 2, par la cytologie médullaire et par MRD.

Les patients dont l'âge est ≤ 55 ans, en RC1 sont éligibles à une allogreffe si donneur disponible, HLA compatible apparenté 10/10 ou 9/10 si donneur non apparenté.

À partir de Juin 2007, il y'a eu des modifications concernant le conditionnement, pour lequel il a été proposé une réduction de l'intensité pour les patients âgés de plus de 55 ans ou présentant une contre-indication au conditionnement myéloablatif.

Les patients en RMM après deux cures, sans donneur, sont éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Par contre les patients qui n'obtiennent pas une RMM après les deux cycles vont poursuivre le traitement par Imatinib- Hyper CVAD.

Dans l'étude GRAAPH 2005, 268 patients LAL Ph+ nouvellement diagnostiqués ont été inclus à partir de 60 centres de France et de Suisse, d'âge moyen de 47 ans (21- 60 ans), le type du transcrit Bcr-Abl a été identifié chez 267 patients dont 195 avaient mBcr-Abl, 69 MBcr-Abl et 3 les deux types de fusions, 133 patients sont inclus dans le bras A et 135 patients dans le bras B.

Les anomalies chromosomiques additionnelles ont été identifiées chez 167 patients, plus fréquemment chez les patients ayant un mBcr par rapport à ceux qui présentaient MBcr (74% vs 58% $p= 0.013$).

Le taux de RC obtenu dans le bras A était meilleur par rapport au bras B (98% vs 91% $P= 0.006\%$), cela est lié au taux de décès en induction qui est plus faible dans le bras A, tandis que le taux de RMM est identique dans les deux bras (66 % vs 64 %). Après un suivi de 4.8 ans, la survie sans événements et la survie globale à 5 ans étaient : 37.1% et 45.6% respectivement sans différence significative entre les deux bras.

L'étude GRAAPH 2005 est la première étude randomisée, large qui a rapporté les résultats à long terme de l'association de la chimiothérapie aux ITKs, confirmant ainsi qu'avec cette combinaison on obtient des taux élevés de RC, avec une proportion

élevée de patients recevant une allogreffe en RC1, et une amélioration de la survie à long terme (**109, 112, 118**).

La toxicité du protocole GRAAPH 2005 (Tableau V)

Une toxicité hématologique de grade 3 et 4 a été observée au cours des deux premiers cycles, plus faible dans le bras A avec moins de complications infectieuses, tandis que la toxicité au cours du cycle 2, elle est identique pour les deux bras.

Le taux de décès précoces dans le bras A est plus faible par rapport à celui du bras B : 1 (0.7%) vs 9 (6.7%) avec une différence significative (P= 0.010), 5 patients décédés en RC après 60 jours (2 dans le bras A vs 3 dans le bras B).

	Bras A	Bras B	P
N patients	135	133	
Cycle 1			
Durée en jours de la neutropénie grade 4 (moyen, extrêmes)	5.5 (0-13.75)	13.5 (10-17)	<0.001
Durée en jours de la thrombopénie grade 4 (moyen, extrêmes)	0 (0-2)	2.5 (0-6)	<0.001
Infections grade 3 et 4 (N, %)	50(37%)	77(58%)	0.001
Autres toxicité grade 3 et 4 (N, %)	56(41%)	61(46%)	0.54
Cycle2			
Durée en jours de la neutropénie grade 4 (moyen, extrêmes)	7(5-9)	5(3-7)	<0.001
Durée en jours de la thrombopénie grade 4 (moyen, extrêmes)	1(0-2)	1(0-4)	0.12
Infections grade 3 et 4 (N, %)	60(44%)	42(32%)	0.03
Autres toxicités grade 3 et 4 (N, %)	41(30%)	22(17%)	0.01

Tableau V: tableau récapitulatif de la toxicité observée dans le bras A vs bras B

L'analyse des résultats thérapeutiques dans les deux bras de traitement : après une durée médiane de suivi de 4.8 ans, 140 patients sont décédés. Parmi les 254 patients en RC1 (133 bras A, 121 bras B), 92 ont rechuté (43 bras A, 49 bras B), 128 décédés (66 bras A, 62 bras B) dont 58 décédés en RC1 (31 bras A, 27 bras B). Les taux médian SSE et SG étaient de 2.1 ans et 3.6 ans respectivement.

A 5 ans la SSE était estimée à 37.1% (IC 95%, 31.1-41.2), la SG à 45.6% (IC 95%, 92.2-51.8), cependant les patients du bras A ont une plus longue SSE (médiane 2.5 vs 1.8 ans ; HR 1.27[IC 95%, 0.93- 1.27], P= 0.13) et SG (médiane 4.1 vs 3.3 ans ; HR 1.17[IC 95%, 0.84- 1.62], P= 0.37) que celles des patients du bras B.

En analysant les résultats obtenus dans les deux bras, le bras A à base d'Imatinib a été validé, car associé à une faible toxicité, un faible taux de mortalité précoce, un taux de RC plus élevé et des taux de réponses de MRD comparables.

A partir de ces résultats satisfaisants, 70% des patients ont pu bénéficier d'une greffe de CSH (63% allogreffes, 14% autogreffes), des taux meilleurs par rapport à ceux obtenus avec les protocoles pré Imatinib.

L'allogreffe de CSH en RC1 avec le protocole GRAAPH est associée à un bénéfice très significatif en survie sans rechute (SSR) (HR 0.69 [IC 95%, 0.49- 0.98], p: 0.036) et en SG (HR 0.64 [IC 95%, 0.44- 0.93], p : 0.02)

L'analyse des facteurs pronostiques dans l'allogreffe de CSH en RC1 montre que le seul facteur identifié ayant un impact négatif est le taux élevé de GB. La SSR et la SG sont significativement prolongées, dans la cohorte des patients allogreffés, ayant un taux de GB au diagnostic > 30000/ μ l (HR 0.50[IC 95%, 0.30- 0.83], P= 0.008) et (HR 0.58[IC 95%, 0.34- 0.99], P= 0.045) respectivement versus ceux avec un taux de GB plus bas (HR 0.89[IC 95%, 0.55- 1.43], P= 0.62 et (HR 0.70[IC 95%, 0.42- 1.18], P= 0.18 respectivement.

L'impact de la MRD2 sur la SSR : il a été conclu que la SSR est significativement prolongée dans la cohorte des patients allogreffés sans RMC à la MRD2 (HR, 0.62 [IC 95%, 0.40- 0.96] P= 0.034, et pas d'impact de l'allogreffe chez les pts en RMC à la MRD2 avant la greffe (HR, 1.02 [IC 95%, 0.47- 2.21] P= 0.96.

Le troisième facteur analysé c'est : la disponibilité d'un donneur ou non. Dans cette étude, il a été prouvé qu'il n'y a pas un bénéfice sur la SSR et la SG dans le groupe des patients avec donneur. **(Tableau VI)**

	HR* (IC 95%)	P
CIR	0.46 (0.30-0.72)	.001
NRM	2.05 (1.03-4.11)	.042
SSR	0.75 (0.53-1.07)	.11
SG	0.75 (0.51-1.09)	.13

Tableau VI : Analyse des résultats chez 235 patients en RC dans le groupe avec donneur vs sans donneur.HR* dans le groupe donneur vs sans donneur

La détermination des facteurs pronostiques en fonction du type de l'analyse : dans l'analyse uni variée, seul l'âge avancé et l'indice de la masse corporelle (IMC), ont un impact sur la SSE et la SG, tandis que dans l'analyse multivariée, l'allogreffe en RC1 et le taux de GB initial < 30000/mm³ , sont les deux facteurs associés

indépendamment à une plus longue SSR (HR, 0.56[IC95%, 0.35 – 0.91]; P= .019 et 0.56 [IC95%, 0.34 – 0.94]; P= .029 respectivement).

Dans cette étude, il a été confirmé que l'autogreffe est une très bonne alternative thérapeutique chez les patients non éligibles à une allogreffe en RMM à la MRD2. Chez les patients du groupe favorable cela pourrait être une très bonne alternative thérapeutique, car elle est associée à moins de complications et de mortalité à court terme.

La comparaison des résultats des patients ayant reçu une allogreffe versus une autogreffe, a montré qu'il n'y'avait pas de différence en SSR et SG chez les deux groupes (HR, 0.94 [IC95%, 0.53 – 1.65] ; P = .81 et 0.95 [IC95%, 0.52 – 1.74] ; P = .86 respectivement).

Le traitement de maintenance à base d'ITK n'est institué qu'en post autogreffe.

Dans le même ordre d'idées, une étude randomisée a été publiée par H. Pfeiffer, qui a comparé l'administration d'Imatinib en prophylaxie ou en cas de positivité de la MRD en post greffe, il a été conclu que l'Imatinib en prophylaxie réduisait significativement l'incidence des rechutes moléculaires par rapport à l'Imatinib donné en fonction de la MRD (40% vs 69%) (127).

➤ **L'analyse du groupe GRAALL des résultats post greffe selon les paramètres (source du greffon, MRD2, conditionnement, bras thérapeutique)** a conclu que :

- Les patients greffés à partir d'un donneur non apparenté ont de mauvais résultats par rapport à ceux greffés à partir d'un donneur géno-identique ou à partir du sang du cordon, mais pas de différence significative statistiquement.
- La SSR post greffe à 5 ans était de 51.7% (IC 95%,44.1-68.2) dans le groupe avec donneur non apparenté, 41.6% (IC 95%,30-52.4) dans le groupe avec donneur géno-identique, et 38.5% (IC 95%, 14-62.8) chez ceux allogreffés à partir des CSH du sang du cordon (P = .22)

La SG post greffe à 5 ans était de 61.7% (IC 95%, 48.7-72.3), 52.3% (IC 95%, 40.1-63.2) et 53.9 (IC 95%, 24.8- 76) P = .52 dans le groupe allogreffés à partir d'un donneur non apparenté, géno-identique ou à partir du sang du cordon respectivement.

Mais si on prend l'ensemble des patients allogreffés dans la même cohorte : la SSR et la SG à 5 ans étaient : 48.3% (IC 95%,40.2- 56) et 56.7% (IC 95%, 48.4-64.2) respectivement.

L'incidence cumulée de rechute était de 25.4% (IC 95%,19.3-33).

La mortalité non liée à la rechute était de 25.8%(IC 95%, 19.7-33.4)

La MRD2 a été analysée chez les patients allogreffés : elle n'a aucun impact sur les résultats de la greffe. La SSR à 5 ans post greffe est de 45.9% (IC 95%, 35.2-55.9) versus 50.7% (IC 95%,34.8-64.6) chez les patients en RMM ou non à la MRD2 respectivement (HR, 1.12[IC 95,0.69-1.80], P= 0.64) et elle est estimée à 44.1% (IC

95%,26.5-60.4) versus 48.5% (IC 95%, 38.3- 58) chez les patients en RMC à la MRD2 respectivement (HR, 0.89 [IC95%, 0.55-1.42] ; P= 0.62).

L'analyse des résultats post allogreffe selon :

- 1- Le conditionnement (**tableau VII**), et ceux-ci à partir de la date de la greffe.

Allogreffe de CSH Estimation à 5 ans (IC 95%)	Total des patients N=161	MAC N= 124	RIC N=37
CIR	24.9% (19.3-33)	21.5% (15.2-30)	38.1% (24.6-55.7)
CI de NRM	25.8% (19.7-33.4)	24.6% (17.9-33.3)	29.9% (17.8-47.5)
SSR	48.3% (40.2-56)	53.5% (44.1-62)	31.7% (17.5-46.9)
SG	56.7% (48.4-64.2)	58.9% (49.3-67.3)	50.1% (32.8-65.1)

Tableau VII : Résultats post allogreffe selon le conditionnement

- 2- Le bras thérapeutique : ils ont constaté des taux élevés de CIR et en revanche des taux faibles de CI NRM dans le groupe des patients traités par le bras B de chimiothérapie intensive, ainsi que les taux de SSR et de SG comparables et non satisfaisantes dans les deux bras. (**Tableau VIII**)

	Total des pts	Bras A	Bras B	P
Allogreffe de CSH n Estimation à 5 ans (IC 95%)	161	82	79	
CIR	25.4% (19.3-33)	18.7% (11.7-29.1)	32.5% (23.2-44.3)	0.055
CI de NRM	25.8%(19.7-33 .4)	30.9% (22-42.3)	20.5% (13.1-31.3)	0.18
SSR	48.3% (40.2-56)	50% (38.5-60.4)	46.5% (34.8-57.3)	0.55
SG	56.7% (48.4-64.2)	56.4% (44.8-66.5)	57% (44.6-67.6)	0.78
Autogreffe n Estimation à 5 ans (IC 95%)	35	17	18	
CIR	47.5% (32.1-65.7)	36.5% (18.2-64.1)	56.2% (35.3-79.2)	0.41
CI de NRM	6.1% (1.5-22.2)	0%	11.5% (3-38.6)	0.18
SSR	46.1% (28.3-62.1)	63.5% (35.9-81.8)	31.8% (12.2-53.5)	0.17
SG	55.1% (35.5-70.9)	59.6% (29.6-80.2)	51.3% (25.4-72.3)	0.81

Tableau VIII : Résultats post greffe selon le bras thérapeutique du GRAAPH 2005

Dans l'ensemble, les résultats obtenus par l'étude GRAAPH 2005, la SSE et la SG à 5 ans : 37.1% et 45.6% respectivement, sont comparables à ceux obtenus par l'études : UKALLXII/ECOG2993 : SSE de 33% et SG de 38% à 4 ans, et ceux

du groupe Italien du Nord des leucémies, une SSE de 23% et une SG de 38% à 5 ans.

Au total, cette étude a validé le bras randomisé à base d'Imatinib, elle a confirmé l'intérêt de l'allogreffe en RC1 surtout chez les patients avec MRD positive, elle a suggéré que les patients d'un groupe favorable (avec un taux bas de GB initial et ou une réponse moléculaire précoce), ne devrait pas être allogreffés, et doivent bénéficier d'une autogreffe et un traitement de maintenance à base d'ITK à long terme.

IX.3.2.1.c.4 Etude GRAALL AFR09 : Chimiothérapie + Imatinib en consolidation/entretien

Elle a été réalisée par le groupe GRAALL, elle a rapporté les résultats obtenus avec l'Imatinib, chez les patients LAL Ph+ âgés de plus de 55 ans, nouvellement diagnostiqués, l'Imatinib a été introduit avec la cure de consolidation ou de rattrapage et le traitement d'entretien mais pas au moment de l'induction (**114**). Elle a inclus 30 patients âgés en moyenne de 65.8 ans (58-78) de Janvier 2003 à Novembre 2004 dans 20 centres de France et de Belgique,

Après une Préphase de corticoïdes d'une semaine, le temps de déterminer le statut cytogénétique des patients.

L'induction consiste à mettre une chimiothérapie sans Imatinib ; quel que soit l'état en post induction, les pts reçoivent une cure de consolidation/rattrapage basée sur Imatinib à la dose de 600 mg en association à la corticothérapie.

Seuls les patients en RC post consolidation ou cure de rattrapage vont recevoir 10 blocs de maintenance, incluant deux blocs à base d'Imatinib.

Les résultats ont été comparés avec ceux d'une étude précédente (nommée groupe contrôle), incluant 21 patients âgés traités par le protocole LALAG97 (sans Imatinib).

Le taux de RC post induction dans cette étude était de 72% (IC : 53 à 87%) versus 29% (IC : 11-52%) dans le groupe contrôle ($p= 0.003$), deux décès en induction ont été notés. Le Taux de RC globale (post cure ce consolidation /rattrapage) était : 90% (IC : 73-98%) versus 48% (IC : 26-70%) ($p= 0.001$) dans le groupe contrôle.

La survie globale à 12 mois : 66% (IC : 49-83%) vs 43% (IC : 24-62%) ($P=0.004$). La survie sans rechute à 1 an était de 58% vs 11% ($p=0 .0003$).

La médiane de la survie sans rechute est significativement meilleure dans cette étude versus le groupe contrôle (10.1 mois vs 4.2 mois) $P= 0.0003$.

IX.3.2.1.c.5 Études associant Imatinib et chimiothérapie intensive

Suite à ces résultats encourageants, les groupes d'études ont lancé des études de phase 2 et 3 (voir tableau V), associant l'Imatinib à la chimiothérapie intensive en première intention dans le traitement des LAL ph positif de l'adulte jeune nouvellement diagnostiquées, dans le but d'améliorer les résultats en matière de RC, SG et EFS, et d'autres part évaluer sa toxicité.

La plupart des études ont proposé pour le cycle 1 (induction) deux bras : un bras renforcé et un bras standard, associant un certain nombre de drogues avec l'Imatinib, et une prophylaxie systématique neuroméningée.

Leur objectif était : de comparer le taux de RC obtenu dans les deux bras, la MRD, la toxicité, la SG et la RFS.

Notons ainsi un taux de RC qui a augmenté à plus de 90% par rapport aux traitements sans ITK, un taux global de rémission moléculaire complète inférieur à 50%, une survie globale (OS) à 5 ans qui varie entre 43 et 50% et une survie sans évènements (EFS) ou survie sans maladie (DFS) à 5 ans entre 32 et 52%. **(116) (117, 118, 119, 120, 121, 122). (Tableau IX)**

Références	Etude/phase	Nombre	Age médian (extr)	RCH %	Décès précoces %	RMC globale %	Allo CSH %	OS %	DFS %	ICR	NRM
Fielding 2014	UKALLXII/ECOG 2993 Imatinib/3	175	42 (16-64)	92	5	NP	60	38 (4ans)	50 (4ans)	NP	NP
Chaladon 2015 Réf 117	GRAAPH 2005/ 3	133	45. (21-59)	91	6.7	23	65	45 (5ans)	32 (5ans)	41.3 (5ans)	22.6 (5ans)
Bassan 2010 Ref 118	NILG 00/99/ 2	59	47 (19-66)	92	4	NP	63	48 (5 ans)	39 (5ans)	47 (5 ans)	NP
Tanguy 2013 Réf 119	GRAAPH 2003/ 2	45	45 (16-59)	96	4.4	38	51	52 (4 ans)	43 (4ans)	24 (4 ans)	21 (4ans)
Daver 2015 Réf 120	Hyper CVAD + Im/2	45	51 (17-84)	93	2	45	30	43 (5 ans)	43 (5ans)	NP	NP
Fujisawa 2017 Réf 121	JALSGPh+ ALL208/ 2	68	49 (18-64)	95.6	4.4	58	63	62 (3 ans)	52 (3 ans)	12.6 (1 an)	17.3 (1 an)
Hatta 2018 Réf 122	JALSGPh+ ALL202/ 2	99	45 (15-64)	97	3	NP	61	50 (5ans)	43 (5ans)	15 (5ans)	33 (5ans)

Tableau IX : Les principales études de phase 2 et 3 associant Imatinib à la chimiothérapie intensive

Des études rétrospectives comparatives, ont montré une amélioration significative de la survie à long terme chez les patients traités par Imatinib par rapport à ceux qui ont été traités avant l'ère des ITK (**109, 112, 118, 119, 122, 123, 124, 125**). Ce résultat satisfaisant est lié d'une part au meilleur taux de RC obtenu avec l'Imatinib, permettant ainsi de greffer un nombre plus important de patients. Le pourcentage de patients ayant subi une allogreffe a augmenté de 50% chez les patients en RC1 traités par Imatinib (**109, 117, 118, 122, 123**). En 2019, le groupe de travail sur les leucémies aigues de la société européenne de greffe de moelle (EBMT), a publié les résultats de la greffe dans les LAL, il a été montré que le nombre de patients LAL Ph positif greffés a augmenté d'une manière significative (+ de 166% entre 2001-2003 et 2013-2015) (**tableau X**) (**126**).

Type de donneur	Année 2001-2003	2004-2006	2007-2009	2010-2012	2013-2015
Allogreffe de CSH	377 (31)	417 (27)	727 (39)	812 (37)	1003 (40)
Autogreffe de CSH	63 (17)	37 (14)	50 (30)	44 (40)	60 (47)

Tableau X : Répartitions des patients LAL Ph positif greffés en Europe de 2001 à 2015 (**126**)

IX.3.2.1.c.6 Essai thérapeutique PETHEMA-ALL Ph-08 de désescalade chimio

Le groupe Espagnol PETHEMA a lancé en 2008 un nouvel essai thérapeutique sur le traitement des LAL Ph, tout en modifiant l'essai précédant publié en 2010 par Ribera (CSTI BES 02), en augmentant la dose d'Imatinib de 400 mg à 600 mg, et en réduisant le nombre de cure de consolidation à une cure seulement. Ils ont réalisé une étude comparative entre les résultats des deux essais, tous les patients LAL ph, âgés jusqu'à 55 ans étaient éligibles à ce protocole.

L'induction est basée sur l'administration de la Vincristine (1.5 mg/m²) et la Daunorubicine (45mg/m²) une fois par semaine, Prednisone (60mg/m²) et Imatinib 600 mg/j pendant 4 semaines, suivie d'une consolidation idem à celle de l'essai (CSTI BES 02), incluant le Méthotrexate, la Cytarabine, Etoposide et Mercaptopurine.

En comparaison avec l'essai (CSTI BES 02), il y'a une réduction des doses cumulatives de Vincristine (43%), Daunorubicine (50%), Dexaméthasone et Cyclophosphamide (100%), alors que les autres drogues (Cytarabine, Méthotrexate, prednisone) sont sans changements.

Au décours de la consolidation, les patients ayant un donneur compatible, incluant également le sang du cordon d'un donneur non apparenté avec une compatibilité d'au moins 4/6 d'allèles, vont bénéficier d'une allogreffe de CSH, tandis que les

patients non éligibles (n'ayant pas un donneur compatible ou présentant une contre-indication médicale) vont bénéficier d'une autogreffe de CSH.

La maintenance post greffe est systématique après autogreffe avec Imatinib à la dose de 600 mg associé au Mercaptopurine et Méthotrexate pendant 2 ans, alors qu'en post allogreffe, l'Imatinib n'est indiqué que sauf si le malade présente une persistance ou réapparition du transcrit Bcr-Abl, dans ce cas il sera prescrit à la dose de 600 mg/j pendant 2 ans.

Le conditionnement dans les deux procédures est : l'irradiation corporelle totale fractionnée et Cyclophosphamide ; chez les patients âgés de plus de 50 ans, le conditionnement non myéloablatif est recommandé, à base de Fludarabine et Melphalan, dans le cas où le greffon est le sang du cordon, le conditionnement comprend : Thiotepa, Fludarabine, Busulfan et Thymoglobuline.

Cette étude a inclus 29 patients d'âge moyen de 38 ans présentant une LAL Ph+, de Septembre 2008 à Aout 2011.

Résultats et comparaison entre les deux essais : ALL Ph-08 vs CSTI BES0 : Décès précoces : 0 vs 2 (P=0.49) ; RC : 100% vs 90% (P=0.24) ; Réponse moléculaire post induction : 39% vs 21% (P=0.25) ; Rechutes pré greffe : 1/4 (P=0.18) ; Réponse moléculaire pré greffe : 77 % vs 65% (P=0.53) ; TRM : 12% vs 33% (P=0.09), Rechutes post greffe : 15% vs 24% (P=0.49)

La SSE à 2 ans (IC 95%) : 62% vs 37% (P= 0.009)

En conclusion, une meilleure SSE a été obtenue dans cette étude chez l'adulte jeune, en comparaison avec essais CSTI BES0, en réduisant l'intensité de la chimiothérapie pré greffe, avec augmentation de la dose d'Imatinib à 600 mg, ainsi qu'une réduction des effets secondaires du traitement et la TRM post greffe ; néanmoins, il faut un recul plus important pour valider les résultats **(128)**.

IX.3.2.1.c.7 Études associant Imatinib et corticothérapie

A partir des résultats favorables obtenus chez les sujets jeunes, à l'ère des ITK et leur association à la chimiothérapie, plusieurs études ont été menées chez les sujets âgés, pour évaluer voire améliorer les taux de RC et la SG essentiellement à 12 mois).

Plusieurs stratégies ont été adoptées : soit l'utilisation d'un protocole associant l'Imatinib à la dose de 800 mg à la corticothérapie (étude GIMEMA LAL0201) **(113)**, soit à la dose 600 mg en alternance à la chimiothérapie (étude GRAALL AFR09) **(114)**, soit en monothérapie (étude GMALL) **(115)**.

IX.3.2.1.c.7.a Dans l'étude GIMEMA LAL0201 sujet âgé

Elle a été lancée par le groupe Italien (GIMEMA) (113), l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie légère à base d'Imatinib et corticothérapie seule, sur l'obtention de la RC hématologique (RCH) et moléculaire et son maintien.

Les patients reçoivent une phase pré thérapeutique de 7 jours de corticoïdes, suivi d'une induction à base d'Imatinib à la dose de 800mg/j plus des corticoïdes de J1 à J45 ; l'Imatinib est maintenu depuis la consolidation jusqu'à la rechute ou le décès.

Dans cette étude, 30 pts ont été inclus, depuis Février 2000 à Janvier 2006, d'âge moyen de 69 ans (61 à 83 ans), 29 pts étaient évaluable, les 29 pts ont atteint la RC, 1 RCM a été obtenue sur 27 évaluable.

La survie médiane et la durée médiane de la réponse hématologique des 29 pts étaient de 20 mois (IC 95% 12- non atteint) et 8 mois (IC 95% :4-27) respectivement.

Quatorze pts avaient rechuté après une durée moyenne de 4 mois, 2 pts décédés en RC et 13 pts avaient continué leur traitement.

La probabilité de la survie globale et la DFS à 12 mois étaient : 74% (IC 95% : 54-94) et 48 % (IC 95% : 28-69) respectivement.

IX.3.2.1.c.7.b Essais GIMEMA LAL0904 sujet jeune

Par la suite ils ont établi l'essai LAL 0904 pour les LAL Ph- négatif et Ph+ ; l'Imatinib a été introduit dès sa disponibilité, ce protocole a subi plusieurs modifications, ainsi dans la dernière (troisième) l'Imatinib a été associé à la corticothérapie seule sans chimiothérapie en induction, suivi d'une consolidation à base de chimiothérapie intensive, et une allogreffe ou autogreffe si pas donneurs compatibles.

D'Octobre 2004 à Avril 2010, 100 patients LAL Ph+ de novo âgés entre 15 – 60 ans, ont été inclus dans cet essai.

Dans sa première version : les patients étaient traités par chimiothérapie en induction et en consolidation ; avec l'arrivée de l'Imatinib, il a été introduit en maintenance ; dans sa première modification l'Asparaginase a été introduite, en second lieu l'Imatinib a été introduit en induction et dans la consolidation, ce dernier a été associé à une toxicité très importante : deux décès enregistrés chez 9 patients inclus (suite à une infection fongique et une toxicité hépatique).

A partir de ces résultats, le protocole a subi une troisième version : Imatinib à la dose de 600 mg/j pendant 50 jours a été associé à la corticothérapie (60 mg/m²/j) jusqu'au J24 en induction, si RC obtenue elle sera suivie d'une consolidation à base de chimiothérapie (HAM : ARA HD plus Mitoxantrone) plus Imatinib (600 mg/j), si échec les patients reçoivent une cure de rattrapage type HAM plus Imatinib suivie d'une consolidation à base ARA HD et Idarubicine plus Imatinib.

Chez les patients en RC, une allogreffe de CSH ou une auto greffe si donneur non disponible est indiquée.

De Juillet 2007 à Avril 2010, 51 patients LAL Ph positif ont été enregistrés dans la troisième version du protocole LAL0904. Il s'agit de 28 Femmes et 23 Hommes d'âge médian : 45.9 ans (16.9- 59.7). Le taux de GB moyen initial : 28000/mm³ (1400-597000).

Evaluation de l'induction : 49 patients étaient évaluables : 79% des patients étaient corticosensibles (réduction de 75% du taux de blastes périphériques au décours de la préphase de 7 jours).

La RC obtenue chez 96% des patients ; après la cure de rattrapage HAM : les deux (RP et échec) avaient obtenu la RC ; Réduction de la maladie supérieure à 1.3 log chez 72% des patients à J35 et à J50, et chez 90% en post consolidation. 3% des patients avaient obtenu une RMC à J50 du protocole.

Toxicité et effets secondaires au cours de l'induction : en général le traitement était bien toléré, aucun décès en induction, les effets secondaires les plus fréquents étaient : gastro intestinaux de grade 1 et 2, une élévation du taux des transaminases de grade 1 et 2, et les infections de grade 1 et 2.

Après la consolidation : 44 patients étaient éligibles à une allogreffe, 20 seulement ont été allogreffés avec un conditionnement myéloablatif (8 à partir d'un donneur phéno-identique, 10 non apparentés et 2 haplo identiques), parmi les 24 non allogreffés : 3 seulement autogreffés.

Dans l'ensemble de la cohorte, 9 décès ont été notés (23.07% suite à des complications liées à la chimiothérapie et dans 13.04% suite à une allogreffe).

Les rechutes : après une médiane de suivi 51.8 mois : En post induction : 17 rechutes notés dont 11 hématologiques, 5 du SNC, et 1 non précisée.

Chez les patients ayant reçu le protocole complet : 5 rechutes en post allogreffes (25%), chez 52.1% des patients non greffés, et 1 rechute notée parmi les 4 patients n'ayant pas reçu de consolidation.

L'analyse des facteurs de risque de rechutes : Le taux de GB au diagnostic avait un impact significatif sur le taux de rechute : 59.2 G/L vs 19.5 G/L, P= 0.01.

Le sexe : les rechutes étaient plus fréquentes chez les femmes : 5 hommes et 12 femmes dans le groupe de rechute vs 18 hommes et 14 femmes dans le groupe non rechute, même si c'est non significatif (P= 0.07).

Les rechutes étaient plus fréquentes dans le groupe de patients ayant le sous type P210 Bcr-abl que dans le sous type P190 Bcr-abl (41.7% vs 31.7%) (non significatif)

L'âge n'avait aucun impact, la médiane d'âge dans les deux groupes étaient : 40.3 ans vs 46.3 ans.

Il a été prouvé que la MRD a un impact significatif sur l'CIR (incidence cumulée de rechute), chez les patients chez qui leur MRD atteint un niveau au-dessous de 3 log à J50 vs ceux qui ne l'atteignent pas (60%, IC 95%, 21.6 – 83.4% vs 20.5%, IC 95%, 7.2- 38.6%, respectivement, P= 0.01).

La survie sans maladie à 60 mois était à 45.8% (IC 95, 33.6-62.5%) et la médiane était à 40.1 mois.

La SG à 60 mois était à 48.8% (IC 95%, 36.4- 65.3%) et la médiane était à 48.8 mois.

L'analyse des facteurs influençant la SG et la SS maladie : La MRD à j50 : la SS maladie et la SG à 60 mois étaient de 20% chez les patients avec une réduction de moins de 3 log vs 56% et 59.1% respectivement avec réduction de la MRD à 3 log ou plus. (p : 0.03) et p : 0.02 respectivement.

L'allogreffe avait un impact sur la SG (p:0.03), la SS maladie (p : 0.06) et l'ICR (p : 0.06).

L'analyse uni variée du taux de GB au diagnostic, la corticosensibilité, la MRD à J35 et j50, le sexe, le type du transcrit et l'allogreffe, a montré une corrélation significative entre le taux de GB au diagnostic et la SS maladie (p :0.03), entre la corticosensibilité et la SG et la SS maladie (p :0.0035 et 0.004 respectivement), ainsi que pour la réduction de la MRD de 1.3 logs à J50 (p :0.028 et 0.04 respectivement), par contre l'âge à un impact significatif uniquement sur la SG (p :0.06).

Dans l'analyse multivariée : seule la corticosensibilité et la réduction de la MRD à 1.3 logs avaient un impact significatif sur le SS maladie (p : 0.002 et p : 0.05 respectivement) et la SG (p : 0.002 et p : 0.008 respectivement).

Dans cette étude, la stratégie thérapeutique basée sur l'association de l'Imatinib aux corticoïdes seuls, suivie d'une chimiothérapie et une allogreffe, était très tolérable, ainsi on note une amélioration des taux de RC et des survies globale et sans maladie.

IX.3.2.2. ITKs de deuxième génération

IX.3.2.2.a. Dasatinib monothérapie

Le Dasatinib est un double inhibiteur SRC/Abl, son activité contre le Bcr-Abl est 30 à 50 fois plus puissante que l'Imatinib, il se lie aux conformations actives et inactives du domaine Bcr-abl, il inhibe également les récepteurs kinase c-Kit, PDGRF et éphrine A ; les mutations connues résistantes à l'Imatinib sont sensibles au Dasatinib à l'exception de la T315I (**81**).

L'efficacité du Dasatinib a été prouvée par plusieurs études de phase 1,2 et 3. Au début, le Dasatinib a été évalué chez les patients LMC ou LAL Ph+ qui avaient soit une intolérance ou résistance à l'Imatinib. Parmi les essais publiés de phase 1 :

Dans l'essai de Moshe Talpaz et al (**135**), 84 patients ont été inclus, dont 10 avaient une LMC en phase blastique lymphoïde ou LAL Ph positif. Une toxicité : hématologique : des neutropénies de grade 3 et 4 ont été notés chez 80% des LAL Ph+ ou LMC en phase blastique lymphoïde, ainsi que des thrombopénies de grade 4 chez 70% des patients.

Toxicité extra hématologique : 15/84 patients ont présenté un épanchement pleural.

L'évaluation a montré 80% de réponse hématologique et cytogénétique majeure.

Parmi les études de phase II publiées, celle du START-L de Kimmo Porka et al (**136**) ayant utilisé le Dasatinib à la dose de 70 mg biquotidienne (BID), avec escalade de doses à 100 mg BID ou réduction à 40 ou 50 mg BID dans le cas d'une réponse insuffisante ou une intolérance, respectivement. Dans cette étude, 46 patients d'âge médian de 48 ans ont été inclus dont 96% étaient résistants à l'Imatinib ; après un suivi minimum de 12 mois, la réponse hématologique complète était de 41% et la réponse cytogénétique majeure était de 57%. La SG médiane était de 8 mois et à 1 an de suivi, 22% des patients étaient vivants sans progression.

Des cytopénies de grade 3 et 4 ont été noté chez 78% avec des thrombopénies et neutropénies sévères, des effets secondaires non hématologiques ont été également décrits tels que : une diarrhée dans 33% des cas, ainsi que des épanchements pleuraux dans 24% des cas.

Bien que ce schéma thérapeutique de répartition biquotidienne du Dasatinib a prouvé son efficacité par d'autres études, une étude randomisée de phase 3 d'optimisation de doses de Michael B Lilly (**137**), a modifié le protocole en utilisant le Dasatinib à la dose de 140 mg une fois par jour. Il s'agit d'une étude internationale comparative entre un bras de patients traités par Dasatinib à la dose de 140 mg une fois jour et un deuxième bras à la dose de 70 mg deux fois/jour, chez des patients, LMC en accélération ou en phase blastique et les LAL Ph positif, résistants ou intolérants à l'Imatinib.

Sur les 85 patients LAL Ph positif inscrits dans 44 sites dans le monde de janvier 2005 à Mars 2006, 40 patients randomisés dans le bras Dasatinib 140 mg une fois/jour, 44 dans le bras 70 mg deux fois/ jour, et 1 patient non éligible.

La réponse hématologique complète (RHC) obtenue dans les deux bras : une dose/J et deux doses/j : 50 % et 38% respectivement, la réponse cytogénétique majeure : 70% vs 52 %, la survie sans progression est plus longue dans le bras d'une dose /J : 4 mois vs 3 mois, par contre la médiane de SG est plus courte : 6.5 mois vs 9.1 mois. Le profil de toxicité était identique pour les deux groupes, avec une prédominance d'effets secondaires non hématologiques de grade 1 et 2, l'épanchement pleural était moins fréquent dans le groupe de dose unique qu'avec la dose bihebdomadaire (tout grade confondu 18% vs 32%).

IX.3.2.2.b. Nilotinib en monothérapie

La deuxième génération d'ITK développée, le Nilotinib, est un dérivé aminopyrimidine de l'Imatinib ; son profil est proche de celui de l'Imatinib, il inhibe Bcr-Abl, PDGRF et c-Kit, son activité inhibitrice du Bcr-Abl est 20 à 50 fois plus puissante que l'Imatinib.

Il a été testé au début dans les LMC et les LAL Ph+ résistants à l'Imatinib (**101**), dans une étude de phase 1 avec escalade de doses, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg, et 1200 mg/jour et à 400 mg et 600 mg deux fois/jour . Les RHC

ont été obtenues dans 39% des formes blastiques, et 27 % de réponse cytogénétique.

Dans une étude de phase 2, le Nilotinib a été utilisé en monothérapie à la dose de 400 mg deux fois/jour, chez des patients LAL Ph positif en rechute ou réfractaire, le taux de RC obtenue était de 24% **(81)**.

IX.3.2.2.c. Bosutinib en monothérapie

C'est un inhibiteur double SRC/Abl ; des études ont montré qu'il est 200 fois plus puissant que l'Imatinib, en inhibant la phosphorylation du Bcr Abl, il n'a pas une action inhibitrice significative du PDGRF et du C-Kit.

En 2010, C Gambacorti et al, ont publié les résultats du traitement par Bosutinib chez les patients LMC en phase accélérée ou blastique et dans LAL Ph+ intolérants ou réfractaires à l'Imatinib. Chez les patients LAL Ph+ : le taux de RCH : 25%, RCcyt : 100%, RMC : 23%, le Bosutinib a été bien toléré, des effets secondaires gastro-intestinaux ont été décrits mais de bas grade et transitoires, il est efficace dans la plupart des mutations sauf la T315I. **(151)**

IX.3.2.2.d. Essais thérapeutiques associant la chimiothérapie au Dasatinib en première ligne

Parmi les groupes qui ont publié leurs résultats, le groupe Italien GIMEMA de l'étude LAL1205, où le Dasatinib a été prescrit à la dose de 70 mg deux fois jour pendant 84 jours, associé à la corticothérapie à la dose de 60 mg/m² pendant 24 jours, plus des IIT (2) **(138)**, la post induction n'a pas été précisée.

Sur les 55 patients inclus dans cette étude, 53 pts sont évaluables, la RCH obtenue chez l'ensemble de patients (100%), une RCH précoce à J22 dans 92.5%, 52.1% des patients ont obtenu un taux de Bcr-abl<10⁻³ à J84. La SG et la survie sans maladie à 20 mois étaient : 69.2% (IC 95%, 60.7% - 79%) et 51.1% (IC 95%, 44.4%-58.8%) respectivement. L'incidence cumulée de rechute à 20 mois était de 30.9% et 76.9% pour P190 et P210 respectivement. La mutation T315I a été de découverte chez 12/17 rechutes analysées.

Donc le Dasatinib associé à la corticothérapie en induction, chez les patients LAL Ph positif est associé à une rémission complète chez la totalité des patients, une bonne tolérance, pas de décès ou de rechutes en induction.

Le Dasatinib a été également associé au protocole Hyper CVAD, Rovandi F et al ont publié en 2015 les résultats à long terme **(138)**. Il s'agit d'une étude de phase II, 72 patients inclus entre Septembre 2006 et Mars 2012, d'âge moyen de 55 ans, les 14 premiers jours de chaque cycle des 8, d'alternance Hyper CVAD/ Méthotrexate et Aracytine haute dose, le Dasatinib était prescrit à la dose de 50 mg deux fois jour,

puis elle a été modifiée à 100 mg /j puis 70mg deux fois/jour, et chez les patients en RC la dose est réduite à 70 mg une fois/jour.

Au décours de l'induction, 96% des patients étaient en RC, 83% de RC cytogénétique post cycle1, 93% étaient en RMM après un temps médian de 4 semaines, la MRD était négative chez 94% des patients après un délai de 3 semaines. A un temps médian de suivi de 67 mois, 46 % étaient vivants et 30% en RC, la survie médiane sans maladie et la survie globale étaient de : 31 mois (0.3 – 79) et 47 mois (0.2-97), la mutation 315I a été retrouvée chez 4 patients en rechute.

Le groupe Européen de travail sur les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte (EWALL) a évalué l'efficacité du Dasatinib à la dose de 100 –140 mg /j associé à la chimiothérapie moins intensive : VD (Vincristine une fois /semaine, Dexaméthasone 2 jours /semaine pendant 4 semaines, associés à des IIT prophylactiques) chez les patients âgés de 55 ans et plus **(140)**.

L'induction était suivie par des blocs en alternance de Dasatinib, Méthotrexate, Asparaginase et Cytarabine, la maintenance associe des blocs d'alternance de Dasatinib, Mercaptopurine plus Méthotrexate et Dexaméthasone avec Vincristine pendant 18 mois, suivi de Dasatinib seul en continu jusqu'à la rechute ou le décès.

Cette étude a inclu 71 patients âgés en moyenne de 69 ans d'Aout 2007 à Juillet 2010 ; le suivi médian était de 32 mois, et le suivi médian des pts survivants de 66 mois. Un score de morbidité élevé est noté chez 77% des pts, les doses ont été adaptées chez les patients de plus de 70 ans.

Le taux de RC était de 96%, 65% des pts avaient présenté une réduction de 3 log du niveau du transcrit Bcr-abl en post consolidation. Seuls 7 pts ont bénéficié d'une allogreffe de CSH.

La survie sans rechute, la SSE et la SG à 5 ans étaient respectivement de : 28%, 27% et 36% Une rechute est survenue chez 36 patients ; une mutation 315I est retrouvée chez 18 pts.

Les effets secondaires observés dans cette population étaient acceptables, surtout après la réduction des doses de Dasatinib chez les pts de 70 ans et plus, les épanchements pleuraux n'ont été observés que chez 10% des pts.

Pour réduire la toxicité en induction, des études de phase 2 ont testé l'efficacité de l'association Dasatinib + corticoïdes en induction chez les patients de moins de 60 ans **(141, 142, 143)**.

Les patients en RC1 reçoivent de la chimiothérapie en consolidation associée au Dasatinib suivi d'une allogreffe pour les pts éligibles ; le taux de RC était supérieur à 94%, sans décès en induction, la survie à long terme était bonne.

IX.3.2.2.e. Nilotinib associé à la chimiothérapie

Parmi les autres études de phase 2 à base de Nilotinib et chimiothérapie, celle de Kim D Y et al (**146**), comporte durant l'induction le Nilotinib, associé à la chimiothérapie type : Daunorubicine, Vincristine et prednisolone, à partir du J8 à la dose de 400 mg deux fois jour ; dès l'obtention d'une RC, les patients vont bénéficier de 5 cycles de consolidation ou une allogreffe de CSH ; 10 IIT sont programmées pour la prophylaxie neuroméningée, durant l'induction et la consolidation. Les patients non greffés doivent recevoir en post consolidation, deux ans le Nilotinib en maintenance.

De Janvier 2009 à Mai 2012, 91 patients ont été inclus dans l'étude, à partir de 17 centres ; 90 patients étaient évaluable, d'âge moyen de 47 ans (17-71) ; le taux de RC était de 91%, 8 décès en induction, la RMC obtenue chez 53% des patients au moment de la RC. Une allogreffe de CSH a été faite chez 70% des patients en RC. La MRD a été réalisée à la RC, et chaque 3 mois, la MR5 (ratio Bcr-Abl/G6PDH < 10⁻⁵) était de 94% ; la survie sans rechute hématologique à 2 ans était de : 72% pour les 82 patients en RC, la SG à 2 ans : 72%.

Les effets secondaires étaient plus fréquents au cours de l'induction, en association à la chimiothérapie, dans la plupart des cas réversibles à l'arrêt temporaire ou à la réduction des doses de Nilotinib, telle que l'hyper bilirubinémie de grade 3 et 4 observée dans 13 à 19% des cas durant l'induction ; augmentation des ALAT et de la lipasémie ; l'allongement du QT de grade 3 et 4 a été observé chez 2% des patients.

Cette étude a prouvé que l'association du Nilotinib à la chimiothérapie est faisable, elle a permis d'améliorer les taux de RMC et la survie sans rechute hématologique.

Le Nilotinib associé à la chimiothérapie moins intensive a été aussi évalué chez le sujet jeune et chez les sujets âgés (tableau). Dans l'étude EWALL-Ph- 02, le groupe EWALL a évalué le Nilotinib associé à la chimiothérapie légère type : V- D, chez 72 patients âgés de 55 ans et plus, le taux de RC était de : 94.4%, RMC après deux cures : 58%, la SG et la SSE à 4 ans étaient de : 47 % et 42 % respectivement (**147**).

Dans le GRAAPH 2014, 61 pts inclus de Mars 2016 à Juin 2017, âgés entre 18-59 ans, le Nilotinib est combiné au V-D ; le taux de RC était similaire au GRAAPH 2005 (98%), mais la RMC a dépassé 70% après 4 cycles ; la SG et la survie sans maladie étaient respectivement de 86% et 79.6% dans le bras contrôle (**148**) ; cependant il a été rapporté que le bras de consolidation (cycle 2) sans Cytarabine, était associé à un risque accru de rechutes du fait d'une mutation T315I, malgré que les taux de RMC à la MRD4 étaient profondes (**149**). Dans l'étude GIMEMA 1811, combinant les corticoïdes à Imatinib et au Nilotinib en alternance, chez les patients âgés ou unfit à une chimiothérapie intensive ou à une allogreffe, 39 patients étaient inclus à partir de 15 centres Italiens, d'âge moyen de 66 ans (28-84) ; le taux de RC était de 94%, la SG à 1 an et 2 ans : 79% et 64% respectivement (**150**).

IX.3.2.3. Les ITK de troisième génération : le Ponatinib

IX.3.2.3.a. Ponatinib en monothérapie

Le Ponatinib est un inhibiteur de troisième génération, il cible la mutation T315I, qui représente la cause la plus fréquente de rechute dans les LAL Ph positif. C'est un pan inhibiteur Bcr-abl, c'est un puissant inhibiteur aussi des autres kinases : VEGFR, FGFR, Ephérine, kinases SRC, Kit, RET, FLT3, il est 520 fois plus puissant que l'Imatinib.

Une étude de phase 2(PACE) a été publiée en 2013, analysant l'efficacité du Ponatinib, chez les patients LMC et LAL Ph+(152). Cette étude a inclus 449 pts, résistants, intolérants au Dasatinib et au Nilotinib, ou chez des patients avec mutation T 315I. Le Ponatinib a été administré à la dose de 45 mg par jour, le temps de suivi médian était de 15 mois.

Chez les 32 patients LAL Ph+, le taux de RH globale était de 41%, la réponse cytogénétique majeure obtenue chez 47%.

Parmi les effets secondaires notés : thrombopénie, éruptions cutanées, la sécheresse de la peau, douleurs abdominales ; les effets thrombotiques artériels graves ont été observés chez 9%. Le traitement a été arrêté chez 13% des pts à cause d'effets secondaires graves.

La combinaison du Ponatinib avec la chimiothérapie, a permis d'améliorer le taux de RC d'une manière très significative, de même pour la MRD.

IX.3.2.3.b. Ponatinib associé à la chimiothérapie

En 2018, Elias Jabour et al, ainsi que Nicolas J. Short, ont publié les résultats à long terme de l'étude de phase 2 de la combinaison du Ponatinib à la chimiothérapie intensive type Hyper CVAD, en première ligne dans la LAL Ph+(153,154) réalisée aux USA, chez 73 patients âgés de 18 ans et plus, d'âge moyen de 47 ans, traités durant la période Novembre 2011 à Avril 2018.

Les pts ont reçu 8 cycles de 21 jours, en alternance entre : Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicine et Dexaméthasone ; et Méthotrexate et Cytarabine haute dose ; le Ponatinib a été associé à la dose de 45 mg les 14 premiers jours du cycle 1, puis en continu pour les autres cycles ; le Rituximab est associé au traitement chez les patients avec CD20+(>30%) durant les 4 premiers cycles, après la dose de Ponatinib a été réduite à 30 mg à partir du cycle 2 et à 15 mg une fois la RMC obtenue.

Les patients en RMC, reçoivent le Ponatinib à la dose de 30 ou 15 mg, et des cures mensuelles à base de Vincristine et corticoïdes pendant 2 ans. Les patients avaient reçu 12 IIT, pour la prophylaxie NM.

Le taux de RCH était de 100%, la réponse moléculaire complète de 83%, la SSE et la SG à 3 ans de 70% et 78% respectivement ; la SSE et la SG à 5 ans étaient de 68 % et 73% respectivement ; la SG à 3 ans des pts allogreffés vs les patients non greffés était de 66% vs 90% (P= 0.07). Les effets secondaires de grade 3 et 4

observés : infections (86%), élévation des transaminases (32%), une hyperbilirubinémie (13%), éruption cutanée (12%).

Donc l'association du Ponatinib à la chimiothérapie est très efficace, elle permet de maintenir la rémission complète à long terme.

IX.3.2.3.c. Ponatinib associé à la corticothérapie

Comme le pronostic de la LAL ph positif est péjoratif chez les patients âgés, le groupe GIMEMA a lancé un essai (GIMEMA LAL 1118) **(155)** pour tester l'efficacité et la tolérance du Ponatinib en association à la corticothérapie, chez les patients âgés de plus de 60 ans ou unfit non éligibles à un traitement intensif ou une allogreffe. Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, de phase 2, le Ponatinib a été prescrit à la dose de 45 mg/j pendant 48 semaines, associé à la prednisolone à la dose de 60 mg/m²/j du j 14 à j29, les IIT étaient mensuelles.

L'étude a inclus 44 pts, d'âge moyen de 66.5 ans (26-85). La RC est obtenue chez 86.4% des cas, la RMC à 40.9% à 24 semaines. La médiane de la SSE était de 14.3 mois. Les effets secondaires liés au traitement les plus fréquents : asthénie (22.7%), éruption cutanée (36.4%), cardiaque et vasculaire : 29.5% et 27.3% respectivement, avec arrêt du traitement chez 23.7%.

IX.3.3. Les anticorps monoclonaux et immunothérapie

Les anticorps monoclonaux représentent une nouvelle approche thérapeutique dans le traitement des LAL B. les cellules blastiques dans la LAL Ph peuvent présenter une variété d'antigènes spécifiques, tels que : CD20, CD19 et CD22.

Dans le protocole HYPER CVAD, l'association de l'anti CD20 (Rituximab) à l'ITK a permis d'améliorer les résultats par rapport à l'ancien protocole **(153)**.

L'anticorps contre le CD22 (Inotuzumab Ozogamicin) a été testé chez les patients en rechute et a montré un avantage, mais la différence n'était pas significative.

Le Blinatumomab est un anticorps bispécifique, engageant les lymphocytes T, en se liant aux CD19 des cellules LALB et le CD3 des Ly T, cette interaction conduit à l'activation et à la prolifération des lymphocytes T qui peuvent exercer un effet cytotoxique sur les cellules leucémiques CD19+. Le Blinatumomab, a démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie, chez les patients réfractaires ou en rechute, ainsi que chez les patients en MRD+. Malgré une action indépendante du transcrit Bcr-abl, son activité a été démontrée même dans les LAL Ph+ avec mutation essentiellement la T315I **(156)**. Devant l'efficacité du Blinatumomab dans les formes en rechute et réfractaire, il a été introduit par la suite en première ligne, en induction ou en consolidation. Le tableau XI récapitule les études de phase 2, associant le Blinatumomab aux ITKs et chimiothérapies **(157, 158, 159)**. (Tableau XI)

Références	ITK	Phase	N	Age médian	RC	Décès précoce %	RCM	Allogreffe	SG	S sans maladie	CIR	NRM
Foa 2020 Réf 157 Chiaretti 2021 Réf 141	D	2	63	54 (24-82)	98	1.6	NA	50	87.8 à 2ans	79.8 à 2 ans	14 à 2 ans	NA
Advani 2021 Réf 158	D	2	25	73 (62-87)	92	NA	NA	NA	85 à 3ans	80 à 3 ans	NA	NA
Short 2021 Réf 159	P	2	19	62 (34-82)	10 0	0	87	0	100 à 1 an	100 à 1 an	0 à 1an	0 à 1an

Tableau XI : Récapitulatif des études associant Blinatumomab aux ITK et CH

Le groupe GIMEMA a introduit le Blinatumomab en consolidation. Chez les patients LAL Ph positif, le taux de réponse moléculaire en post induction avec corticoïdes et Dasatinib était de 29%, il a augmenté à 64% après un cycle de Blinatumomab (RMC 35%) et à 72% après 5 cycles (RMC 55%). La SG et la survie sans maladie à 2 ans 87.8 % et 79.8% respectivement.

Il a été noté que les patients sans délétion IKZF1 avaient une meilleure survie sans maladie, et sur les 6 patients qui ont rechuté, 5 avaient la mutation T 315I (**157**).

Le Blinatumomab a été associé au Ponatinib en première intention chez 19 pts LAL Ph+, et chez 9 en R/R : étude de phase 2, lancée par les américains (MD Anderson), chez les pts nouvellement diagnostiqués : 100% RC/RCI, RMC obtenue chez 87%, la SG et la SSE à 1 an : 100%, aucun patient n'a bénéficié d'une allogreffe. Les résultats étaient très encourageants même chez les pts en rechute/réfractaire, de ce fait l'indication de l'allogreffe peut être discutée.

Globalement la chimiothérapie moins intensive plus ITK associé au Blinatumomab, est efficace et bien tolérée chez les sujets âgés et unfit à une chimiothérapie intensive ; les effets secondaires du Blinatumomab sont bien connus et gérables avec des interruptions temporaires : cytopénies, hépatotoxicité, troubles neurologiques, syndrome de libération de cytokines. D'autres études de phase 2 de protocole de chimiothérapie moins intensive dans les LAL Ph sont en cours d'évaluation.

IX.3.4. Prophylaxie et traitement de l'atteinte neuroméningée

L'atteinte méningée est de mauvais pronostic, son incidence est rare au diagnostic, elle est inférieure à 10% ; elle est fréquente dans les LAL hyper leucocytaires au diagnostic et les LAL Ph+ surtout au cours du traitement. Avec l'avènement des ITKs et leur association à la chimiothérapie ainsi qu'avec les IIT, la survie des LAL Ph+ a été nettement améliorée, cependant les rechutes NM surviennent chez 8 – 17% des patients **(133)**.

La rechute neuroméningée se définit par la présence de cellules blastiques ou de cellules atypiques dans le liquide céphalo rachidien (LCR) dans au moins deux évaluations successives, ou par la découverte de localisation leptoméningée à l'imagerie.

Une étude a été réalisée par Jose F Leis **(129)** chez des patients avec LMC acutisée en LAL, des LAL Ph+ et des LMC bi phénotypiques, ayant présentées une rechute neuroméningée, traités par un protocole de chimiothérapie à base d'Imatinib ; il s'agissait de rechutes isolées, chez des patients en RC hématologique.

Après mesure de la concentration d'Imatinib dans le liquide céphalorachidien, par chromatographie phase liquide et spectrophotométrie de masse, ils ont conclu que la concentration d'Imatinib était plus basse de deux logs environ par rapport au plasma (0.044 microg/ml (0.088 +/- 0.029) vs 3.27 microg/ml (6.54 +/- 0.93 microM), une concentration insuffisante pour inhiber les cellules Bcr-Abl in vitro. Donc ce résultat suggère que l'Imatinib peut ne pas pénétrer la barrière hémato encéphalique. Ce qui explique les rechutes neuroméningées, chez des patients en RC hématologique.

Le Dasatinib a une plus grande puissance d'action (325 fois) que l'Imatinib, donc peut être une thérapie efficace **(130)**, il a été prouvé par plusieurs études que la dose thérapeutique efficace du Dasatinib, associé à un traitement (RT, IIT) dans le traitement des atteintes NM, doit être supérieure à 140 mg /jour. Quelques cas ont été publiés qui ont montré qu'il y'a eu des rechutes NM chez des patients sous Dasatinib à 70 mg, tel que le cas publié par Sotirios G Papageorgiou : chez un patient avec LAM7 Ph positif réfractaire, une RC a été obtenue avec Dasatinib à la dose de 150 mg/j, maintenue 16 mois, la dose a été réduite à 70 mg à cause de l'apparition d'un épanchement pleural, le patient a alors présenté une rechute NM**(131)**.

En post allogreffe, la maintenance par Dasatinib peut prévenir une rechute NM, un cas publié par Mitsutaka Nishimoto et al, d'un patient LMC sous Imatinib en RCCyt, a présenté une rechute NM isolée d'une LMC en phase blastique, qui a été traité par Dasatinib, RT de la base du crâne et les IIT. Après une allogreffe, il a maintenu sa RCCyt et NM sous Dasatinib **(132)**.

Le Dasatinib représente ainsi une alternative thérapeutique efficace dans l'atteinte NM chez les patients avec leucémies à chromosome Ph+, incluant les patients unfités à une chimiothérapie intensive.

Concernant le nombre d'IIT qui doit être réalisée en prophylaxie d'une rechute NM dans les LAL Ph positif, Shilpa Paul et al **(133)** proposent 12 IIT au lieu de 8 IIT, en association au protocole Hyper CVAD± Rituximab et ITK (Ponatinib, Dasatinib ou Imatinib). Ils ont comparé les deux groupes : ≤ 8 IIT et > 8 IIT et ont conclu que l'incidence de rechute dans le groupe ≤ 8 IIT était de 10% vs 0% dans le groupe > 8 IIT (P= 0.023) avec une SSR NM à 3 ans et 6 ans dans le groupe ≤ 8 IIT : 92% et 91% vs 100% dans le deuxième groupe.

Dans cette étude pas de rechutes NM dans le groupe traité par Ponatinib, par contre les rechutes ont été notées dans le groupe Imatinib et Dasatinib surtout quand les IIT étaient ≤ 8 .

Dans les protocoles récents de chimiothérapie free, associant le Blinatumomab au Ponatinib ou au Dasatinib, incluant 12 IIT, les résultats sont très prometteurs, 6% de rechutes NM après un follow up médian de 27 mois **(133)**.

Le groupe espagnol PETHEMA, a démontré que la détection des mutations Bcr-Abl par NGS est faisable même dans le LCR chez les patients en rechute NM, ainsi que le suivi par monitoring. Sur les 128 malades en RC, traités dans les deux essais : LAL- OPH-2007 et LAL-PH2008 post Imatinib, 23 % ont rechuté, et 10% ont présenté une rechute NM isolée ou associée à une rechute médullaire ; la mutation p.L 387M dans les cellules du LCR a été identifiée par NGS chez deux patients, sans qu'elle soit présente dans la moelle osseuse que ce soit au diagnostic ou à la rechute. Ces mutations sont sensibles au Nilotinib, mais surtout au Dasatinib parce qu'il a une meilleure diffusion dans le LCR que les autres ITK.

Vu que l'Imatinib a une faible diffusion dans le LCR, et que les rechutes NM sont fréquentes malgré une prophylaxie, les patients traités par Imatinib devraient bénéficier d'une analyse génomique du domaine Bcr-Abl afin de détecter les mutations.

Les mécanismes de résistance découverts chez les patients en rechute NM, impliquant les mutations Bcr Abl sont soit liés ou non à l'Imatinib, vu que sa concentration dans le LCR est plus faible à celle dans le plasma **(134)**.

IX.3.5. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

IX.3.5.1. Allogreffe avant l'ère des ITKs

Avant l'ère des ITK, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques était le seul traitement curatif des LAL Ph+ en rémission complète **(96, 97)**.

Seule l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques réalisée dès l'obtention de la RC est potentiellement curative, permettant d'obtenir une survie à long terme de 35 % à 65%, prouvée par plusieurs études **(102,103)**.

Il a été cependant prouvé qu'il y a plusieurs facteurs qui interviennent dans l'amélioration de la survie : l'âge jeune, le type de conditionnement, l'irradiation corporelle totale, la disponibilité d'un donneur HLA compatible, le statut de la maladie

au moment de la réalisation de l'allogreffe et la survenue d'une réaction aigue du greffon contre l'hôte (GVHDa) (**102, 103**). Les patients ayant développés une GVHDC extensive ont une mauvaise survie ($p=0.0217$) et ceux ayant développés une GVHDa III et IV ont une survie plus mauvaise par rapport à ceux qui n'ont pas développé de GVHD ($p=0.0023$).

IX.3.5.2. Allogreffe après l'introduction des ITKs

Comme il a été déjà démontré par les études précédentes, le traitement par ITK a nettement amélioré les taux de réponse, et le taux de MRD négative avant l'allogreffe, réduisant ainsi le risque de rechute (**117, 125, 160,161**).

Comme pour les études pré ITK, la plupart des études à l'ère des ITKs, ont montré aussi un bénéfice sur la survie de l'allogreffe chez des patients traités par Imatinib (**96, 117, 119, 124**), cependant d'autres études qui ont été publiées n'ont pas montré un bénéfice significatif de l'allogreffe, car l'Imatinib avait prouvé son efficacité à long terme chez les patients traités par chimiothérapie seule (**120, 121, 122**).

Chez la population pédiatrique/adolescents/adulte jeune, traités par Imatinib, une étude randomisée a montré que l'allogreffe n'a pas apporté un bénéfice sur la survie (la SSE et la survie sans maladie à 5 ans étaient identiques dans les deux groupes : non allogreffés vs allogreffés : 70% vs 65% (donneur apparenté) et 59% (non apparenté), et 71% vs 64%(apparenté) et 63% (non apparenté) respectivement. Cependant dans cette étude il a été montré que la présence d'anomalies cytogénétiques additionnelles avait un impact négatif sur la SSE : 86% vs 51%(**162**).

Avec les ITKs de troisième génération, l'allogreffe n'a pas montré un bénéfice sur la SG, comme l'a montré l'étude de Short et al (**154**), où la SG à 3 ans des patients non greffés était significativement meilleure par rapport à celle des patients greffés.

Donc l'avantage de l'allogreffe sur la survie a été démontré avec l'Imatinib, même s'il était plus significatif avec le traitement pré ITK, cependant avec les ITK de 2/3ème génération, ce bénéfice semble disparaître, vu leur grande efficacité par rapport à l'Imatinib et le taux de TRM élevé de l'allogreffe.

IX.3.5.3. Conditionnement myéloablatif versus à intensité atténuée

Le conditionnement myéloablatif avec irradiation corporelle totale était le gold standard dans les LAL, entre autres les LAL Ph+, vu son impact sur la SSE (**102**) la TRM limite sa faisabilité surtout chez les patients âgés et unfit, surtout qu'il s'agit d'une pathologie qui est plus fréquente chez les patients âgés, non candidat à un traitement intensif.

Le conditionnement atténué a été développé pour les patients unfit à un conditionnement myéloablatif, vu son effet potentiel sur la GvL avec moins de risque de TRM.

Le risque de rechute qui peut être plus important avec le conditionnement atténué par rapport au conditionnement myéloablatif, est compensé par les ITK avant et en post greffe et le faible risque de TRM, aboutissant ainsi à une SG et une survie sans

maladie sans différence significative entre les deux conditionnements **(163, 117)**. Chez les pts âgés unfits, en MRD négative, bénéficiant d'un conditionnement atténué, la SG est meilleure du fait d'une mortalité faible dans cette population **(163)**.

Selon Bachanova et al, la SG, des patients en MRD négative en pré greffe, bénéficiant d'un conditionnement à intensité atténuée, est significativement meilleure par rapport à ceux avec le même statut MRD pré greffe bénéficiant d'un conditionnement myéloablatif, 55% vs 33% (P= 0.042) **(125)**.

Ainsi, le conditionnement myéloablatif reste le standard pour les patients jeunes, et le conditionnement atténué est réservé pour les patients âgés, unfit essentiellement en MRD négative.

IX.3.5.4. Traitement de maintenance en post allogreffe de CSH

La rechute en post greffe est fréquente, plusieurs études ont montré l'impact positif de l'administration d'ITK en post greffe, sur la SG et l'incidence cumulée de rechute **(125, 127, 160, 164, 165, 166)**.

Les recommandations internationales de l'EBMT et le NCCN 2021 sont l'administration systématique des ITK en post greffe pour l'ensemble des patients LAL Ph+. Les doses recommandées sont plus faibles, par rapport à la dose donnée en pré greffe : Imatinib 400 mg, Nilotinib 200 mg deux fois jour, Dasatinib 50 à 100 mg/j et le Ponatinib 15 mg/j **(167, 168)**. En général c'est Imatinib qui est prescrit en post greffe sauf s'il y a une résistance à l'Imatinib en pré greffe, ou des mutations du domaine ABL, ou bien s'il y a des antécédents d'une atteinte NM, car l'Imatinib a une mauvaise pénétration de la barrière NM, ce qui n'est pas le cas du Dasatinib ou du Ponatinib **(129, 130, 169)**.

En outre le monitoring de la maladie résiduelle est obligatoire, car dans le cas où la MRD devient détectable, la recherche de mutation ABL s'impose **(127)**. Concernant la durée du traitement par ITK en post greffe, elle est au minimum d'un an pour les patients avec une MRD indétectable et en RC1, et elle est indéfinie pour les patients en RC2 ou au-delà **(167)**.

Le Blinatumomab a été administré en prophylaxie en post allogreffe chez des patients LAL B à haut risque de rechute, parmi ces malades 2 patients LAL Ph+, dans une étude de phase 2, évaluant la faisabilité d'administration de 4 cycles de Blinatumomab, 1 cycle chaque 3 mois après une allogreffe. A 1 an la SG, la SSP et la mortalité sans rechute sont respectivement de 85%, 71% et 0 % **(170)**.

IX.3.6. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Comparée à l'allogreffe, plusieurs études sur l'autogreffe ont démontré son infériorité par rapport à l'allogreffe avant l'ère des ITKs : médiane de survie est de 14.2 mois versus 21.5 mois respectivement, ainsi que pour la SG à 3 ans : 17 vs 36% respectivement (p= 0.009), la médiane de DFS : 6.5 vs 15.5 mois et une DFS à 3 ans : 15 vs 34 mois (p=0.001) **(97)**.

Cependant à défaut d'une allogreffe, l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques suivie d'un traitement de maintenance par ITK, est devenue une alternative thérapeutique à l'allogreffe après l'obtention d'une RCH, si la réponse moléculaire est profonde, avec un risque plus faible de TRM **(167)**, mais avec un risque de rechute élevé **(171)**.

Les résultats à long terme de l'autogreffe se sont améliorés avec l'avènement des ITKs et l'obtention d'une MRD profonde. Cela a été illustré par plusieurs études : dans l'étude de l'EBMT **(167)**, parmi 177 patients LAL Ph+ autogreffés, il a été montré que les résultats se sont améliorés d'une manière significative à l'ère des ITKs : la SG à 3 ans était de 16% entre 1996-2001, 48% entre 2002 et 2006 et 57% entre 2007 -2010 ($P < 0.0001$), la survie sans leucémie : 11%, 39% et 52% respectivement ; cette dernière a augmenté à 65% pour les patients en MRD profonde **(172)**.

D'autres études ont montré que les résultats à long terme sont similaires, entre allo et autogreffe chez les patients en MRD profonde **(117, 118, 119, 171, 173)**.

Ainsi, l'autogreffe de CSH est une alternative thérapeutique efficace chez les patients en MRD profonde, non éligibles à une allogreffe ; cependant son indication sera probablement discutée avec les nouvelles molécules à forte efficacité comme les ITK de deuxième et troisième génération et le Blinatumomab.

IX.4. Traitement des LAL Ph positif en rechutes /réfractaires

Bien que les résultats soient améliorés d'une manière significative avec l'introduction des ITKs dans le traitement des LAL Ph+, les rechutes et les formes réfractaires restent possibles, et posent un véritable problème de prise en charge. De ce fait il est impératif de réaliser régulièrement le monitoring de la MRD, afin de détecter précocement les rechutes, et de rechercher systématiquement les mutations du domaine Bcr-Abl kinase.

Les patients LAL Ph résistants à l'Imatinib, présentent des mutations dans 70- 80 % des cas **(76, 94, 93)**, essentiellement la mutation T315I, et les mutations du P-Loop : E255K et Y253H retrouvées dans 75% des cas. Parmi les patients résistants aux ITK de deuxième génération (Dasatinib ou Nilotinib) et en échec à l'Imatinib, 78% avaient des mutations dont 58% d'entre eux avaient de multiples mutations. La mutation T315I était présente dans deux tiers des cas des patients en rechute sous Dasatinib **(94)** ; dans cette étude, la mutation T315I était aussi la plus fréquente (37.4%) chez les patients résistants à l'Imatinib.

Dans ce cas, l'allogreffe de CSH reste le seul traitement curatif. Cependant l'obtention de la RCH peut être difficile, et les survies à long terme peuvent être courtes, de ce fait d'autres molécules ont été développées afin d'améliorer les taux de réponses et les taux de survie à long terme.

IX.4.1. Ponatinib en monothérapie

Dans l'étude PACE de phase 2 **(152)**, le Ponatinib a été prescrit à la dose de 45 mg/j en monothérapie chez 32 patients LAL Ph+ réfractaires, 41% ont eu une réponse hématologique complète, 47% des réponses cytogénétiques majeures dont 31% de réponses cytogénétiques complètes.

La RH complète a été obtenue après un délai moyen de 2.9 semaines (1.6-24), le taux de SSP était estimé à 7% (3mois), et la SG à 12 mois était de 27%.

Les effets secondaires les plus fréquents : rash cutané dans 34%, peau sèche 32%, douleurs abdominales 22%, hématologiques non sévères : thrombopénie 37% , neutropénie 19%, anémie 13 %, et hématologiques sévères : 1% ; les effets secondaires non hématologiques : 1% (pancréatite, douleurs abdominales, infarctus myocardique (1%), thromboses artérielles : (9%) : cardiovasculaire, cérébrale, artérielle périphérique : 2.2%, 0.7%, 1.6% respectivement ; l'arrêt du traitement a été observé chez 12% des patients.

Cette efficacité et tolérance du Ponatinib, a été prouvée par d'autres études : l'étude Japonaise et l'essai Français rétrospectif observationnel OPAL **(174, 175)**.

IX.4.2. Blinatumomab en monothérapie

Le Blinatumomab en monothérapie a prouvé son efficacité dans les LALB réfractaires puis dans les LAL Ph+ réfractaires **(156, 176)**.

Dans l'étude ALCANTARA multicentrique de phase 2, 31% des patients avaient obtenu une RCH après 1 cycle de Blinatumomab, 86% étaient en RMC ; parmi 10 patients avec mutation T315I, 40% étaient en RMC.

La médiane de survie sans rechute était de 6.8 mois (médiane de suivi de 16.1 mois), et la médiane de SG était de 9 mois (médiane de suivi de 25.1 mois) ; ils ont noté une bonne tolérance du traitement, un seul pt avait interrompu son traitement à cause d'une aphasie **(176)**. Ces résultats ont été même comparés avec ceux des pts traités par une chimiothérapie standard de rattrapage. Le Blinatumomab a été approuvé en 2017 dans le traitement des LALB R/R.

IX.4.3. Inotuzumab Ozogamicin

Inotuzumab (INO) est un conjugué anticorps-médicament (CAM), composé d'un anticorps monoclonal IgG4 Kappa humanisé recombinant, dirigé contre le CD22 (produit par les cellules ovariennes de Hamster Chinois par la technologie de l'ADN recombinant) qui est lié par covalence au N-Acetyl- gamma-calichéamicine diméthylhydrazide. Lors de la liaison au CD22, le complexe CD22-conjugué est rapidement internalisé et la calichéamicine est libérée pour se lier à l'ADN et induire un clivage à double brin avec apoptose ultérieure **(177)**.

L'Inotuzumab a été évalué d'abord dans les LAL R/R dans l'étude 1010 de phase 1/2, conduisant à l'ouverture de l'étude 1020 (INOVATE) de phase 3, qui s'est focalisée sur les LAL Ph+. Cette étude a inclus 22 patients dans le bras INO vs 28 pts dans le bras chimiothérapie standard (CS) ; Il a été observé 71% de RC/RCI et 87%

de MRD négative (INO) vs 56% de RC/RCI et 33% de MRD négative (CS). Parmi ces pts, 41% dans le bras INO ont bénéficié d'une allogreffe vs 19% pour le bras CS. La survie sans progression à 12 mois était meilleure dans le bras INO : estimée à 20.1% vs 4.8% (CS) ; SG (8.7% vs 8.4%) sans différence significative **(178)**.

A partir de ces résultats, l'INO a été approuvé en 2017 par la FDA dans le traitement des LAL B R/R y compris les LAL Ph+ R/R.

L'INO augmente le risque de maladie veino-occlusive, qui est une complication mortelle, suite à des lésions cellulaires sinusoidales, entraînant une hypertension portale post sinusoidale. Il a été établi par des experts, un ensemble de recommandations pour la prise en charge de cette complication au cours du traitement par INO.

IX.4.4. Association Ponatinib- Blinatumomab

Dans une étude de phase 2, le Ponatinib a été associé au Blinatumomab dans le traitement des LAL Ph+ de novo, ainsi que des LAL Ph+ R/R ; il s'agit de 14 pts dont l'âge moyen était de 38 ans (34-83), le taux de RC/RCI : 91%, MRD négative : 81% après un cycle. La SSE et la SG à 2 ans : 53% et 39% respectivement. Cette combinaison a été bien tolérée, et la plupart des effets secondaires étaient de grade 1 et 2 connus pour les deux molécules, prises séparément **(179)**.

IX.4.5. Association Ponatinib – Venetoclax

L'inhibiteur sélectif de bcl2, le Venetoclax a montré son efficacité dans plusieurs hémopathies, notamment la leucémie lymphoïde chronique, la leucémie aiguë myéloblastique, et ces dernières années avec les LAL Ph+.

L'association du Venetoclax avec les ITKs, a entraîné une inhibition synergique in vitro de la croissance cellulaire, de l'induction de l'apoptose, en particulier avec le Dasatinib et le Ponatinib ; cette synergie accrue est médiée par inhibition de LYN tyrosine kinase, qui prévient la hausse de la régulation du Mcl1, qui est un mécanisme majeur de résistance aux traitements à base de Venetoclax.

Dans une étude de phase 1/2, le Venetoclax a été associé au Ponatinib et Dexaméthasone, chez 9 patients LAL Ph+ R/R ; la dose du Venetoclax prescrite était de 400 mg chez 3 patients, et 800 mg chez 6 patients. La RC/RCI a été obtenue chez 83% des patients (5/6 à dose 800 mg) ; 44% ont obtenu une RMC. La SG à 12 mois : 72%. La survie sans rechute à 6 mois a été estimée à 100%. Les effets secondaires décrits sont surtout des cytopénies modérées ; un seul patient a présenté une embolie pulmonaire nécessitant une discontinuation du Ponatinib.

En général, le traitement a été bien toléré, et l'association a permis d'améliorer la réponse moléculaire **(180)**.

IX.4.6. Association Inotuzumab Ozogamicin et Bosutinib

Dans une étude de phase 1/2, l'association Inotuzumab et Bosutinib a été prescrite chez 16 patients LAL Ph+ R/R et 2 LMC en phase blastique, d'âge moyen de 62 ans (19-74) ; ils avaient reçu en moyenne une ligne thérapeutique (1- 5 lignes). Le taux de RC : 61%, la RMC : 56%. Après un temps de suivi de 44 mois, la médiane de survie et de la durée de la réponse étaient de 13.7 mois et 7.7 mois respectivement.

Cette association a été bien tolérée, aucun patient n'a présenté une maladie veino-occlusive ; des cytopénies de grade 3/4 ont été notées **(181)**.

IX.4.7. Asciminib plus ITK

L'Asciminib est un inhibiteur allostérique sélectif de la poche de mystériol ABL (STAMP), de première classe qui rétablit la régulation négative Bcr-abl. Il ne se lie pas au site de liaison ATP Bcr-abl, tels que les ITK conventionnels ; il a une action sur plusieurs mutations, notamment la T315I. Au début, l'Asciminib a été testé dans les LMC précédemment traitées par plus de 2 ITKs, et chez des LMC phase chronique avec mutation T315I. Dans l'étude randomisée de phase 3 ACEMBL **(182)**, réalisée chez des patients LMC en PC, intolérants ou résistants à plus de deux ITKs, l'Asciminib a été prescrit à la dose de 50 mg deux fois /jour, comparé au Bosutinib à la dose de 400 mg/j ; la RMM obtenue était à 24 mois : 25.5% avec Asciminib et 13.2% avec Bosutinib. Moins d'effets secondaires de grade 3, et d'évènements indésirables nécessitant l'arrêt du traitement, avec l'Asciminib qu'avec le Bosutinib : (50.6 %vs 60.5 %) et 5.8% vs 21.1%) respectivement. Donc il a prouvé son efficacité et sa tolérance par rapport au Bosutinib.

L'Asciminib a été évalué chez les patients LMC PC ou accélérée avec mutation T315I, résistants et intolérants à plus de deux ITKs, il s'agit d'une étude de phase 1 ; la dose prescrite était de 200 mg deux fois /jour ; la RMM était de : 40.8 % à 24 semaines et 46.9 % à 96 semaines ; des effets secondaires au traitement, de gravité légère et de grade > 3 ont été rapportés chez : 86.5% et 32.7% des cas respectivement. Les effets secondaires nécessitant l'arrêt du traitement ont été observés chez 7% des pts : augmentation de la lipasémie grade 3, thrombopénie grade 2, pancytopénie de grade 4. Donc le traitement des LMC PC avec T315I, l'Asciminib est efficace, avec une RMM prolongée, même chez les patients réfractaires au Ponatinib, avec une bonne tolérance **(183)**. L'Asciminib a été approuvé en Octobre 2021, pour le traitement des LMC PC intolérants ou résistants à plus de 2 ITK, et chez les LMC avec T315I. Par la suite il a été combiné avec le Dasatinib et Prednisolone dans le traitement des LAL Ph positif, c'est l'étude ABL001 de phase 1, incluant 12 pts, d'âge moyen de 66 ans (53-86), la RC était à 100% à 1 mois, la RCcyt à 1 mois : 89% et à 3 mois : 100%, la MRD : réduction de – 3 log Bcr-abl à 3 mois chez 71% des pts. Cette combinaison a prouvé sa faisabilité, avec une toxicité pancréatique asymptomatique (élévation de la lipasémie et amylasémie) **(184)**.

IX.4.8. CART cells

Les premiers résultats sur l'efficacité du Tisagenlecleucel, CAR-T cells anti CD19, dans les LALB R/R ont été rapporté par Maude SL et al, dans une étude de phase 1-2, chez 30 patients adultes jeunes et enfants ; le taux de RC était de 90%, la SSE et la SG à 6 mois étaient de 67% et 78% respectivement **(185)** ; ces résultats ont été confirmés par l'étude ELIANA de phase 2, dans laquelle 75 patients pédiatriques et adultes jeunes LALB R/R ont été inclus entre Avril 2015 et Avril 2017 , le taux de RC était de 81%, la SG et la survie sans maladie à 1 an étaient : 76% et 50% **(186)**. A partir de ces résultats, il a été approuvé dans le traitement des LALB R/R pédiatriques et de l'adulte jeune. Dans l'étude ZUMA-3 **(187)**, de phase 2, un autre CAR-T cells anti CD19, le Brexucabtagene a été évalué chez 71 patients LALB R/R. Parmi les 15 pts LAL Ph positif, le taux de RC/RCI était de 80 % et 97%. La SSR à 6 mois : 60 % et la SG à 1 an : 93%. Ce dernier a été approuvé par FDA en Octobre 2021 dans les LALB R/R. Pour améliorer les résultats, des CAR-T cells ciblant le CD19 et le CD22, ont été mise en place. Les CAR-T cells sont associées à des effets secondaires graves, comme le syndrome de libération de cytokines et la neurotoxicité. Des recommandations de prise en charge de ces complications ont été établi afin d'améliorer leur prise en charge **(188)**. D'après les études publiées, les CAR-T cells, représentent une option thérapeutique prometteuse dans les LALB R/R, cependant leur rôle dans les LAL Ph+ n'est pas très clair, car peu de données sont actuellement disponibles.

PARTIE PRATIQUE

I. Problématique

Dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte, la classification OMS 2016 distingue plusieurs groupes pronostiques qui ont été identifiés sur des critères cliniques, biologiques, cytogénétiques et moléculaires : LAL T (deux entités) et LAL B (douze entités dont les LAL Ph+). La LAL Ph positif est une pathologie grave de mauvais pronostic, malgré les progrès actuels des thérapeutiques adaptées au risque, essentiellement pour les patients non greffés, ce qui a été rapporté dans l'étude multicentrique sur les LAL BCR- ABL positif en Algérie, où le taux de rechute suivi de décès était très important : 87,5% pour les patients non greffés.

En Algérie, le taux d'incidence des LAL de l'adulte est passé de 0,37/100000 habitants en 2010 à 0,47/100000 habitants en 2013. Malgré une nette amélioration du diagnostic depuis la généralisation de l'immunomarquage, les examens cytogénétiques [Caryotype et Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH)] et la biologie moléculaire (RT-PCR) ne sont pas disponibles dans tous les services, alors que ces examens sont indispensables pour identifier des groupes pronostiques dont celui des LAL BCR-ABL positif et suivre l'évolution sous traitement spécifique par la maladie résiduelle (MRD). En Algérie, les patients ont pendant très longtemps été traités par des protocoles de chimiothérapies conventionnelles dont le Linker. Dans notre service, sous Linker, le taux de RHC était satisfaisant à 80%, par contre nous avons rapporté un taux de rechute non négligeable à 67% avec un taux de décès à 54 %. Depuis 2009 à Blida la cytogénétique a été introduite dans le diagnostic des LAL, et nous avons pu identifier les LAL BCR-ABL positif.

Nous avons ainsi adopté le protocole GRAAPH afin de pouvoir traiter les pts LAL BCR-ABL positif par un traitement ciblé incluant une ITK associée à une chimiothérapie et proposer une allogreffe de moelle osseuse en première rémission complète (RC1) pour les patients éligibles et espérer plus de chances de guérison pour ces patients en améliorant la survie sans événement et la survie globale.

La réalisation d'un monitoring de la maladie résiduelle chez tous les patients par biologie moléculaire est indispensable afin de pouvoir changer la molécule anti tyrosine kinase à temps en cas de résistance surtout chez les patients non greffés et proposer l'autogreffe pour ces derniers à condition que la MRD 2 soit $< 10^{-4}$, sachant que l'autogreffe donne des résultats similaires à l'allogreffe en matière de SG et RFS, c'est ce qui a été démontré par l'étude GRAAPH. L'autogreffe est ainsi une alternative thérapeutique efficace chez les pts LAL Ph+ sans donneur compatible ou non éligibles

pour une allogreffe et elle doit être suivie par un traitement ITK, sans oublier que la surveillance moléculaire est obligatoire dans tous les cas, en post greffe et même chez les patients non greffés afin de détecter la rechute.

II. Objectifs de l'étude

II.1. Objectif principal

Evaluation de la réponse au protocole GRAAPH appliqué aux LAL Ph+ en terme de taux de rémission : hématologique, cytogénétique et moléculaire.

II.2. Objectifs secondaires

- Survie sans évènements
- Survie globale

III. Patients

Nous avons réalisé une étude prospective, descriptive et analytique portant sur des patients atteints de LAL à chromosome Philadelphie positif (Ph+), traités par le protocole GRAAPH 2005. Cette étude a inclus 36 patients colligés dans deux services d'hématologie : Etablissement Hospitalier en lutte contre le cancer EHS ELCC Blida, CHU Blida et Centre hospitalier universitaire CHU Tizi Ouzou, sur une période de 81 mois, du 01 Janvier 2016 au 30 Septembre 2022. L'évaluation des patients est faite au 01 Février 2023, avec un recul maximum de 85 mois et un recul minimum de 04 mois par rapport à la date d'inclusion.

III.1. Critères d'inclusion

- Age ≥ 18 ans et ≤ 59 ans
- Leucémie aiguë lymphoblastiques Ph positif nouvellement diagnostiquée avec présence du signal BCR-ABL en FISH ou de la t(9 ; 22)(q34 ; q11.2) au caryotype.
- Etude immunophénotypique sur moelle permettant de déterminer la lignée B ou T.
- Tests biologiques hépatiques : taux SGOT $\leq 1,5$ x limite normale supérieure du laboratoire (LNS), taux SGPT $\leq 2,5$ x LNS, bilirubine ≤ 2 x LNS sauf reliés à la LAL.
- Fonction rénale : créatinine ≤ 2 x LNS sauf relié à la LAL.
- Test de grossesse négatif et contraception efficace pour les femmes en âge de procréer (excepté les œstrogènes et le stérilet).

III. 2. Critères d'exclusion

- Patient âgé de moins de 18 ans et > 59 ans.
- Lymphome lymphoblastique avec blastes médullaires < 20%, leucémie aiguë lymphoblastique type 3 (Burkitt) ou antécédents de leucémie myéloïde chronique ou autre syndrome myéloprolifératif.
- Traitement antérieur pour cette hémopathie.
- Cardiomyopathie de grades 3 ou 4 ; Contre-indication aux anthracyclines ou autre contre-indication générale ou viscérale aux traitements intensifs.
- Sérologies VIH, VHB, VHC, ou HTLV-1 positive ou infection sévère évolutive.
- Test de grossesse positif.
- Taux SGOT > 1,5x LSN ou SGPT > à 2,5 x la LSN du laboratoire sauf si lié à la LAL.
- Taux de bilirubine totale > à 2 fois la LSN du laboratoire sauf si relié à la LAL.
- Taux de créatinine sérique > à 2 fois la LSN du laboratoire sauf si relié à la LAL.

III. 3. Méthodes

III.3.1. Les étapes diagnostiques

III.3.1.1. Examen clinique

Un interrogatoire minutieux est réalisé pour chaque patient, afin de préciser :

- ✓ Les antécédents personnels et familiaux du patient.
- ✓ Le motif de consultation : des signes d'insuffisance sanguine à savoir : un syndrome anémique, un syndrome hémorragique ou un syndrome infectieux rebelle aux antibiotiques, une altération de l'état général, une complication neurologique ou une découverte fortuite lors d'un examen de routine.
- ✓ Le mode d'installation : aigu ou subaigu.
- ✓ Le délai diagnostique (en mois).

Un examen clinique complet précisant l'état général du patient selon l'échelle ECOG, la recherche de signes d'insuffisance sanguine et leur sévérité, la recherche d'un syndrome tumoral périphérique notamment une splénomégalie et des troubles neurologiques.

III.3.1.2. Bilan biologique

➤ **Hémogramme** avec équilibre leucocytaire précisant :

- ✓ L'existence d'une anémie et son intensité.
- ✓ L'existence d'une thrombopénie et son sévérité.
- ✓ Le taux de globules blancs à la recherche d'une hyperleucocytose.

- **Frottis sanguin** : permet de réaliser un équilibre leucocytaire et de préciser le taux de leucoblastes (blastés) circulants.
- **Myélogramme** : coloré au MGG, pour une étude morphologique des frottis médullaires au microscope optique et de préciser le taux de blastés médullaires.
- **Coloration cytochimique à la MPO** : demandée systématiquement.
- **Immunophénotypage des blastés** : fait systématiquement au laboratoire EHS ELCC Blida, pour nos patients, dans différents laboratoires pour le reste des patients, sur un prélèvement médullaire dans un tube EDTA, la population blastique est ciblée et l'analyse est réalisée avec un panel étendu d'anticorps monoclonaux.

(Annexe n°1)

Les résultats pour chaque antigène sont exprimés en pourcentage de cellules positives par rapport à la population cible. Un marqueur membranaire est considéré positif s'il est exprimé à 20% ou plus des cellules analysées.

Le seuil de positivité est de 10% pour les marqueurs cytoplasmiques spécifiques (CD79a, CD3, MPO).

Le phénotype associé à la LAL Ph+, selon le Groupe européen d'immunophénotypage des leucémies (EGIL), est le plus souvent BII (CD10+), avec expression de marqueurs de la lignée myéloïde comme CD13 ou CD33 (marqueurs aberrants).

- **Cytogénétique** : le screening de toutes les LAL confirmées par la cytométrie en flux, pour la recherche de la fusion *BCR::ABL* résultat de la t (9;22), est fait par technique FISH dans l'unité cytogénétique hématologique, service hématologie de l'EHS ELCC Blida) pour nos patients en utilisant une sonde commerciale BCR-ABL double fusion, double couleur ou triple couleur de chez Cytocell. Pour le service d'hématologie du CHU Tizi-Ouzou ; la recherche est faite essentiellement par FISH soit à notre niveau pour quelques patients ou dans le secteur privé (Laboratoire Cerba, Paris)
- **Biologie moléculaire** : la recherche des isoformes de l'oncoprotéine Bcr-Abl (p190, p210, p230) est faite soit : par biologie moléculaire automatisée par Gène-Xpert (EHS ELCC Blida) soit par RT-PCR au laboratoire privé CERBA à Paris, et depuis Juin 2022, la recherche qualitative est réalisée au Laboratoire centrale de biologie à l'EHS ELCC Blida.

III.3.1.3. Bilan d'extension, des complications et pré thérapeutique

- Un fond œil est réalisé systématiquement à la recherche d'hémorragies rétiniennes et des signes indirects ou directs en faveur d'une localisation leucémique à savoir un œdème papillaire ou des tâches de Roth.
- Ponction lombaire exploratrice : pour étude cytologique du LCR, à la recherche d'une localisation neuroméningée.
- Une radiographie thoracique et tomодensitométrie (TDM) thoracique.
- Une échographie abdomino-pelvienne, parfois complétée par une TDM abdomino-pelvienne.
- Un bilan biologique : à la recherche d'un syndrome de lyse (fonction rénale, acide urique, calcémie, phosphorémie, ionogramme sanguin) ; LDH, glycémie
- Fonction hépatique et bilan protidique.
- Un bilan d'hémostase : TP, TCK, Fg, D-Dimères à la recherche d'une CIVD.
- Une échocardiographie : en précisant la fraction d'éjection du ventricule gauche et l'intégrité de la fonction myocardique.
- Des sérologies virales : HIV, HCV, HBS et depuis la pandémie, la sérologie Covid19.
- Un groupage sanguin phénotypé (CcEe Kell).

III. 3.2. Traitement

III. 3.2.1. Traitement symptomatique

- Hospitalisation en chambre individuelle.
- Hyper hydratation alcaline : 3 l /m²/j : 1/3 sérum salé isotonique, 1/3 sérum glucosé isotonique, 1/3 sérum bicarbonaté.
- Traitement hypo-uricémiant par Allopurinol 600 mg /j.
- Bain de bouche au sérum bicarbonaté.
- Prophylaxie anti virale : Zovirax 200 mg : 2 x par jour.
- Prophylaxie anti pneumocystis Carinii : Bactrim forte 1cp : 3 x par semaine.
- Traitement hormonal par Progestatifs chez la femme : Orgamétril 5 mg : un cp par jour en continu.

III.3.2.2. Traitement spécifique (Annexe n°2)

Le traitement par le protocole GRAAPH 2005 a été appliqué aux 36 patients de l'étude.

Il comporte :

- **Une préphase** à base de corticoïdes + Injection Intrathécale simple (IIT) (MTX seul)
Elle est prescrite systématiquement pour tous les patients pendant 7 jours à 10 jours, temps nécessaire pour recevoir le résultat de la recherche du gène de fusion *Bcr::Abl* (FISH) ou le résultat du transcrit BCR-ABL (Biologie moléculaire).
- **Une induction (Cycle1 : C1 ; Bras A)** à base de vincristine + Dexaméthasone + Imatinib + IIT triple (MTX+ Arac+ CTC) + facteurs de croissance hématopoïétiques (FCH).
- **Une consolidation/ rattrapage (Cycle 2 : C2)** comportant du Méthotrexate haute dose (MTX) injectable, la Cytarabine haute dose, de l'Imatinib, IIT triple et FCH
- **Une interphase** de deux cures à base de MTX per os, 6 Mercaptopurine, Imatinib et IIT triple.
- **Les patients non éligibles à une allogreffe** : reçoivent :
 - Hyper-CVAD + Imatinib au Cycle 3 (**C3**) et du MTX + Aracytine + Imatinib + FCH au Cycle 4 (**C4**).
Cycle 5 = Cycle 3
Cycle 6 = Cycle 4
Cycle 7 = Cycle 3
Cycle 8 = Cycle 4
 - Maintenance ou entretien de 12 mois : Imatinib 600 mg/j en continu avec des réinductions : Vincristine - Prednisone mensuelle
Au 6 ème mois de l'entretien, la réinduction est faite par C3 et au 12 ème mois par le C4
- **Si atteinte initiale méningée** : renforcement des IIT : 8 IIT : triples entre J7 et J21 du premier Cycle, puis 1 IIT /semaine jusqu'à totaliser 12 IIT.
Imatinib à la dose de 600 mg associé à la radiothérapie de la base du crâne.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques

Tous les patients sont éligibles à une allogreffe, en cas de RC hématologique après cycle 1 (induction) ou après cycle 2 (consolidation/rattrapage) et ils seront proposés pour une allogreffe de CSH si donneurs géno-identiques disponibles ou dans le cas échéant en phéno-identique.

Les patients âgés de plus de 55 ans ou ayant une contre-indication à un conditionnement myéloablatif doivent bénéficier d'un conditionnement à intensité réduite.

- Une autogreffe de CSH peut être proposée pour les patients en RC1 sans donneur allogénique avec MRD2 $<10^{-4}$.
- Si l'autogreffe n'est pas possible, les patients seront inclus dans le traitement des patients non éligibles à une greffe.
- Dans notre service, chez les patients non greffés, en cas de non obtention d'une RCyC (rémission cytogénétique complète) ou de perte de cette réponse, le patient reçoit une ITK de deuxième génération (Dasatinib, Nilotinib).

- **Entretien post greffe**

Le traitement d'entretien est réalisé pendant 24 mois, il s'agit d'une alternance de cures d'Imatinib à la dose de 600 mg/j pendant 1 mois (mois 1,3,5,.....23) et des cures à base de Méthotrexate orale à la dose de 25 mg/m² orale /semaine et 6-Mercaptopurine 60 mg/m²/J pendant 1 mois (mois 2,4,6,.....24).

Il est systématique en post greffe.

En post allogreffe : l'entretien est guidé par la maladie résiduelle (MRD).

III.3.3 Evaluation du traitement spécifique

III.3.3.1 Evaluation de l'efficacité du traitement

La corticosensibilité est évaluée à J7 de la préphase ; elle est définie par un taux de blastes circulants de moins de 1000/mm³ ; toutefois l'évaluation de la corticosensibilité n'a pas un intérêt important dans la LAL Ph positif.

Tous les patients ayant achevé l'induction (Cycle 1), vont bénéficier d'une évaluation morphologique par la pratique d'un myélogramme et une évaluation de la maladie résiduelle dite MRD1 à J29 de la cure, par la quantification du transcrite Bcr-Abl par biologie moléculaire ou cytogénétique moléculaire (FISH) si la biologie moléculaire n'a pu être réalisée ; en respectant toute fois un délai de 48 h de la dernière injection du facteur de croissance.

Une deuxième évaluation est réalisée en post Cycle 2 (consolidation/rattrapage) à J21 dès que PNN > 1000/mm³ et plaquettes > 100000/mm³, il s'agit d'une évaluation décisionnelle, elle est morphologique par la pratique d'un myélogramme et moléculaire (MRD2), par la quantification du *Bcr ::Abl* par cytogénétique moléculaire ou du transcrite BCR-ABL par biologie moléculaire (RT-QPCR).

- La rémission hématologique complète (RHC) est définie par une disparition du syndrome tumoral périphérique et profond et une moelle de cellularité normale, une myélopoïèse active et un taux de blastes médullaires résiduel inférieur à 5%.
- La rémission cytogénétique : appréciée sur la proportion de cellules *BCR::ABL* positives lors de l'analyse de la FISH médullaire comprenant au moins 30 métaphases et en moyenne 500 noyaux.
 - ✓ Complète (RCyC) : Absence de fusion *BCR::ABL*
 - ✓ Partielle (RCyP) : 1 – 35% Ph+
 - ✓ Majeure (RCyM) : 0 – 35% Ph+ (RCyC+ RCyP)
 - ✓ Mineure (RCym) : 36 - 65% Ph+
 - ✓ Minime (RCy min) : 66 - 95% Ph+
 - ✓ Echec : > 95% Ph +
- La réponse moléculaire :
 - ✓ Majeure (RMM) : est définie par la diminution du transcrite Bcr-Abl d'au moins 3 logs ou bien le ration Bcr Abl/Abl ≤ 0.10%
 - ✓ Complète (RMC) : est définie par un transcrite Bcr-Abl indétectable par RT-PCR.

- ✓ Profonde (RMP) : est définie par :
 - RM4 : transcrit Bcr-Abl $\leq 0,01\%$
 - RM4.5 : transcrit Bcr-Abl $\leq 0,0032\%$
 - RM5 : transcrit Bcr-Abl $\leq 0,001\%$

III.3.3. 2 Évaluation de la toxicité

Tous les effets secondaires ou toxiques de la chimiothérapie ou des ITK, constatés au cours des différentes étapes du traitement, sont rapportés et évalués en grade selon la cotation OMS (Annexe 3).

IV. Analyse statistique

L'analyse statistique des données est faite par le logiciel SPSS version 2020. Les comparaisons entre les groupes sont réalisées par le test Log-Rank (significativité à des valeurs de $P < 0,05$). Le test de Fisher a été utilisé pour les échantillons de moins de 5 cas. Les courbes de survie sont réalisées selon la méthode Kaplan Meier.

V. Résultats

De Janvier 2016 à Septembre 2022, 45 patients âgés entre 15 ans et 70 ans atteints d'une LAL Ph positif ont été diagnostiqués dans trois services : EHS ELCC Blida, CHU Tizi Ouzou et CHU Blida. Pour apprécier la place des LAL Ph+ dans notre région de Blida (Centre Ouest Algérien) regroupant 9 wilayates avec une population de près de 10 millions d'habitants, nous avons colligé une sous population homogène de 26 pts patients LAL Ph+ parmi une cohorte de 166 patients LAL adultes diagnostiqués entre Janvier 2016 et Septembre 2022.

V.1 Place et caractéristiques des LAL Ph positif dans la région Centre-Ouest

- L'âge médian de nos patients est de 50,5 ans (16-70), l'âge moyen de 46,7 ans
- L'estimation de la proportion des cas de LAL Ph+ dans notre région est de 15,7 % calculé sur le rapport du nombre de cas LAL Ph+ = 26 sur le nombre total de cas

de LAL diagnostiquées durant la même période =166 pts. La répartition des LAL Ph+ selon les tranches d'âge s'établit ainsi : 6 pts avant 40 ans (5,4%) et 20 pts après 40 ans (36,4%). **(Tableau XII)**

Tranches d'âges	Nombre	% (Ph+/ nombre total LAL)
< 40 ans	06	5,4 % (111)
> 40 ans	20	36,4 % (20/55)

Tableau XII : Répartition des LAL Ph+ selon les tranches d'âges

➤ La répartition selon le sexe est indiquée dans le Tableau XIII.

Sexe	Nombre	Pourcentage
Hommes	13	50%
Femmes	13	50%
Total	26	100%

Tableau XIII : Répartition des LAL Ph+ selon le sexe

Dans notre série, le sex ratio homme/ femme est égale à 1, avec 50% (n= 13) de patients de sexe masculin et 50% (n= 13) de sexe féminin.

La répartition des LAL Ph+ selon l'âge et le sexe est indiquée dans le tableau XIV

Age (ans)	Homme	Femme	Total
< 18	1/1	0	1
18- 40	1/5	4/5	5
>40	11/20	9/20	20

Tableau XIV : Répartition des LAL Ph+ selon l'âge et le sexe

V.2. Application du protocole GRAAPH

Pour l'étude thérapeutique, 36 patients LAL Ph+ issus de l'EHS ELCC Blida (25), du CHU Blida (02) et du CHU Tizi Ouzou (09) et répondant aux critères d'inclusion ont été inclus dans le protocole GRAAPH 2005, respectant les critères établis par le Groupe GRAALL.

V.2 .1. Données épidémiologiques

V.2.1.1. Répartition selon l'année de diagnostic (Tableau n° XV)

Date du diagnostic	Total
2016	7
2017	6
2018	9
2019	5*
2020	2*
2021	0*
2022	7
Total	36
	*. Années Covid

Tableau XV : Répartition selon l'année du diagnostic

Le taux moyen de patients inclus par année est de 5 par an, avec des extrêmes de 9 en 2018 et 0 en 2021(période Covid 19).

V.2.1.2. Répartition selon l'âge (Tableau n°XVI)

L'âge médian de nos patients est de 46 ans \pm 12,6 (18 - 59 ans).

Tranches d'âges	Nombre	Pourcentage
< 30 ans	8	22.2
30-54 ans	20	55.6
≥ 55 ans	8	22.2

Tableau XVI : Répartition des patients selon l'âge

Les patients âgés de plus de 30 ans représentent 77.8%, tandis que les patients âgés de moins de 30 ans représentent 22,2%.

V.2.1.3. Répartition selon le sexe (Tableau n°XVII)

Sexe	Nombre	Pourcentage
Hommes	18	50
Femmes	18	50
Total	36	100

Tableau XVII : Répartition des LAL Ph+ selon le sexe

Dans notre série, le sex ratio homme/ femme est égale à 1, avec 50% (n= 18) de patients de sexe masculin et 50% (n= 18) de sexe féminin.

V.2.1.4. Répartition selon le sexe et les tranches d'âge (Tableau XVIII)

Age (ans)	Féminin (n, %)	Masculin (n, %)	Total (n, %)
< 30 ans	4 (50%)	4 (50%)	8
30- 54 ans	9 (45%)	11 (55%)	20
≥ 55 ans	5 (62,5%)	3 (37,5%)	8
Total	18	18	36

Tableau XVIII : Répartition selon le sexe et les tranches d'âge

Les patients âgés de plus de 30 ans représentent 77.8% (n= 14) à part égale pour les patients de sexe masculin et féminin.

L'âge médian des femmes et des hommes est de : 46 ans avec des extrêmes de (19-59) pour les femmes et de (18-59) pour les hommes.

V.2.1.5. Répartition selon l'origine géographique (Tableau XIX)

Wilayates	Nombre	Pourcentage
Blida	5	13.8 %
Tizi Ouzou	5	13.8 %
Ain Defla	4	11.1 %
Djelfa	4	11.1 %
Boumerdes	4	11.1 %
Alger	3	8.3 %
Chlef	2	5.5 %
Tipaza	2	5.5 %
Médéa	2	5.5 %
Bouira	1	2.7 %
Ghelizane	1	2.7 %
Jijel	1	2.7 %
Ouargla	1	2.7 %
Tiaret	1	2.7 %
Total	36	100 %

Tableau XIX : Répartition selon l'origine géographique

V.2.1.6. Répartition selon la profession (Tableau XX)

Profession	Nombre	Pourcentage
Sans profession	22	55.5
Fonctionnaires : Enseignement, Administration	5	13.8
Commerçant	4	11.1
Ouvrier : Maçon, Plombier	3	3.8
Scolarisés : lycée, université	2	5.5
Autres : Couturière	1	2.7
Ingénieur	1	2.7
TOTAL	36	100

Tableau XX : Répartition selon la profession

Dans notre série, 55.5% (n=22) sont sans profession.

V.2. 2 Les antécédents (Tableau XXI)

Les antécédents familiaux de néoplasie ont été notés dans 7 cas (19.4%) et ont concerné le sein (n=2), le foie (n=1), le poumon (n=1), le colon (n=1), non précisé (n=2). Les comorbidités ont été retrouvées dans 8 cas, dont 2 (5.6%) avaient deux comorbidités. (Tableau XXI)

Antécédents Personnels	Nombre	Pourcentage
HTA	2	5.6
Diabète	1	2.8
HTA + Diabète	2	5.6
Ulcère gastrique	2	5.6
Hypothyroïdie	1	2.8
Total	8	22.4

Tableau XXI : Comorbidités

Le tabagisme a été relevé dans 3 cas (8.3%).

V.2. 3 Les caractéristiques cliniques des patients au diagnostic

V.2.3. 1 Circonstances de découverte

- Les patients ont consulté pour un syndrome infectieux dans 4 cas (11.1%) , un syndrome hémorragique dans 4 cas (11.1%), des douleurs abdominales dans 5 cas (13.9%), des céphalées dans 2 cas (5.6%).
- Le syndrome anémique était le motif de consultation le plus fréquent dans notre série : n = 15 (41.6%) ; il était associé à un syndrome infectieux, hémorragique ou tumoral chez 6 patients (17%).
- Les douleurs osseuses étaient notées chez 19.4 % (n= 7) des patients.
- Chez un patient, les céphalées étaient en rapport avec une thrombophlébite cérébrale.

V.2.3.2. Délai diagnostique

Le délai diagnostique a été précisé chez 35 patients (tableau XXII)

Délai diagnostique (jours)	Nombre de patients	Pourcentage
15-30	24	68.6
31-60	04	11.5
61-90	05	14.3
91-120	01	02.8
121-150	01	02.8
Total	100	100

Tableau XXII : Délai Diagnostique

- Le délai diagnostique médian était de 30 jours (10-150).
- Il était supérieur à un mois chez 32,4% des patients.

V.2.3.3. Répartition des patients selon l'ECOG (Tableau XXIII)

ECOG	Nombre	Pourcentage
0	14	38.8 %
1	12	33.3 %
2	8	22.2 %
3	1	2.7 %
4	1	2.7 %
Total	36	100 %

Tableau XXIII : Répartition des patients selon l'ECOG

La majorité des patients s'est présentée avec un état général conservé, 26 pts (72.2) avaient un score ECOG de (0-1). Dix (10 pts (27.8 %) avaient un score ECOG \geq 2.

V.2.3.4. Syndrome anémique

Il est observé chez 33 patients (91.7%), précédé d'une asthénie et d'une altération de l'état général chez 13 patients (36.1%).

V.2.3.5. Répartition des patients selon le syndrome tumoral (Tableau XXIV)

Un syndrome tumoral périphérique a été noté chez 20 patients (55.5%) (n=20).

Des adénopathies périphériques ont été observées chez 16 pts (44.4%).

La splénomégalie a été associée à des adénopathies dans 11 cas (30.5%).

Des douleurs osseuses ont été notées chez 5 pts (13.8%).

Une hypertrophie gingivale a été notée 2 patients (5.5%).

Syndrome tumoral	Nombre	Pourcentage
Adénopathies	21	58.3 %
Splénomégalie	20	55.5 %
Hépatomégalie	11	30.5 %
Splénomégalie + adénopathies	11	30.5 %
Douleurs osseuses	5	13.8 %
Hypertrophie gingivale	2	5.5 %

Tableau XXIV : Répartition selon le syndrome tumoral

V.2.3.6. Répartition des patients selon le syndrome hémorragique (Tableau n°XXV)

Un syndrome hémorragique périphérique a été observé chez 21 patients (58.3%) de type cutané (n=16) de type muqueux (n=1) et cutanéomuqueux (n=4). Les hémorragies rétiniennes ont été retrouvées dans 13 cas (36.11%) au fond d'œil, elles étaient associées aux hémorragies cutanéomuqueuses dans 9 cas (25%).

Hémorragies	Nombre	Pourcentage
Cutanées	16	58.3
Muqueuses	01	2.8
Cutanéomuqueux	04	11
Rétiniennes	13	36.1
Associations Hémorragies périphériques et rétiniennes	09	25

Tableau XXV : Répartition des patients selon le type du syndrome Hémorragique

V.2.3.7 Répartition des patients selon le syndrome infectieux

Au diagnostic, 9 patients (25%) ont présenté un syndrome infectieux :

- une infection urinaire chez 2 patients
- un herpès labial chez 3 patients
- une angine chez 1 patient
- une infection pulmonaire chez 1 patient
- une infection digestive chez 1 patient.

Aucun patient ne s'est présenté avec une infection Covid 19 au diagnostic.

A noter que durant l'année 2020, seuls deux pts ont été recrutés et aucun pt durant l'année 2021.

V.2.4 Caractéristiques biologiques des patients au diagnostic

V.2.4. 1 Hémogramme (Tableau XXVI)

- Une hyperleucocytose majeure $> 100000/\text{mm}^3$ a été observée chez 9 pts (25%) dont 7 ptes (38.9 %) vs 2 pts (11.1%) ($p=0.12$).
- Une hyperleucocytose $\geq 30000/\text{mm}^3$ au diagnostic a été notée chez 20 pts (55.5%) dans les deux sexes ($p=1$).
- Une hyperleucocytose $> 30000/\text{mm}^3$ est observée chez 13 pts (46.4 %) âgés de plus de 30 ans, vs 7 pts (87.5%) âgés de moins de 30 ans. ($p= 0.05$)

Taux de globules blancs		Nombre / %	Taux médian
Taux de GB / mm^3	< 4000	4 (11.1)	44205 \pm 90670 (1100 - 365550)
	4000-29000	12 (33.3)	
	30000-49000	4 (11.1)	
	50000-99000	7 (19.4)	
	≥ 100000	9 (25)	

Tableau XXVI : Répartition des patients selon le taux de globules blancs

- Une anémie est retrouvée chez 33 patients (91,7%) (Tableau XXVII)

Hémoglobine g/dl	Homme n	Homme %	Femme n	Femme %
< 7	2	11.1	4	22.2
7.1-10	9	50	13	72.2
10.1-12	4	22.2	1	05.5
12.1-14	2	11.1		
14.1-16	1	05.5		

Tableau XXVII : Répartition du taux d'hémoglobine dans les deux sexes

- Une anémie sévère (Hb < 7 g/dl) au diagnostic a été notée chez 6 patients (16.6%) dont 2 hommes et 4 femmes ($p=0.50$; IC 95% [0.04-4.1]).
- Une anémie modérée (Hb > 7 G/dl et < 10 g/dl) a été notée chez 22 patients (61.1%) dont 9 hommes et 13 femmes ($p= 0.30$; IC 95% [0.07-1.85]).
- Une thrombopénie a été notée chez 30 patients (83.3%). (**Tableau XXVIII**)

Taux de plaquettes/ μ L	Nombre de patients	Pourcentage de pts
0-20000	10	27.7
> 20000 et < 50000	11	30.5
> 50000 et < 100000	07	19.4
> 100000 et < 150000	02	16.7

Tableau XXVIII : Répartition des patients selon le taux de plaquettes.

La thrombopénie était très sévère, taux de plaquettes < 20000/ μ L chez 10 patients (27.7%).

Elle était sévère, taux de plaquettes compris entre 20000/ μ L et 50000/ μ L chez 11 patients (30.5%).

Elle était modérée, taux de plaquettes compris entre 50000/ μ L et 100000/ μ L chez 7 pts (19.4%).

Elle était mineure, taux de plaquettes compris entre 100000/ μ L et 150000/ μ L chez 2 pts (5.5%).

Le taux de plaquettes était normal, supérieur à 150000/ μ L chez 6 pts (16.6%)

Il n'existe aucune différence significative dans la répartition du taux de plaquettes entre les deux sexes, quel que soit la profondeur de la thrombopénie ($p = 0.71$).

V.2.4.2 Frottis sanguin

L'étude du frottis sanguin systématique a retrouvé un taux de lymphoblastes circulants médian de 78.5 % (16-100).

V.2.4.3 Myélogramme

Le taux médian de blastes médullaires est de 86% avec des extrêmes de 44 à 100%.

La coloration cytochimique à la myéloperoxydase (MPO) a été faite chez 10 pts (27.7%) ; elle est revenue négative.

V.2.4.4 Immunophénotypage (Tableau n° XXIX, Figure n°)

L'immunophénotypage a été réalisé chez tous les patients.

Parmi eux, 34 (94.4%) ont présenté une LAL B, représentant :

- une LAL B I dans 2 cas (05.5%)
- une LAL B II dans 32 cas (88.9%)
- une LA bi linéale (LALB/LAM) dans 2 cas (05.5%)

LAL : Type EGIL	Nombre	Pourcentage
B I	2	05.5
B II	32	88.9
Bi linéale	2	05.5

Tableau XXIX : Répartition selon l'immunophénotypage

V.2.4.4.a Expression des marqueurs aberrants par CMF

Les marqueurs aberrants (CD13, CD33 et CD3) ont été exprimés chez 8 patients soit 22.2 % de l'ensemble des LAL et 25% des LAL B II.

Il s'agissait des marqueurs :

- Myéloïdes CD13 (dans 4 cas), de CD33 (2 cas) et de CD13/CD15 (un cas).
- Lymphoïdes T CD3 (dans un cas).

V.2.4.4.b CMF et caractéristiques cliniques des patients (Tableau n° XXX)

Paramètres	LAL B	LA Bi linéales (LB/M)
Nombre de patients	34	2
Age médian (ans)	46	46
Sexe H/F	18/16	0/2
Syndrome tumoral	20	2

Tableau XXX : CMF et caractéristiques cliniques des patients.

.2.4.4.c CMF et caractéristiques biologique des patients (Tableau XXXI)

Paramètres	LAL B	LAL Bilinéales (LB/M)
Nombre de patients	34	2
Médiane GB /mm ³	44205 < 30000 : 15 > 30000 : 19	112100 < 30000 : 1 > 30000 : 1
Taux Hb médian (g/dl)	8.25	7.5
Médiane de plaquettes/mm ³	69117	148500
Marqueurs Myéloïdes		
CD13/ CD33	7	
Marqueurs Lymphoïdes	1	
Expression du CD20	13	0

Tableau XXXI : CMF et caractéristiques biologiques des patients

V.2.4.5 Résultats de l'identification du chromosome Philadelphie

Le caryotype n'a pas été privilégié en raison de ses limites :

- pousses cellulaires de mauvaise qualité dans les LAL.
- non détection des anomalies cryptiques et des micro-insertions.

Pour toutes ces raisons, nous avons réalisé le screening des LAL ph + par la cytogénétique moléculaire (FISH) du fait de :

- sa sensibilité
- sa fiabilité
- son indépendance par rapport à la pousse cellulaire
- sa spécificité pour révéler la fusion *BCR::ABL* (résultat de la t(9 ;22)(q34 ;q11.2) ou de l'insertion (9 ;22))

- la rapidité du rendu du résultat pour pouvoir entamer le traitement spécifique.

Cette étude a été faite au niveau de l'unité cytogénétique de l'EHS ELCC Blida pour la majorité des patients et pour quelques patients, cette recherche a été faite dans le secteur privé à l'étranger (Cerba, Biomnis).

L'analyse cytogénétique initiale par la technique FISH a été faite chez 35 patients :

- de Blida : 27 pts (77.1%).
- de Tizi Ouzou : 8 pts (22.9%).

Un patient a fait l'objet d'une recherche du transcrite BCR-ABL par biologie moléculaire seule pour le diagnostic.

Le diagnostic d'une LAL Ph positif a été confirmé par la présence du signal de fusion *Bcr::Abl* dans les 35 cas (100%) ; le taux moyen du *Bcr::Abl* était de 70.8% (21-99%).

Parmi les anomalies additionnelles identifiées par FISH :

- duplication du signal de fusion *BCR::ABL* chez 11 pts (31.4%)
- une délétion du dérivé 9 chez un patient.
- un iso 9q chez un autre patient.

V.2.4.6 Résultats de l'identification du transcrite Bcr-Abl par PCR. (Tableau XXXII)

La biologie moléculaire à la recherche du transcrite Bcr-Abl a été réalisée chez 18 patients (50 %) pour préciser le type du transcrite (M-Bcr-Abl ; m-Bcr-Abl ; μ Bcr-Abl).

La recherche du transcrite Bcr-Abl a été faite par biologie moléculaire automatisée par le système gène-Xpert chez 11 patients dont 4 positifs pour le M-BCR et 7 négatifs.

Treize patients (dont les 7 négatifs pour le M-Bcr par GenXpert) ont fait l'objet d'une recherche qualitative du type du transcrite par PCR avec comme résultats : 2 pts qui présentent l'isoforme M-BCR et 11 pts ayant l'isoforme m-BCR.

Un seul patient a fait l'objet d'une PCR quantitative et qualitative et présentait un transcrit M-Bcr.

Au total : par biologie moléculaire : 7 pts M-BCR (b2a2 ou b3a2) et 5 pts m-Bcr(e1a2).

Il a été noté que deux patients avaient présenté à la RT-PCR les deux types du transcrit BCR-ABL : à savoir M-Bcr majoritaire et un faible taux du m-Bcr chez un pt, et chez le 2^{ème} pt, un m-Bcr majoritaire et un faible taux M-Bcr.

Type transcrit	M-BCR	m-BCR	PCR non faite	Total
Nombre pt	7	11	18	36

Tableau XXXII : Répartition selon le type du transcrit BCR – ABL

V.2.4.7 Bilan biochimique

➤ **Taux de LDH**

Le taux de LDH a été précisé chez 33 pts (91.6 %), le taux moyen du LDH était de : 1056 u/l (214 à 7004 u/l).

Le taux de LDH > 400 u/l a été observé chez 27 pts (81.1 %) ce qui confirme la forte masse tumorale chez la majorité des patients.

➤ **Taux de Glycémie**

Un tiers, 33.3 % (n=12) des patients avaient un taux de glycémie > 1.2 g/dl sans antécédents préalables de diabète.

➤ **Bilan rénal**

Un taux d'urée a été pratiqué chez tous les patients, 13.8% (n = 5) d'entre eux avaient un taux d'urée > 0.45 mg/l (0.15 - 0.50).

Un taux de Créatinine a été pratiqué chez tous les patients, 2 pts (5.5%) avaient un taux de Créatinine > 2x LNS (5-12 mg/l) rentrant dans le cadre d'un syndrome de lyse tumorale.

➤ **Taux d'acide urique**

Le taux moyen était de 68.6 mg/l (21 à 314 mg/l). Onze pts (30.5%) avaient une hyper uricémie avec un taux d'acide urique > 70 mg/l (4-70).

➤ **Ionogramme sanguin**

- ✓ La Kaliémie (33 pts) : aucun patient n'a présenté une hyper kaliémie au diagnostic, une hypokaliémie < 3.5 meq/l (3.5-4.5) a été noté chez 4 patients.
- ✓ Une hyponatrémie (33 pts) < 135 meq/l(135-145) notée chez 5 pts (15.1 %).
- ✓ Une hypocalcémie (31 pts) : < 90 mg/l (86-100) chez 16 pts.
- ✓ Une hypercalcémie : > 100 mg/l chez 4 pts
- ✓ Une hypophosphatémie (24 pts) : < 25 mg/l (26-45) chez 1 patient.
- ✓ Une hyperphosphatémie : > 45 mg/l chez 3 patients
- ✓ Le bilan hépatique (35 pts) : une cytolysé SGOT > 40UI/l (0-32) : 14 pts, SGPT > 40UI/l (< 30) :12 pts ; Bilirubine totale < 2 fois LNS (0-11 mg /l) est notée chez les 35 patients.
- ✓ Le bilan protidique (20 pts) : une hypoprotidémie < 65 g/l notée chez 3 patients.

V.2.4.8 Bilan d'hémostase

Un seul patient avait présenté une CIVD (TP à 47% et un taux de Fibrinogène < 1 g/l). Trois autres patients ont présenté une hypofibrinogenemie < 2 g/l (1.5-3.5) isolé.

V.2.5 Bilan d'extension

V.2.5.1 Résultats du fond œil

Le fond œil a été pratiqué chez 26 patients (72.2%), il a mis en évidence un œdème papillaire chez deux patients, des tâches de Roth chez un patient, et une hémorragie rétinienne chez 13 patients (36.11%).

V.2.5.2 Résultats de l'étude cytologique du liquide céphalo-rachidien (LCR)

La ponction lombaire réalisée pour étude cytologique du LCR, afin de détecter une localisation neuroméningée a été pratiquée chez 33 patients. Elle n'a pas pu être réalisée chez une patiente à cause d'une asymétrie du bassin. Chez 2 autres patients, elle n'a pas été pratiquée à cause de l'altération de l'état général et d'une thrombopénie sévère.

Le LCR était acellulaire chez tous les patients qui ont bénéficié d'une ponction lombaire : pas de localisation neuroméningée au diagnostic.

V.2.5.3 Téléthorax

Le téléthorax a été réalisé chez 33 patients, il n'a pas été retrouvé d'adénopathies médiastinales, ni d'épanchement pleural.

V.2.5.4 L'échographie abdomino-pelvienne

L'échographie abdomino-pelvienne, pratiquée chez tous les patients, a révélé la présence :

- d'adénopathies hilaires chez 4 pts (H = 1 ; F= 3).
- d'une splénomégalie chez 18 pts (50%) dont 10 hommes et 8 femmes
- d'une hépatomégalie chez 13 pts (H=6 ; F=7).

V.2.6 Bilan pré thérapeutique

- Groupage sanguin phénotypé.
- Sérologies virales : hépatite B, hépatite C, HIV. les sérologies virales étaient négatives chez tous les patients.
- Test antigénique Covid ± sérologie en pré chimiothérapie systématique pour tous les patients depuis la pandémie Covid (Mars 2020).
- Echocardiographie : tous les patients avaient une fraction du VG normale, cependant 3 patients d'entre eux avaient présenté des anomalies associées telle que : le décollement péricardique chez 2 patients et une dilatation de la veine cave inférieure avec une HTAP à 62 mm Hg chez 1 patiente, ne contre indiquant pas une chimiothérapie.

V.2.8 Evaluation

V.2.8.1 Cure d'induction (cycle1)

V.2.8.1.1 Évaluation de la réponse hématologique (tableau n° XXXIII)

Type de réponse	RHC	Décès	Echec	Total
Nombre de patients	32	4	0	36
Pourcentage	88.9 %	11.1 %	0	100

Tableau XXXIII : Évaluation de la réponse hématologique

- En induction, 4 pts (11,1%) sont décédés avant toute évaluation
- En fin d'induction, 32 pts (88.9%) étaient en RCH.

V.2.8.1.2 Evaluation moléculaire et/ou cytogénétique (MRD1) (Tableau n°XXXIV)

Un groupe de 27 pts (84.3%) a bénéficié d'une évaluation cytogénétique (MRD1)

Type de réponse	RCyM	RCyC	RCyP	RCy min	Total
Nombre de patients	26	21	5	1	27 testés /32
Pourcentage	96.3%	77.8%	18.5%	3.7%	100%

Tableau XXXIV : Répartition selon la réponse cytogénétique à l'induction (MRD1)

Au décours de l'induction (cycle 1 = 32 pts), 84.3 % (n = 27) des patients ayant bénéficié d'une évaluation cytogénétique, en RCyM 96.3% (n= 26) dont 77.8 % (n = 21) étaient en réponse cytogénétique complète (RCyC) et 18.5 % (n = 5) étaient en réponse partielle cytogénétique (RCyP) et 1 pt était en RCy min (3.7%).

Parmi les 27 Pts évalués par FISH, 4 (3 RCyC, une RCyP) ont bénéficié d'une évaluation moléculaire : il s'agit d'une seule réponse moléculaire majeure.

Cinq patients du total des pts traités n'ont pas eu d'évaluation de MRD1.

V.2.8.2 Cure de consolidation (Cycle 2)

Parmi les 32 patients en RHC post induction, 31 ont reçu la cure de consolidation, car un patient est décédé (en RCyC) avant la cure de consolidation.

Les patients sont repartis en deux groupes selon la consolidation reçue :

- Le groupe 1 (25 pts) a reçu Cytarabine haute dose associée au Méthotrexate et Imatinib selon le protocole GRAAPH 2005.
 - Le groupe 2 (6 pts/19.3%) a reçu la consolidation protocole GRAAPH 2005(modifié), faite de cures alternatives : MTX + Imatinib/ Vincristine + Dexamethasone + Imatinib/ MTX + Imatinib (annexe 2)
- A noter, un pt de ce groupe a reçu du Dasatinib à cause d'une intolérance à l'Imatinib (cytopénie sévère sur syndrome d'activation macrophagique)

V.2.8.2.1 Evaluation hématologique (consolidation) (Tableau n°XXXV)

Type de réponse	RC	Décès	Total
Nombre de patients	28	3	31
Pourcentage	90.3	9.7	100

Tableau XXXV : Répartition selon la réponse hématologique post consolidation

La rémission hématologique a été maintenue chez l'ensemble des patients, cependant 3 patients (9.7 %) sont décédés en RHC (toxicité MTX (n=1 et choc septique n=2) avant l'évaluation post consolidation.

V.2.8.2.2 Évaluation cytogénétique et/ou moléculaire post consolidation (MRD2)

1- MRD2 par examen cytogénétique FISH

Elle a été réalisée chez 24 pts/28 pts évaluables (Tableau n°XXXVI)

	RCyM	RCyC	RCyP	RCy Min	Total
Nombre de pts	23	19	4	1	24 testés /28
Pourcentage	95.9 %	79.2 %	16.7 %	4.1 %	100%

Tableau XXXVI : Répartition selon la réponse cytogénétique post consolidation

- Une évaluation cytogénétique de la MRD2 a été faite chez 24 pts sur 28 (85.7 %) et 23 Pts étaient en RCyM (95.9%) dont 19 pts (79.2 %) étaient en RCyC, 4 (16.7 %) en RCyP, 1 pt (4.1%) en RCy Minime.
- Trois RCyC ont été obtenues au décours de cette cure de consolidation chez des patients qui étaient en RCyP à l'induction.
- Deux (2) patients avaient perdu leur RCyC : le taux du Bcr Abl était de 2% et 3% respectivement.

Le switch vers une ITK de deuxième génération n'a pas été réalisé car ces 2 pts étaient candidats à une allogreffe.

Le switch vers une ITK de deuxième génération (Nilotinib) a été réalisé chez une seule patiente car la réponse cytogénétique était minime post C1 et C2 avec un critère de gravité au diagnostic à savoir présence d'une duplication du signal *BCR ::ABL* .

2- MRD2 par biologie moléculaire

Parmi les pts en RCyC post consolidation (19 pts), 5 ont bénéficié d'une évaluation par biologie moléculaire, 3 patients sont rentrés en RMC et 2 patients en RMM.

Au décours de cette cure de consolidation, une patiente qui présentait une RCyP à la MRD1 a amélioré sa réponse en RMM.

Sur les 28 pts évaluables en post consolidation, 4 pts n'ont pas fait l'objet de l'évaluation MRD2

V.2.8.2.3 Récapitulatif de l'évaluation hématologique, cytogénétique et ou/ moléculaire en post- consolidation (Tableau n° XXXVII)

	Total des patients (31)	Groupe 1 (25)	Groupe 2 (6)
RCH (n, %)	28 (90.3)	22/22 (100)	6/6 (100)
MRD2 = 24			
RCyC (n, %)	19 (79.2)	16/21 (76.2)	3/3 testés (100)
RCyP (n, %)	4 (16.7)	4/21 (19)	
RCy min (n, %)	1 (4.1)	1/21 (4.8)	
PCR= 5/24			
RMC (n, %)	3/5 testés	1/3 testés	2/2 testés
RMM (n, %)	2/5 testés	2/3 testés	0
Décès (n, %)	3 (9.6)	3 (9.6)	0

Tableau XXXVII : Récapitulatif des réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires selon la cure de consolidation

V.2.8.3 Récapitulatif de l'évaluation hématologique, cytogénétique et ou moléculaire au décours des deux Cycles (tableau n° XXXVIII)

	Total des patients (n=36) (%)
RCH (n, %)	
Cycle 1 (induction)	32/36 (88.9)
Cycle 2 (consolidation)	28/31 (90.3)
Echec	0
Réponse cytogénétique n/testés (%)	
RCyC	
Cycle 1	21/27 (77.8)
Cycle 2	19/24 (79.2)
Réponse cytogénétique n/testés (%)	
RCyP	
Cycle 1	5/27 (18.5)
Cycle 2	4/24 (16.7)
Réponse cytogénétique n/testés (%)	
RCy min	
Cycle 1	1/27 (3.7)
Cycle 2	1/24 (4.1)
RMC n/testés (%)	
Cycle 1	0/4 testés
Cycle 2	3/5 testés
RMM n/testés (%)	
Cycle 1	1/4. testés
Cycle 2	2/5 testés
Décès n/%	
Cycle 1	4
Cycle 2	4 (1 avant C2) (3 avant évaluation post cure conso 2)
Décès précoces n /%	8 (25)

Tableau XXXVIII : Réponse hématologique, cytogénétique et moléculaire à l'induction et à la consolidation

V.2.8.4 Détermination des facteurs prédictifs de la réponse hématologique, cytogénétique et ou moléculaire à l'induction et à la consolidation

Dans notre étude, la RHC a été obtenue chez la totalité des patients évaluables. Cependant la RCyC et la RMC n'ont pas été obtenues chez l'ensemble des patients testés.

Nous avons analysé en uni variée les facteurs prédictifs sur la réponse cytogénétique et moléculaire chez les patients testés : l'âge : < 30 ans vs 30-54 ans vs ≥ 55 ans, sexe : M vs F, taux de GB > 30000/ mm³ vs < 30000/mm³, marqueurs myéloïdes : présence vs absence, anomalies additionnelles : double Ph : présence vs absence.

V.2.8.4.1 Évaluation de la réponse cytogénétique à l'induction (MRD1)

A – En fonction des tranches d'âges (Tableau n° XXXIX)

Tranches d'âges	RCyC (n, %)	RCyP (n, %)	RCy min (n, %)	Echec (n, %)	Total des pts testés	p
< 30 ans	5 (83.4)	1 (16.6)	0	0	6	0.07
30-54 ans	14 (87.5)	2 (12.5)	0	0	16	
≥ 55 ans	2 (40)	2 (40)	1 (20)		5	
Total	21	5	1	0	27	

Tableau XXXIX : Réponses cytogénétiques à l'induction en fonction des tranches d'âges

Un taux de RCyC a été obtenu chez 83.4 % (n = 5) des patients testés âgés de moins de 30 ans vs 87.5 % (n = 14) chez des patients âgés entre 30 et 54 ans vs 40 % (n = 2) chez les patients âgés de 55 ans et plus. (P=0.07)

B - Réponses cytogénétiques (MRD1) en fonction du sexe (Tableau n°XXXX)

Sexe	RCyC (n,%)	RCyP(n,%)	RCy Min (n,%)	Total des pts testés	p
Hommes	14 (93.4)	1 (6.6)	0	15	0.06
Femmes	7 (58.4)	4 (33.3)	1 (8.3)	12	
Total	21	5	1	27	

Tableau XXXX : Evaluation cytogénétique à l'induction selon le sexe

Le taux de RCyC a été obtenue chez 93.4 % (n = 14) des patients testés de sexe masculin vs 58.3% (n = 7) chez des patients de sexe féminin. (p = 0.06)

C- Réponses cytogénétiques selon le taux de GB (Tableau n° XXXXI)

Taux de GB	RCyC	RCyP	RCy Min	Total	p
< 30000/mm ³	10 (77%)	2 (15.3%)	1 (7.7%)	13	1
> 30000/mm ³	11 (78.6%)	3 (21.4%)	0	14	
Total	21	5	1	27	

Tableau XXXXI : Résultats cytogenetiques à l'induction selon le taux de GB

La RCyC à l'induction était à 77 % (n = 10) chez les patients testés avec un taux de GB < 30000/mm³ vs 78.6 % (n =11) chez les patients testés avec un taux de GB ≥ 30000/mm³ . (p = 1)

D- Réponses cytogénétiques selon l'expression des marqueurs aberrants myéloïdes (Tableau n°XXXXII)

Marqueurs myeloïdes	RCyC	RCyP	RCy Min	Total	p
positif	4 (66.6%)	2 (33.4%)	0	6	0.58
négatif	17 (81 %)	3 (14.3 %)	1 (4.7%)	21	
Total	21	5	1	27	

Tableau XXXXII : Réponses cytogénétiques à l'induction selon l'expression des marqueurs myéloïdes

La RCyC était à 66.6 % (n = 4) chez les patients testés ayant présenté des marqueurs myéloïdes vs 81 % (n = 17) chez les patients testés n'ayant pas présenté des marqueurs myéloïdes. (p = 0.58)

E- Réponses cytogénétiques selon la duplication *BCR ::ABL* : (Tableau XXXXIII)

Anomalies additionnelles	RCyC	RCyP	RCy min	Total	p
Positif	7 (77.8%)	1 (11.1%)	1 (11.1 %)	9	1
Négatif	14 (77.8%)	4 (22.2%)	0	18	
Total	21	5	1	27	

Tableau XXXXIII : Réponse cytogénétique à l'induction selon la présence d'une duplication *BCR ::ABL*

Le taux de RCyC était de 77.8% chez les patients testés soit sans duplication du signal de fusion *BCR::ABL* ou avec duplication. (p= 1)

L'évaluation de la réponse moléculaire à l'induction n'a été réalisée que chez 4 pts.

V.2.8.4.2 Evaluation de la réponse cytogénétique à la consolidation (MRD2)

A- Selon les tranches d'âges (tableau XXXXIV)

Tranches d'âges	RCyC (n, %)	RCyP (n, %)	RCy min (n, %)	Echec (n, %)	Total des pts testés	p
< 30 ans	6 (75%)	2 (25%)	0	0	8	1
30-54 ans	8 (80%)	2 (20%)	0	0	10	
≥ 55 ans	5 (83.4%)	0	1 (16.6%)	0	6	
Total	19	4	1	0	24	

Tableau XXXXIV : Réponses cytogénétiques post consolidation (MRD2) selon les tranches d'âges

Le taux de RCyC était de 83.4 % chez les patients testés âgés de 30 à 54 ans vs 80% chez les patients de plus de 55 ans vs 75 % chez les patients âgés de moins de 30 ans. (p= 1)

B- Réponses cytogénétiques selon le sexe (tableau XXXXV)

Sexe	RCyC	RCyP	RCy min	Echec	Total des pts testés	p
Hommes	10 (90.9 %)	1 (9.1%)	0	0	11	0.32
Femmes	9 (69.3 %)	3 (23%)	1 (7.7%)	0	13	
Total	19	4	1	0	24	

Tableau XXXXV : Réponses cytogénétiques post consolidation (MRD2) selon le sexe
Le taux de RCyC était de 90.9 % chez les patients testés de sexe masculin vs 69.3 % chez les patients de sexe féminin. (p= 0.32)

C- Réponses cytogénétiques selon le type de consolidation (Tableau XXXXVI)

Cure	RCyC	RCyP	RCyMin	Echec	Total des pts testés
ARA HD+ MTX HD	16 (76.2%)	4 (19%)	1(4.8%)	0	21
MTX HD /Vincristine	3				3
Total	19	4	1		24

Tableau XXXXVI : Réponse cytogénétique selon le type de consolidation

Le taux de RCyC était de 76.2 % chez les patients testés ayant reçu la consolidation du GRAAPH 2005, la comparaison ne peut être réalisé avec le deuxième groupe car 3 patients seulement ont bénéficié de cette analyse.

D- Réponses cytogénétiques selon le taux de GB (tableau XXXXVII)

Taux de GB	RCyC	RCyP	RCyMin	Total des pts testés	p
< 30000/mm³	7 (77.8%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)	9	1
>30000/mm³	12 (80%)	3 (20%)	0	15	
Total	14	4	1	19	

Tableau XXXXVII : Réponses cytogénétiques post consolidation (MRD2) selon le taux de GB

Le taux de RCyC était de 80 % chez les patients testés ayant un taux de GB > 30000/mm³ vs 77.8 % chez les patients ayant un taux de GB < 30000/mm³. (p=1)

E- Réponses cytogénétiques selon expression de marqueurs myéloïdes aberrants (tableau XXXXVIII)

Marqueurs myéloïdes	RCyC	RCyP	RCyMin	Total	p
positif	5 (100%)	0	0	5	0.54
négatif	14 (73.7%)	4 (21%)	1 (5.3%)	19	
Total	19	4	1	24	

Tableau XXXXVIII : Réponses cytogénétiques post consolidation (MRD2) selon l'expression de marqueurs myéloïdes

Le taux de RCyC était de 100% chez les patients testés qui expriment des marqueurs myéloïdes vs 73.7 % chez les patients qui ne les expriment pas. ($p = 0.54$)

F- Réponses cytogénétiques selon la duplication *BCR::ABL* (tableau XXXXIX)

Anomalies additionnelles	RCyC	RCyP	RCyMin	Total des pts testés	p
Positif	5 (62.5%)	2 (25%)	1 (12.5%)	08	0.28
Négatif	14 (87.5%)	2 (12.5%)	0	16	
Total	19	4	1	24	

Tableau XXXXIX : Réponses cytogénétiques (MRD2) selon la duplication *BCR::ABL*

Le taux de RCyC était de 87.5 % chez les patients testés n'ayant pas présenté une duplication du *BCR::ABL* vs 62.5 % chez les patients ayant présenté une duplication *BCR::ABL* ($p = 0.28$)

- L'évaluation moléculaire post consolidation n'a intéressé que 5 patients seulement donc l'analyse des facteurs prédictifs de la réponse moléculaire ne peut être réalisée.

- Les patients du groupe 2 : il s'agit des patients du service de Tizi Ouzou, 2 patients ont reçu 2 cures de consolidation (C2, C3), 3 patients ont reçu 3 cures et 1 patient a reçu seulement 1 cure à base de MTX HD associé au Dasatinib car il a présenté une toxicité sévère à l'Imatinib.

V.2.8.4.3 Récapitulatif sur l'analyse des facteurs prédictifs de la réponse à l'induction (C1) et à la consolidation (C2) (tableau L)

Taux de rémission complète cytogénétique post induction et consolidation						
Facteurs	Nombre		Pourcentage		P	
	C1	C2	C1	C2	C1	C2
Age						
< 30 ans	5/6	6/8	83.4	75	0.07	1
30-54 ans	14/16	8/10	87.5	80		
>54 ans	2/5	5/6	40	83.4		
Sexe						
Masculin	14/15	10/11	93.4	90.9	0.06	0.32
Féminin	7/12	9/13	58.4	69.2		
Marqueurs myéloïdes						
Positifs	4/6	5/5	66.6	100	0.58	0.54
Négatifs	17/21	14/19	81	73.6		
Taux de GB						
< 30000/mm ³	10/13	7/9	76.9	77.8	1	1
>30000/mm ³	11/14	12/15	78.6	80		
Duplication <i>BCR ::ABL</i>						
Positifs	7/9	5/8	77.8	62.5	1	0.28
Négatifs	14/18	14/16	77.8	87.5		
Type de consolidation						
ARA HD + MTX HD		16/21		76.2		
MTX HD /VD		3/3				

Tableau L : Récapitulatif des facteurs prédictifs de la réponse cytogénétique complète à l'induction et à la consolidation

V.2.8.5 Evaluation après Interphase 1 et 2

Cette phase du protocole a été instituée chez 22 patients.

Le switch vers ITK de deuxième génération a été fait chez 3 patients :

- ✓ Vers Dasatinib chez 1 patient
- Un pt : à cause de la difficulté de la réalisation des IIT ; dans le but de prévenir la rechute méningée.
- ✓ Vers le Nilotinib chez 2 patients :
 - Une pte : à cause de la perte de la RCyC, du fait du retard à l'allogreffe.
 - Une pte vu la persistance d'une RCyP à la MRD2.

Tous les patients ayant achevé cette phase de traitement en attente de la greffe sont maintenus sous ITK.

Parmi les 22 pts ayant reçu l'interphase ; 3 pts ont bénéficié

- D'une évaluation cytogénétique (2pts) : une RCyC chez un pt et une perte d'une réponse cytogénétique chez le deuxième qui a été switché vers le Nilotinib
- D'une évaluation moléculaire (1pt) : RMC

A la date de point (01/02/2023) : 4 patients sont en attente de l'allogreffe.

V.2.8.6 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Tous les patients éligibles à une allogreffe, doivent bénéficier d'un typage HLA dès l'obtention d'une rémission hématologique après les deux cycles (cycle 1 et 2).

Dans le cas où le patient ne dispose pas de donneur HLA compatible, une allogreffe haplo identique a été proposée.

Ainsi, parmi 24/28 patients qui ont bénéficié d'un typage HLA : 12 patients (50%) avaient un donneur HLA compatible au sein de la fratrie.

Le délai entre l'obtention de la RHC et le typage HLA était de 66 jours (30 à 150).

Quatre pts/28 n'ont pas eu de typage HLA : un pt n'ayant que des demi-frères, un pt a refusé la procédure de greffe, un pt perdu de vue, le 4^{ème} pt a un rendez-vous en cours à la date de point.

A la date de point (01/02/2023) :

- Quinze patients ont été greffés : 6/12 allogreffés en géno-identiques (5 pts en RC1 et 1 pt en RC2), et 9 en haplo identiques/12 (tous en RC1).
 - Les six pts avec donneur HLA compatible qui n'ont pas été greffés :
 - Une pte à cause d'une gestation de la donneuse ; la pte a rechuté dans l'attente et décédée en échec
 - Un pt : refus du donneur compatible
 - Deux rechutes dans l'attente de la greffe (45 jrs et 119 jrs).
 - Deux sont en attente de greffe à la date de point.
 - Les 3 pts candidats à l'haplo-identique qui n'ont pas été greffés :
 - Deux rechutes avant greffe.
 - Une patiente en attente à la date de point.
- ✓ A noter qu'au cours de l'année 2022, par défaut technique dans la réalisation du typage HLA, ce délai a été d'un minimum de 90 jrs et d'un maximum de 150 jrs.
- ✓ A noter aussi que la pandémie Covid a retenti lourdement sur la capacité d'hospitalisation en unité greffe.
- ✓ Les complications post- allogreffe
- Une GVH aiguë a été notée chez 5 patients (cutanée chez 4 pts ; cutanée et digestive chez 1 pt décédé à J28)
 - Une GVH Chronique est notée chez 3 patients (buccale et oculaire, cutanée et hépatique).

- Un syndrome infectieux pulmonaire est retrouvé dans 4 cas dont une aspergillose pulmonaire invasive (API) chez 3 patients.
- Un zona est survenu chez 2 patients.
- Une réactivation du CMV a été observée chez 6 patients.
- Une cystite hémorragique est retrouvée chez 2 patients.
- Une IRA est apparue chez 4 patients.

V.2.8.6.1 Résultat de l'allogreffe

Quatorze patients vivants évaluables en post allogreffe (93.6%) ont bénéficié d'une recherche de la MRD par biologie moléculaire : 11 patients (78.5%) étaient en RMC et 3 (21.4%) étaient en RMM.

V.2.8.6.2 Entretien post allogreffe

Le traitement d'entretien à base d'ITK en post greffe n'a été assuré que chez 8/14 patients : Imatinib chez 6 patients et Dasatinib chez 2 patients.

Un des deux pts sous Dasatinib a été greffé en RC2 et était déjà sous Dasatinib avant la greffe.

Les patients qui n'ont pas bénéficié d'un traitement d'entretien en post greffe, avaient des complications très sévères : GVHA extensive, pneumopathie type API et IRA.

V.2.8.6.3 Monitoring post allogreffe

Le monitoring de la maladie résiduelle a été assuré en post greffe par biologie moléculaire régulièrement en moyenne tous les trois mois.

V.2.8.6.4 Devenir des patients greffés

- Trois patients vivants.
- Douze pts décédés en post greffe : un décès précoce (J28 de la greffe), 6 pts suite à des complications infectieuses et une IRA et 5 en rechutes.

V.2.8.7 Traitement des patients non éligibles à l'allogreffe

- Un traitement pour les patients non éligibles à la greffe selon le protocole GRAAPH 2005, de type HYPER CVAD-Imatinib a été institué chez 5 patients. Deux patients seulement ont achevé les 6 cures.

Une patiente a reçu 05 cures ; un patient a reçu 3 cures et une patiente a reçu deux cures.

Nous avons noté trois rechutes :

- Médullaire chez 1 patient après C5.
 - Médullaire et neuroméningée chez une patiente après C7.
 - Cytogénétique chez 1 patiente après C4.
- Deux patients ont bénéficié d'un traitement type Vincristine-Dexaméthasone-Imatinib (réinductions) mensuellement ; ce traitement a été achevé chez 1 patiente (12 cures) et il a été suivi d'Imatinib en monothérapie.

Les deux pts ont rechuté : une patiente après la première cure VD, et la deuxième 7 mois après la fin des 12 cures. Les deux patientes sont décédées en échec thérapeutique.

- Le monitoring de la MRD a été assuré chez tous les pts par biologie moléculaire (gène Xpert) pour ceux étiquetés M-BCR. Le reste des pts, le monitoring a été assuré par cytogénétique moléculaire (FISH) et ce régulièrement tous les trois mois.

V.2.8.8 Traitement d'entretien

Deux patients ont atteint cette phase de traitement, aucun patient n'a rechuté au cours de cette phase.

Le traitement par ITK type Imatinib a été maintenu chez les deux patients après la fin des 12 mois de traitement d'entretien.

On a noté une rechute moléculaire après la fin du traitement d'entretien chez 1 patiente, chez qui un switch vers un ITK deuxième génération type Nilotinib a été assuré. Cette pte a été greffée à ce stade car elle a présenté après les deux cures d'interphases (avant le RDV de greffe) une infection pulmonaire sévère étiquetée et traitée comme tuberculose pulmonaire.

Les deux patients sont décédés : 1 patiente en post greffe suite à une aspergillose pulmonaire invasive, et le deuxième patient suite à un engagement cérébral de cause indéterminée.

V.2.8.9 Évaluation de la toxicité du protocole

V.2.8.9.a. En induction (Cycle 1)

- **Toxicité hématologique** : les patients ont présenté une toxicité hématologique, de grade 3 et 4 dans 75% des cas.

- **L'anémie (tableau LI)**

Anémie	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Nombre	1	2	6	17	10
Pourcentage	2.8%	5.5%	16.7%	47.2%	27.8%

Tableau LI : La Toxicité de l'induction sur la lignée rouge

Soixante-quinze pour cent (75%) de nos patients ont présenté une anémie sévère de grade 3 et 4 au cours de l'induction (cycle 1) ; le nadir a été observé au cours de la deuxième semaine de traitement chez 14 patients (38.8%).

Pendant cette partie de traitement, 33 patients ont bénéficié d'une transfusion de concentrés globulaires (CG), en moyenne 7 CG par patient (1-40).

- **Neutropénie (Tableau LII)**

Neutropénie	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Nombre	0	0	2	12	22
Pourcentage	0%	0%	5.6%	33.4%	61%

Tableau LII : Toxicité de l'induction sur la lignée granuleuse

Trente-quatre patients ont présenté une neutropénie ; de grade 3 et 4 chez 94.4% d'entre eux. Le nadir a été observé au cours de la deuxième semaine du protocole chez 15 patients.

Le GCSF est prescrit systématiquement dans le protocole à partir du J15 de l'induction sans antibiothérapie prophylactique.

Au cours de cette aplasie post chimiothérapie : 23 patients ont présenté une neutropénie fébrile.

Trente évènements infectieux ont été noté chez 23 patients, à raison de 1.3 évènement par pt.

Les évènements infectieux G3/4 représentent 52,7%.

➤ **Fièvre cliniquement documentée**

L'étiologie de la fièvre a été documentée chez 19 patients (82.6%).

Elle est survenue dans les organes suivants :

- Digestive : 4 patients, il s'agit de diarrhées et de colites.
 - Génitale : 3 patients à type de furonculose.
 - Urinaire : 1 patient.
 - ORL : 5 patients, type otite et obstruction nasale et angine.
 - Cutanée : 5 patients, veinite chez 3 patients et abcès chez 2 pts (1 au niveau de la cuisse et 1 au niveau de l'aîne).
 - Pneumopathie : 2 patients dont 1 en rapport avec une aspergillose pulmonaire.
 - Fissure anale : 1 patient.
 - Mucite : de grade variable chez 8 patients, dont 5 de grade 2 à 3.
 - Herpes extensif : 1 patient.
- ✓ **Fièvre non documentée** : 4 patients (17.4%), dont 2 ont présenté un choc septique non documenté

➤ **Fièvre microbiologiquement documentée** : 11 patients (47.8%).

- Septicémies : germes identifiés : Pseudomonas Aérugénosa : 1 patient, Escherichia Coli : 1 patient, Klebsiella Pneumoniae + Enterobacter Cloacae.
- Fissure anale : germe identifié : Escherichia Coli.
- Gorge : Enterobacter BLSE : 1 patient, Streptococcus Pneumoniae : 2 patients, Enterobacter Faecalis : 1 patient
- Urinaire : Klebsiella Pneumoniae : 1 patient.
- Génitale : Pseudomonas Aérugénosa : 2 patients, Klebsiella Pneumoniae : 1 patient + spores fongique, Escherichia Coli : 1 patient, Klebsiella Pneumoniae BLSE : 1 patient, Escherichia Coli BLSE : 1 patient.
Il a été identifié 2 germes concomitants chez 2 patients : Escherichia Coli + Pseudomonas Aérugénosa : 1 patiente, Klebsiella Pneumoniae BLSE + Escherichia Coli BLSE + une infection fongique au Moganilla Morgani.
- Abcès : aîne et cuisse : Pseudomonas Aérugénosa : 2 patients.
- Coproparasitologie des selles : Pseudomonas Aérugénosa : 1 patient et spores fongiques : 1 patient.

➤ **Les infections fongiques invasives**

- Candidémie : spores fongiques : 1 patient.
- Aspergillose pulmonaire invasive : 1 patiente, confirmée par la sérologie aspergillaire et la TDM thoracique.

➤ Autres infections fongiques : génitale : spores fongiques : 1 patiente.

• **Thrombopénie (Tableau LIII)**

Thrombopénie	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Nombre	7	1	7	4	17
Pourcentage	19.4%	2.8%	19.4%	11.2 %	47.2%

Tableau LIII : Toxicité de l'induction sur la lignée plaquettaire

La thrombopénie était sévère de grades 3 et 4 chez 58.4% des patients dont le nadir a été observé dans plus de 50% des cas entre J7 et J21 de l'induction.

Un syndrome hémorragique a été observé chez : 14 patients type :

- Cutané : 11 patients.
- Muqueux : 3 patients.
- Viscéral : 3 patients dont un hématome cérébral chez 2 patientes.

Le traitement du syndrome hémorragique a comporté :

- ✓ Transfusion de culots unitaires plaquettaires : 27 patients, en moyenne : 3 CUP/patient (1- 13).
- ✓ Transfusion de culots standards plaquettaires : 14 patients, en moyenne : 24 CPS/patient (3-106).
- ✓ Transfusion de PFC : 4 patients, en moyenne 16 PFC / patient (4-36).

➤ **Complications métaboliques**

- Hyponatrémie : 9 patients.
- Hypokaliémie : 6 patients.
- Hypo albuminémie : 3 patients.
- Hypocalcémie : 3 patients.
- Diabète / déséquilibre d'un diabète : 6 patients /2 patients.
- Hypoprotidémie : 2 patients.
- Syndrome de lyse tumorale chez 1 patient, compliqué une insuffisance rénale, qui n'a pas nécessité de dialyse.

➤ **La toxicité propre aux ITK (Imatinib) au cours de l'induction**

- Troubles digestifs : vomissements : 1 patient, douleurs abdominales : 9 patients, diarrhées : 5 patients.
- Œdème palpébral : 1 patient.
- Céphalées : 5 patients, IRM cérébrale chez 4 pts a retrouvé : des lésions hypodenses au niveau de la substance blanche chez 2 patients, hématome cérébral : 2 patients.
- Toxicité hépatique : Cytolyse hépatique : 5 patients, de grade 1 chez 4 patients et grade 3 : 1 patient, hyper bilirubinémie : 5 patients de grade 2 chez 3 patients et de grade 3 chez 2 patients, il a été noté une augmentation du taux de PA chez 1 patient de grade 1.

- Toxicité cutanée : 1 patient.

➤ **La toxicité à la Vincristine**

- Neurologique : une neuropathie axonale périphérique a été notée chez 4 patients nécessitant l'arrêt de la Vincristine, qui a été remplacée par Etoposide.
- Oto toxicité : 1 patient.
- Iléus paralytique : 6 patients.

➤ **Autres complications au cours de l'induction**

- Thrombophlébite cérébrale : 2 patients.
- Hémolyse aiguë compliquée d'une IRA : 1 patiente.
- Déséquilibre de l'HTA /HTA : 1/ 2 patients.
- Syndrome d'activation macrophagique : 1 patient.

V.2.8.9.b. En Consolidation

a- Toxicité liée au GRAAPH 2005 (25 pts)

➤ **Toxicité hématologique**

Tous les patients ont présenté au moins une toxicité hématologique de grade 4.

• **L'anémie (Tableau LIV)**

Anémie	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Nombre	1	0	3	15	6
Pourcentage	4 %	0 %	12 %	60 %	24 %

Tableau LIV : La Toxicité de la consolidation sur la lignée rouge

En consolidation, 84 % de nos patients ont présenté une anémie sévère de grades 3 et 4 dont le nadir a été observé entre J6 et J14 de la cure.

Pendant cette partie du traitement, 22 patients ont bénéficié d'une transfusion de concentrés globulaires (CG), à la moyenne 2 CG par patient (1-5).

- **Neutropénie (Tableau LV)**

Neutropénie	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Nombre	0	0	0	1	24
Pourcentage	0%	0%	0%	4 %	96 %

Tableau LV : la toxicité de la consolidation sur la lignée granuleuse

Tous les patients ont présenté une neutropénie sévère, de grade 3 chez 1 patient et 4 chez 24 patients (96%), dont le nadir a été observé au cours de la deuxième semaine du protocole chez 23 patients et au cours de la première semaine chez 1 patiente.

Le GCSF est prescrit systématiquement dans le protocole à partir du J9 de la consolidation sans antibiothérapie prophylactique.

Au cours de cette aplasie post chimiothérapie : 17 patients ont présenté une neutropénie fébrile.

Les évènements infectieux G3/4 représentent 38,7%.

Dix-sept évènements infectieux ont été observés chez 17 pts, à raison de 1 événement par pt.

➤ **Fièvre cliniquement documentée** : dans 76.4% des cas

- Digestive : 1 patient, il s'agit d'une colite.
- Génitale : 1 patiente à type de furonculose.
- Urinaire : 2 patients.
- ORL : 2, il s'agit d'une angine et une adénite cervicale probablement virale.
- Cutanée : Érysipèle des membres inférieurs chez 1 patiente, abcès de la joue : 1 patient et lésions inguinales : 1 patiente.
- Pneumopathie : 2 patients dont 1 en rapport avec une aspergillose pulmonaire.

- Fissure anale : 1 patient compliquée d'un abcès fessier.
- Mucite : de grade II chez 1 patient.
- Herpes labial : 1 patient.
- 3 patients ont présenté un choc septique.

➤ **Fièvre non documentée** : 2 patients.

➤ **Fièvre microbiologiquement documentée** : 4 pts (23.5%).

- Gorge : Enterobacter : 1 patient.
- Urinaire : Escherichia Coli : 1 patient.
- Septicémie : Klebsiella Pneumoniae.
- Lésions inguinales : Staphylococcus Aureus.
- Examen bactériologique du pus d'un abcès : Pseudomonas Aérugénosa.

➤ **Les infections fongiques invasives**

- Candidémie : 3 patients.

• **Thrombopénie** (Tableau LVI)

Grade	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Nombre	0	1	2	0	22
Pourcentage	0 %	4 %	8 %	0 %	88 %

Tableau LVI : toxicité de la consolidation sur la lignée plaquettaire

La thrombopénie était sévère de grade 4 chez 88 % des patients dont le nadir a été observé entre J8 et J14 de la consolidation.

Un syndrome hémorragique a été observé chez 7 patients ; type cutané, muqueux et viscérale dont 3 patients ont présenté une hémorragie cérébrale.

Support transfusionnel :

- ✓ Transfusion de culots unitaires plaquettaires : 21 patients, en moyenne 2 CUP/patient (1- 4)
- ✓ Transfusion de culots standards plaquettaires : 3 patients, en moyenne : 13 CPS/patient (5-18)

➤ **Les complications métaboliques**

- Hypokaliémie : 1 patient.
- IRA : 1 patient.
 - Toxicité Méthotrexate : 1 patient qui a présenté une mucite grade II, une toxicité cutanée et une IRA compliquée d'un œdème pulmonaire aigue.
 - Toxicité Cytarabine : cutanée : 1 patient.
 - Cytolyse hépatique de grade 1 : 2 patients.
 - Toxicité neurologique : type neuropathie sensitivomotrice : 3 patients.

b- Les complications liées à la consolidation groupe 2

Durant la consolidation du groupe 2, le traitement a été très bien toléré par les patients, il n'a pas été noté une toxicité hématologique sévère à la chimiothérapie, une thrombopénie de grade 2 plus anémie de grade 3 chez 1 patient (sous Dasatinib), il a nécessité la transfusion d'un CUP et 2 CG.

Toxicité extra hématologique

- Neurotoxicité : type neuropathie périphérique axonale : 2 patients.

V.2.8.9.c. En Interphase

Durant cette séquence du protocole, on n'a pas noté une toxicité hématologique, le traitement était bien toléré, il s'agit essentiellement de :

- Toxicité neurologique type : neuropathie périphérique, noté chez 3 patients
- Complications infectieuses : pneumopathie : 3 patients

- Toxicité hépatique : de grade 1 chez 2 patients, de grade 2 chez 1 patient.
- Complication hémorragique : reprise d'un hématome sous dural cérébral chez 1 patient.
- Toxicité cutanée de type allergique au Nilotinib chez 1 patiente.

V.2.8.9.d. Toxicité liée à HYPER CVAD – Imatinib

Au cours du traitement HYPER CVAD, les cinq pts ont présenté une toxicité hématologique à des moments différents du protocole

Cure	Neutropénie G4 N pts (%)	Anémie G3 /4 N pts (%)	Thrombopénie G4 N pts (%)
Cure 3	3/5(60%)	2/5	0
Cure 4	4/5(80%)	4/5(80%)	5/5(100%)
Cure 5	2/4(50%)	0	2/4(50%)
Cure 6	3/3(100%)	3/3(100%)	3/3(100%)
Cure 7	3/3(100%)	0	0
Cure 8	2/2(100%)	2/2(100%)	2/2(100%)

Tableau LVII : Toxicité hématologique du protocole Hyper CVAD

Les complications observées durant cette phase de traitement sont essentiellement Infectieuses en rapport avec une neutropénie de grade 4 :

- Septicémies : Pseudomonas Aérugénosa : 1 patient, Klebsiella Pneumoniae : 2 patient, Escherichia Coli : 1 patient, Staphylocoque Aureus : 1 patient, dont deux patients ont présenté deux germes à la fois : KP+SA et KP + PA.
- Colite : 1 patient.
- Abscess dentaire : 1 patient.
- Adénite cervicale : 1 patient.
- Pneumopathie : 1 patient.
- Cellulite de la cuisse : 1 patient.
- Candidémie : 1 patient.

- Les complications métaboliques :
 - hyponatrémie : 1 patient,
 - Hypokaliémie : 1 patient.

- La toxicité cardiaque : 1 patient, type : hypokinésie myocardique avec FE 45% lors d'un choc septique ; la fonction myocardique s'est rétabli après traitement.

- **Apport transfusionnel**
 - Transfusion de culots globulaires : 5 patients, en moyenne 7 CG/ pt (2-10)
 - Transfusion de culots unitaires plaquettaires : 5 patients, en moyenne : 7 CUP/pt (3-10).
 - Transfusion de culots standards plaquettaires : 5 patients, en moyenne : 10 CPS/ pt (5-20 CPS).

V.2.8.9.e. Toxicité liée au traitement d'entretien

Chez les deux patients arrivés au traitement d'entretien, nous avons noté la persistance des troubles neurologiques modérés déjà observés aux phases précédentes du traitement, de ce fait, la Vincristine a été remplacée par Etoposide dans les réinductions.

Absence de toxicité hépatique sévère aux Méthotrexate et Purinéthol.

Un patient, au sixième mois de traitement, a présenté une aplasie sévère (toxicité de grade 4), nécessitant la transfusion de 2 CG et 2 CUP.

Des contrôles réguliers de la fonction cardiaque ont été assurés et il n'y a pas eu de toxicité cardiaque.

V.2.8.9.f. Récapitulatif des toxicités du protocole (Tableau LVIII)

		Induction 36	Consolidation 31 ps		HYPER- CVAD 5 pts	Entretien 2 pts
			GRAAPH 2005 25 pts	GRAAPH 2005 modifié 6 pts		
Toxicité hématologique	Apport en CGR : nb de Pts (moy/pt)	33 (7)	22(2)	1(2)	5 (7)	1(2)
	Apport en CUP : nb de pts (moy /pt)	27 (3)	21(2)	1(1)	5 (7)	1(2)
	Apport en PFC : nb de pts (moy/pt)	4 (16)				
Complications Infectieuses	Évènements infectieux	30	17			
	Fièvre non documentée : nb de pts (%)	4 (17.4)	2(11.7)			
	Fièvre documentée cliniquement : nb de pts (%)	19 (82.6)	13(76.4)		4 (80)	
	Fièvre microbiologiquement documentée : nb de pts (%)	11 (47.8)	4(23.5)		4 (80)	
Toxicité médicamenteuse	ITK	Toxicité hépatique	5 (13.8)	2(8)		
		Troubles digestifs	15(41.6)			
		Cutanée	1(2.7)			
		Céphalées	5(13.8)			
		Troubles métaboliques : HypoNa HypoK	9(25) 6(16.6)	1(4)		1 (20) 1 (20)
	Alcaloïdes de Pervenche : nb de pts (%)	4(11.1)		2(33)		2(100)
	MTX HD : nb de pts (%)		1(4)			
	ARA HD : nb de pts (%)		1(4)			

Tableau LVIII : Récapitulatif des toxicités du protocole GRAAPH 2005

VI. Analyse des rechutes

Dans notre série 13 patients (46.4%) ont rechuté.

- Age médian : 41 ans (18- 59), 3 patients âgés de moins de 30 ans, 8 entre 30 et 54 ans et 2 plus de 54 ans.
- Il s'agit de 7 hommes et 6 femmes.
- Taux médian de GB au diagnostic 46330/mm³ (1100-198800).
- Duplication *BCR* ::*ABL* : 1 cas.
- 9 rechutes avant greffe.
- 5 rechutes post greffe dont 1 patient a présenté aussi une rechute avant la greffe.

- **Analyse des rechutes avant greffe : 9 patients**

Délai moyen de rechute : 7.56 mois (3-24).

- Traitement reçu en consolidation : 5 patients ont reçu la consolidation GRAAPH 2005, 4 patients ont reçu la consolidation du deuxième groupe (Imatinib= 3 pts, Dasatinib= 1 pt).
- Le typage HLA n'a pas été réalisé chez 2 patients : 1 refus et 1 PDV en RC.
- Deux patients avaient un donneur HLA compatible, l'allogreffe n'a pas été réalisé à cause d'un refus de la fratrie chez 1 patient et chez le deuxième patient, la sœur compatible était gestante de 6 mois.

- Le délai moyen entre l'obtention de la RHC et la réalisation du typage était en moyenne de : 1.76 mois (1- 2.56).
- Le délai moyen entre l'obtention de la RHC et la rechute chez les patients en attente une allogreffe : 4 mois (3 – 7 mois).
- Nous avons noté : 6 rechutes médullaires isolées, 1 associée à une rechute méningée, 1 associée à une atteinte intra rachidienne et 1 associée à des localisations osseuses lombaires.
- Traitement de la rechute : 1 patient a refusé le traitement et 8 patients ont bénéficié d'un traitement de rattrapage : GRAAPH 2014 (Nilotinib) : 5 patients, Dasatinib + CTC : 1 patient, EWALL (Ref 147) 1 patiente et Dasatinib + CTC+ Etoposide : 1 (Vincristine non faite à cause de la toxicité neurologique).
- Évaluation : une RHC et cytogénétique a été obtenue chez 4 patients, l'allogreffe n'a pu être réalisée que chez 1 patient.
 - 1 pt : refus de la procédure par la fratrie.
 - 1 pt : 2 ème rechute avant la greffe.
 - 1 pt : Altération de l'état général en rapport avec des troubles neurologiques dues aux localisations osseuses lombaires.
- Les patients non greffés ont été maintenu sous traitement à base d'ITK : deux patients ont présenté une deuxième rechute.
- Le seul patient greffé a rechuté en post greffe après un délai de 639 jours.
- Les 9 patients sont décédés : 5 pts en échec thérapeutique et 4 chocs septiques dans le cadre d'une aplasie post chimiothérapie de rattrapage.

✓ **Analyse des rechutes en post greffe : 5 patients**

Il s'agit de 3 rechutes médullaires isolées et 2 rechutes associées à une atteinte neuroméningée.

- Délai moyen de rechute : 375 jours (114-639).
- Délai moyen entre l'obtention de la RC et la réalisation du typage HLA : 55 jours (30-77)
- Le traitement reçu en consolidation : GRAAPH 2005 : 4 pts dont la dose de Cytarabine était réduite à 2 g/m² chez 1 pt, consolidation 2^{ème} groupe : 1 pt.
- Délai moyen d'attente de la greffe (RC- greffe) : 112 jours (60- 150).
- Il s'agit de 4 greffes en première RHC et 1 en deuxième RHC
- 3 allogreffes géno-identiques et 2 haplo identiques.
- MRD post greffe: RMC : 3 pts, RMM : 1 pt, RM⁴ : 1 pt.
- Entretien post greffe : Imatinib : 3 pts, Dasatinib : 1 pt, non fait : 1 pt.
- Traitement de la rechute :
 - Rechute médullaire : GRAAPH 2014 = 1pt, Dasatinib +Vincristine + Dexamethasone : 1 pt, Dasatinib + VCR : 1 pt.
 - Rechute médullaire+ NM : Dasatinib+ vincristine+ Dexamethasone + IIT : 1pt ; HYPER CVAD+ Dasatinib + IIT : 1 pt.
- Évaluation : RHC = 1 pt, Ehec = 3 pts, non évaluable = 1 pt.

- Devenir : les cinq patients sont décédés : 3 en échec, 1 pt en RCH et RCyC suite à une défaillance multi viscérale et des troubles métaboliques, 1 pt durant l'induction.

VII Analyse des décès

Vingt-neuf patients sont décédés dont 4 en induction, 6 en RC, 6 suite à des complications directes de la greffe et 13 suite à des rechutes avant ou en post greffe.

VII.1 Décès en induction : 4 patients.

- Age médian : 51 ans (36-59), dont deux patients âgés de plus de 54 ans.
- Il s'agit de 3 femmes et 1 homme.
- Antécédents personnels pathologiques : HTA chez 1 patiente.
- ECOG : 1 chez 3 patients.
- Taux de GB moyen : 119000/mm³ (11300-329490), 3 patients avaient un taux de GB > 30000/mm³.
- Taux d'hémoglobine moyen : 9 g/dl (7- 11.4)
- Taux de plaquettes moyen : 35250/mm³ (5000-78000).
- LAL pré pré B Calla+ : 4 patients, sans marqueurs aberrants, CD20 était positif chez 3 patients.
- Deux patients haut risque cytogénétique avec une duplication du signal *BCR ::BCR*.

✓ Causes de décès

La survie moyenne de ces patients était de 1.4 mois (3 – 0.6), le décès est survenu entre J11-J21 chez 3 pts, le quatrième décès à domicile après la fin de l'induction.

- Pt1 : Choc septique à deux germes : Klebsiella Pneumoniae et Enterobacter Cloacae, hyponatrémie sévères et hypocalcémie ainsi qu'un hématome sous durale bi hémisphérique
- Pt 2 : Colite, hypocalcémie et une hémolyse aiguë compliquée d'une IRA.

- Pt 3 : Choc septique non documenté.
- Pt 4 : décès à domicile par syndrome infectieux non documenté.

VII.2 Décès en RC : 6 patients

Dans notre travail nous avons noté :

- ✓ 3 Décès en RC, en aplasie post consolidation (GRAAPH 2005), 1 suite à une toxicité cutanée et muqueuse sévère de grade 4 au Méthotrexate Haute dose, compliquée de cytopénie sévère et IRA, le patient est décédé en réanimation. Les deux autres : 1 suite à un choc septique non documenté et la troisième patiente suite à un choc septique également non documenté associé à un hématome cérébral.
- ✓ Un patient est décédé en rémission hématologique et moléculaire ayant terminé le protocole maintenu sous ITK, qui a consulté dans le cadre de l'urgence pour troubles de la conscience, au scanner cérébrale : hydrocéphalie tri ventriculaire compliquée d'un engagement temporel et amygdalien.
- ✓ Un patient est décédé en RHC et RCyC post induction suite à une insuffisance hépatique d'installation très rapide.
- ✓ Un patient greffé est décédé suite à un Covid 19 à 18 mois de la greffe.

VII.3 Décès en rechute

Dans notre cohorte de patients, 13 sont décédés en rechute.

- 6 patients suite à une aplasie sévère post traitement de rattrapage.
- 7 patients en échec thérapeutique.

VII.4 Décès en post greffe

Dans notre cohorte, six patients sont décédés en post allogreffe haplo identique :

- Un décès précoce à J28 de la greffe par GVH aiguë digestive de grade IV avec défaillance multi viscérale.
 - Cinq pts : avec un délai moyen 142 jours (119 -180)
- L'âge moyen était de : 52 ans (42-59), trois patients étaient âgés de plus de 54 ans.
 - Il s'agit de 3 hommes et 3 femmes.
 - Causes de décès : aspergillose pulmonaire invasive chez 3 patients, choc septique 1 patient, et un syndrome hémolytique urémique (SHU) probable compliquée d'IRA et troubles neurologiques : 1 cas.
 - Le taux de TRM est de 40% (6 /15) pour les pts ayant bénéficié d'une allogreffe haplo identique.

VIII. Survie globale, survie sans évènements et les facteurs prédictifs de la survie

Après un suivi médian de 54 mois (4-85)

- 7 patients vivants.
- 29 patients décédés dont :
 - 4 en induction.
 - 6 en RC
 - 13 après rechute de leur maladie (9 avant greffe et 5 après greffe ; un pt a fait deux rechutes avant et après).
 - 6 en post greffe

VIII.1 Survie globale et survie sans événements (Figure n° 7 et 8)

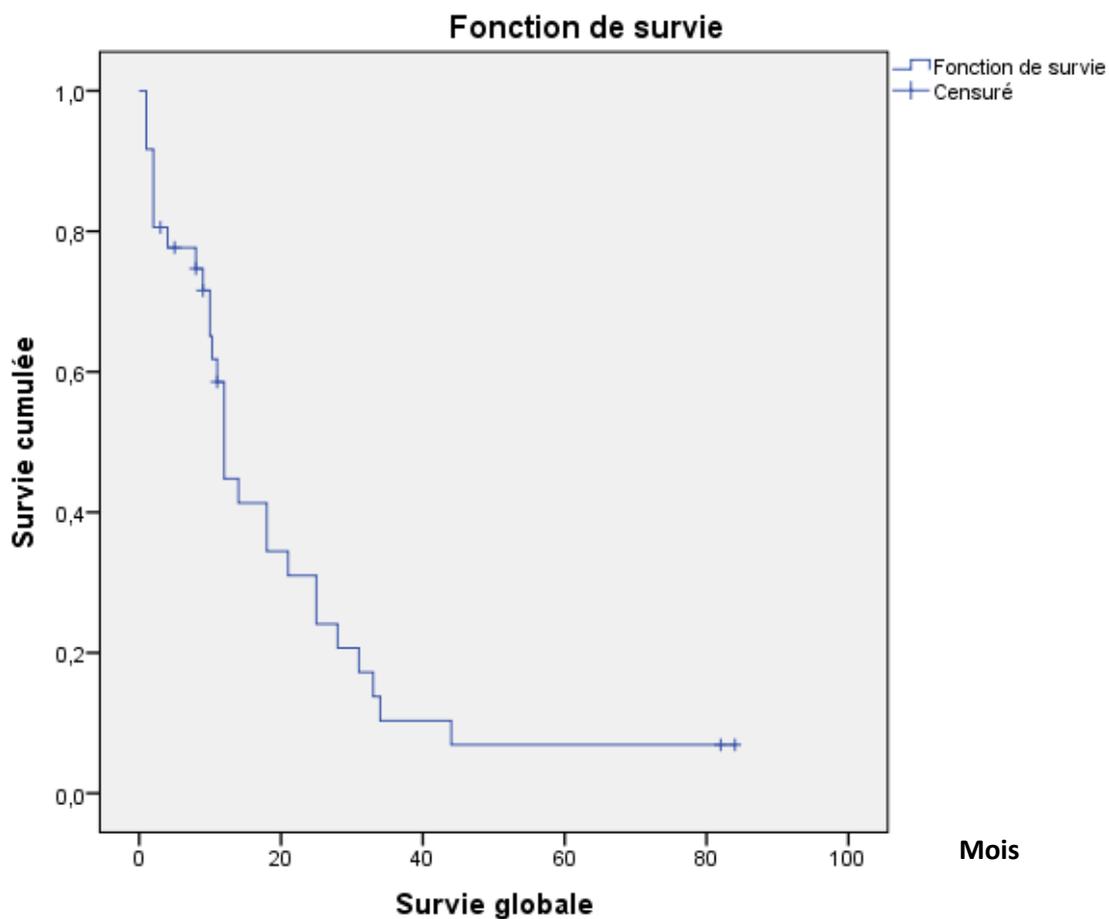


Figure n° 7 : Survie globale

La médiane de survie est de 12 mois.

La survie globale à 12 mois est de 44.8 %, à 24 mois de 31%, à 36 mois de 10.8% et à 60 mois de 6.9%.

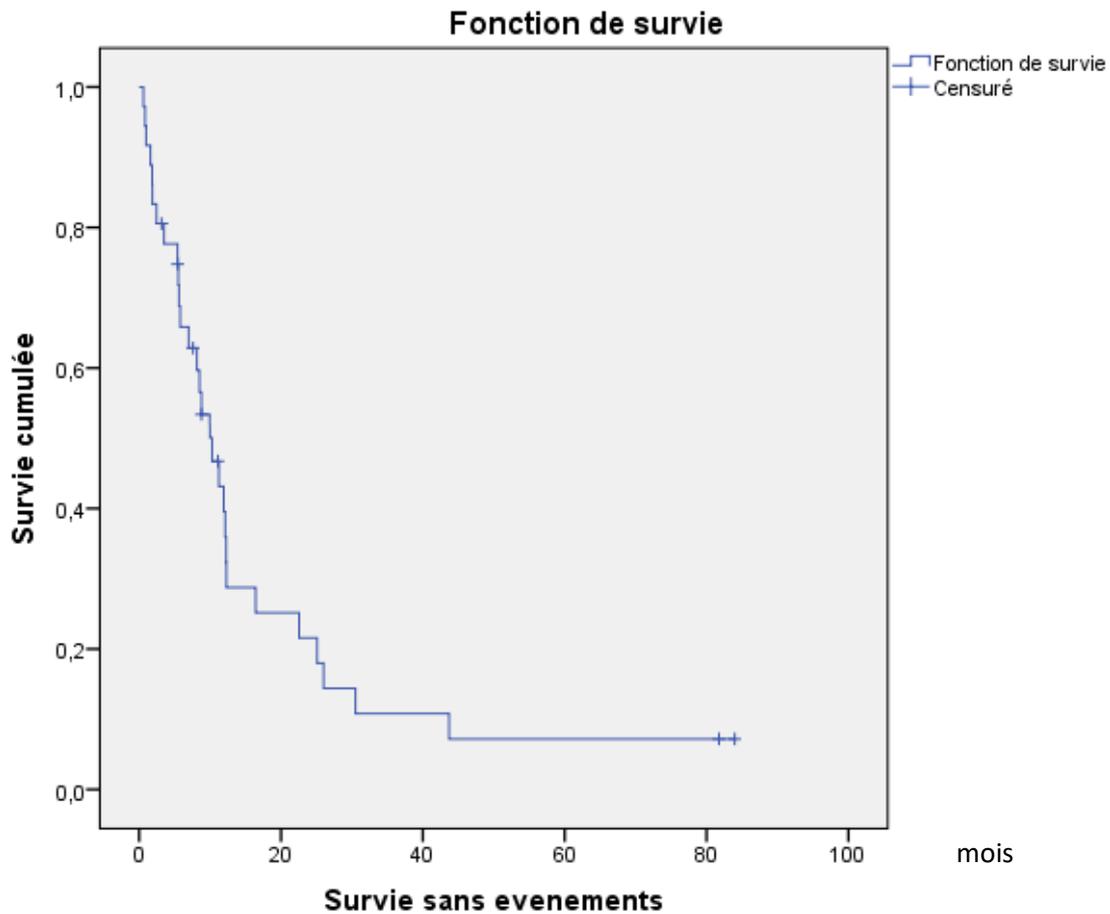


Figure n° 8 : La survie sans évènements

La médiane de la SSE est de 10 mois.

La survie sans événements à 12 mois, 24 mois et 36 mois est de 35.9%, 21.6% et 10.8%.

Pour déterminer les facteurs prédictifs sur la SG et la SSE, nous avons analysé en uni varié les facteurs suivants : l'âge, taux de GB, la MRD1 par cytogénétique, la MRD2, l'allogreffe de CSH, type de greffe.

VIII.2 Survie globale et survie sans événements en fonction de l'âge (figure n° 9,10, 11 et 12)

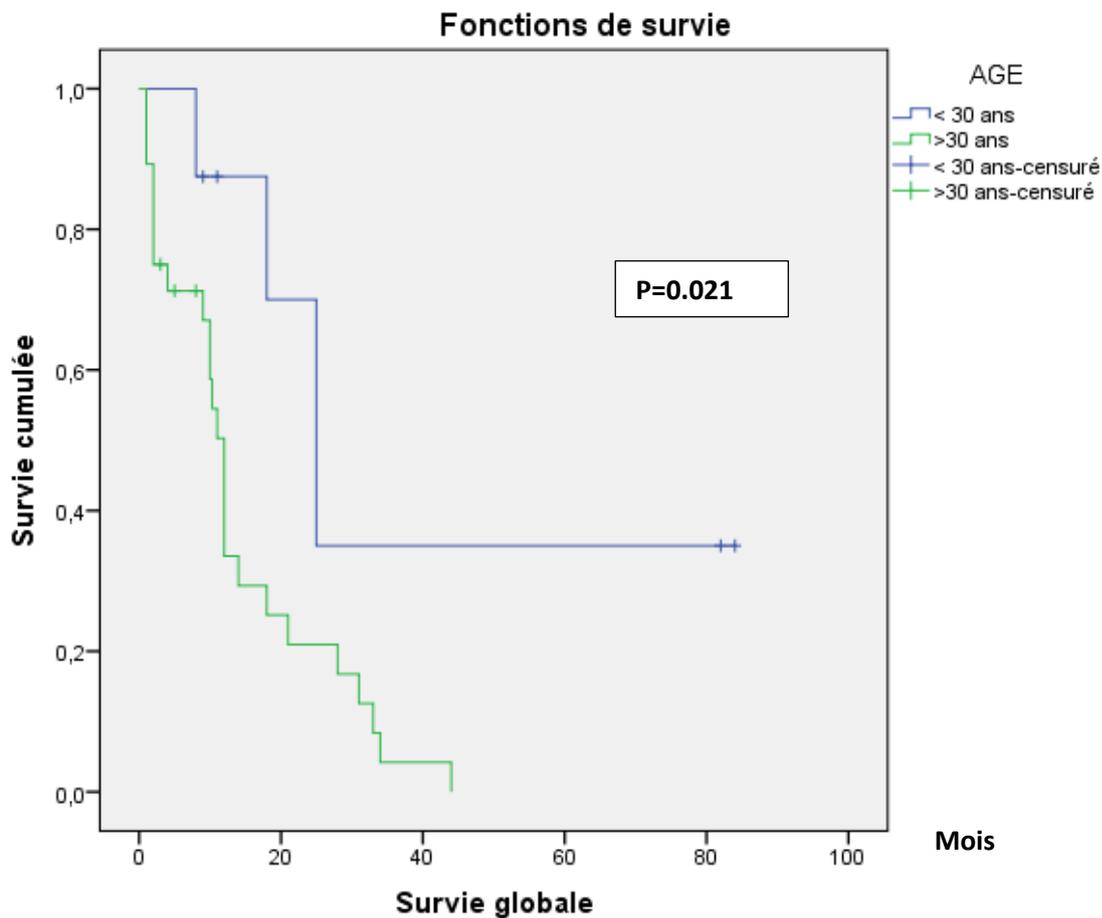


Figure n° 9 : Survie globale en fonction des tranches d'âges 1

La médiane de survie globale des pts âgés de moins de 30 ans est de 25 mois vs 12 mois chez les pts âgés de plus de 30 ans.

La survie à 12 mois, 24 mois, 36 mois chez les pts de moins de 30 ans est de 87.5%, 70%, 35% en plateau vs 33.5%, 21%, 4.2%. (p= 0.021)

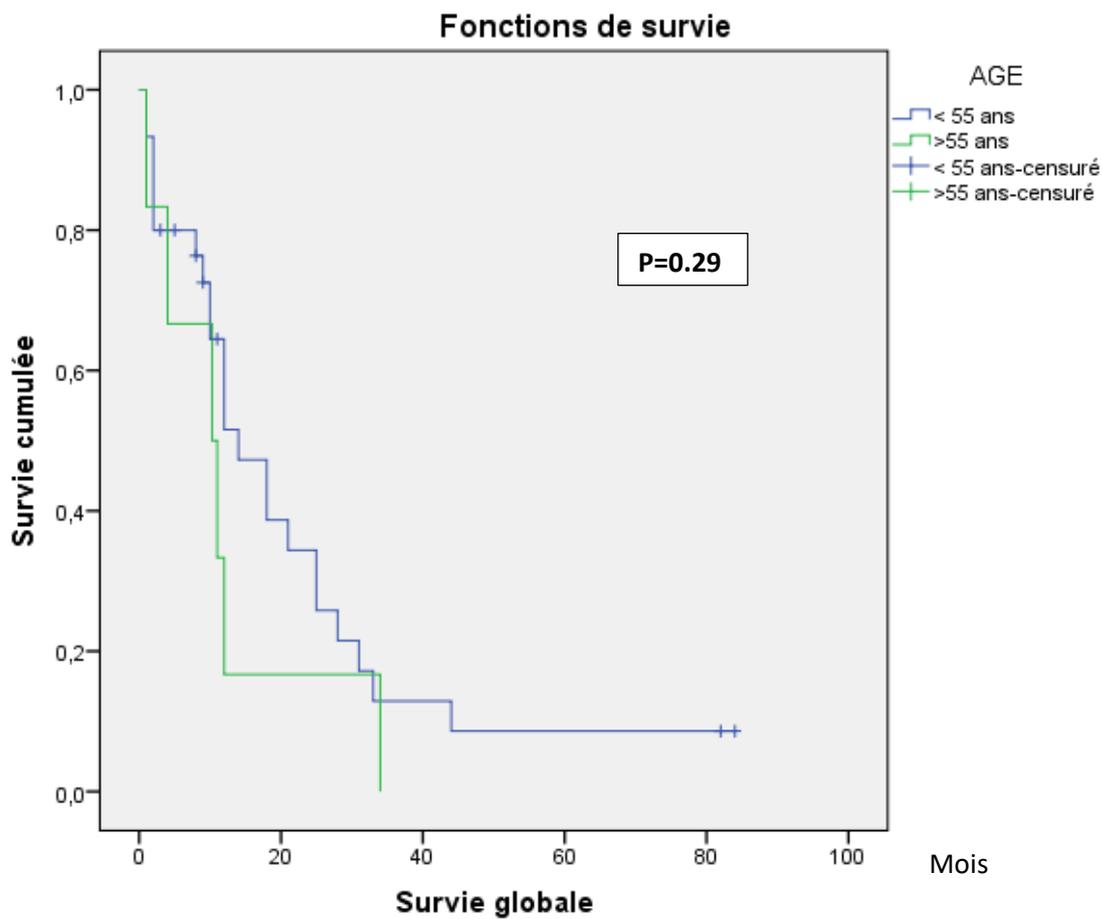


Figure n° 10 : Survie globale en fonction des tranches d'âges 2

La médiane de survie globale des pts âgés de moins de 55 ans est 14 mois vs 10.3 mois chez les pts âgés de plus de 55 ans.

La survie à 12 mois, 24 mois, 36 mois chez les pts âgés de moins de 55 ans est 51.6%, 34.4%, 12.9% respectivement vs 16.7%, 16,7 et 16,7 (p=0.29).

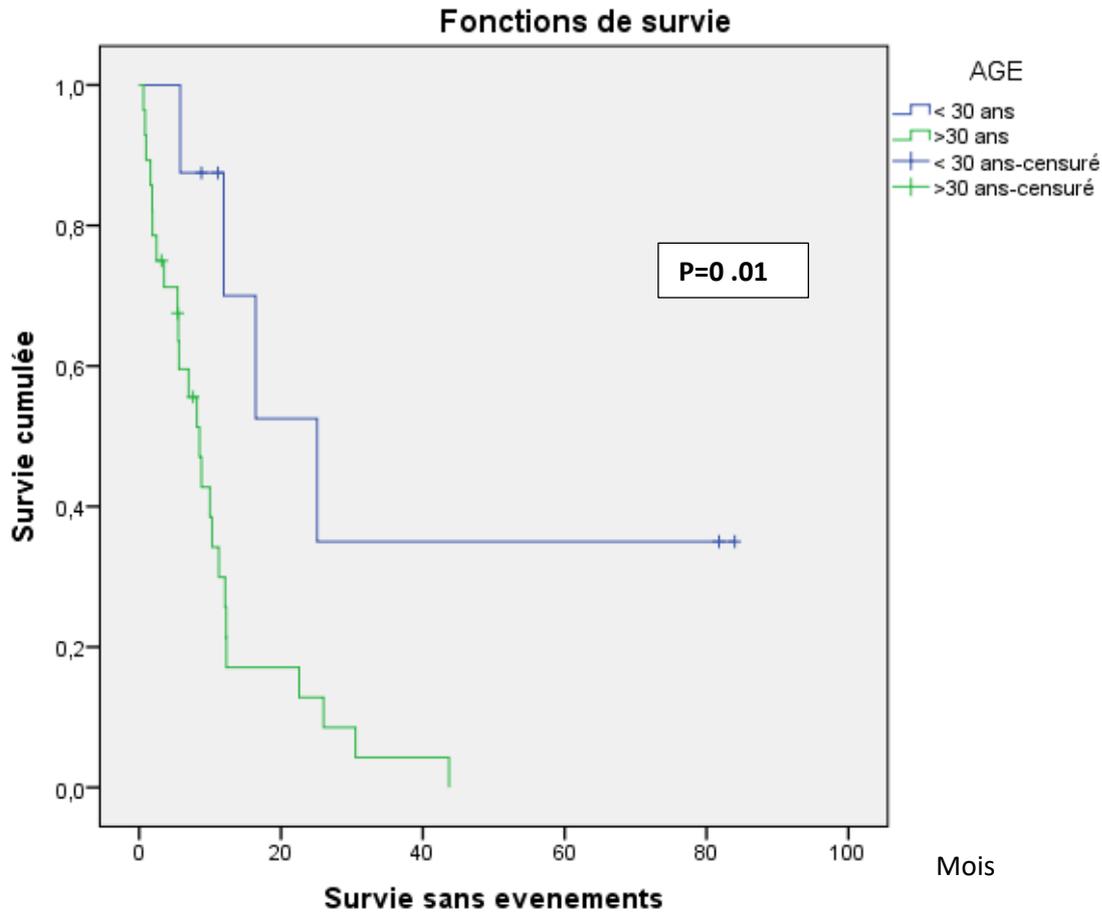


Figure n ° 11 : Survie sans évènements en fonction des tranches d'âges 1

La médiane de SSE des pts âgés de moins de 30 ans est de 24 mois vs 9 mois chez les pts âgés de plus de 30 ans.

La SSE à 12 mois, 24 mois et 36 mois chez les patients âgés de moins de 30 ans est de 70%, 52.5% et 35% vs 25.7%, 12.8% et 4.2 % chez les patients âgés de plus de 30 ans. (p= 0.01)

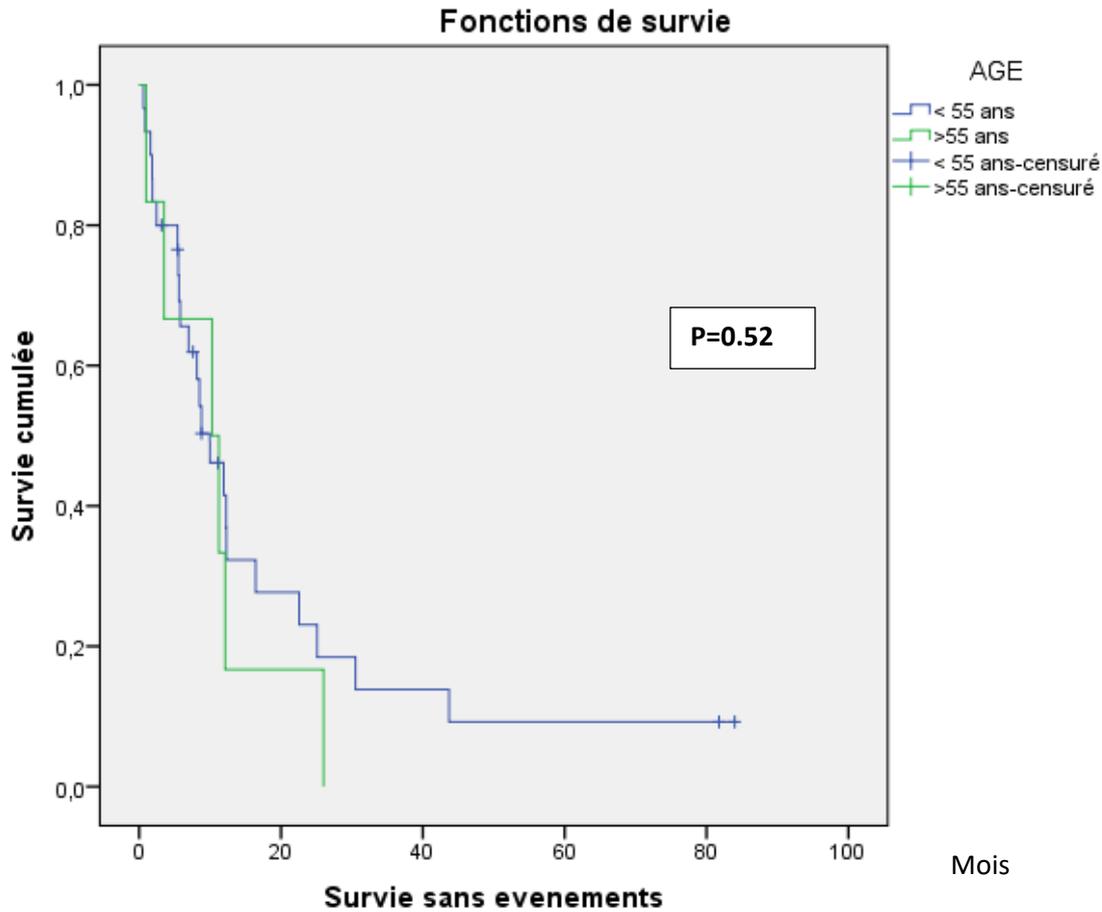


Figure n° 12 : La SSE en fonction des tranches d'âge 2

La médiane de SSE chez les pts âgés de moins de 55 ans est de 9.9 mois vs 10.3 mois chez les pts âgés de plus de 55 ans.

La SSE chez les pts âgés de moins de 55 ans à 12 mois, 24 mois, 36 mois est de 42%, 23.1%, 12,9% respectivement vs 16.7% et 16,7%. (p= 0.52)

VIII.3 La survie globale et survie sans évènements en fonction du taux de GB (Figure 13 et 14)

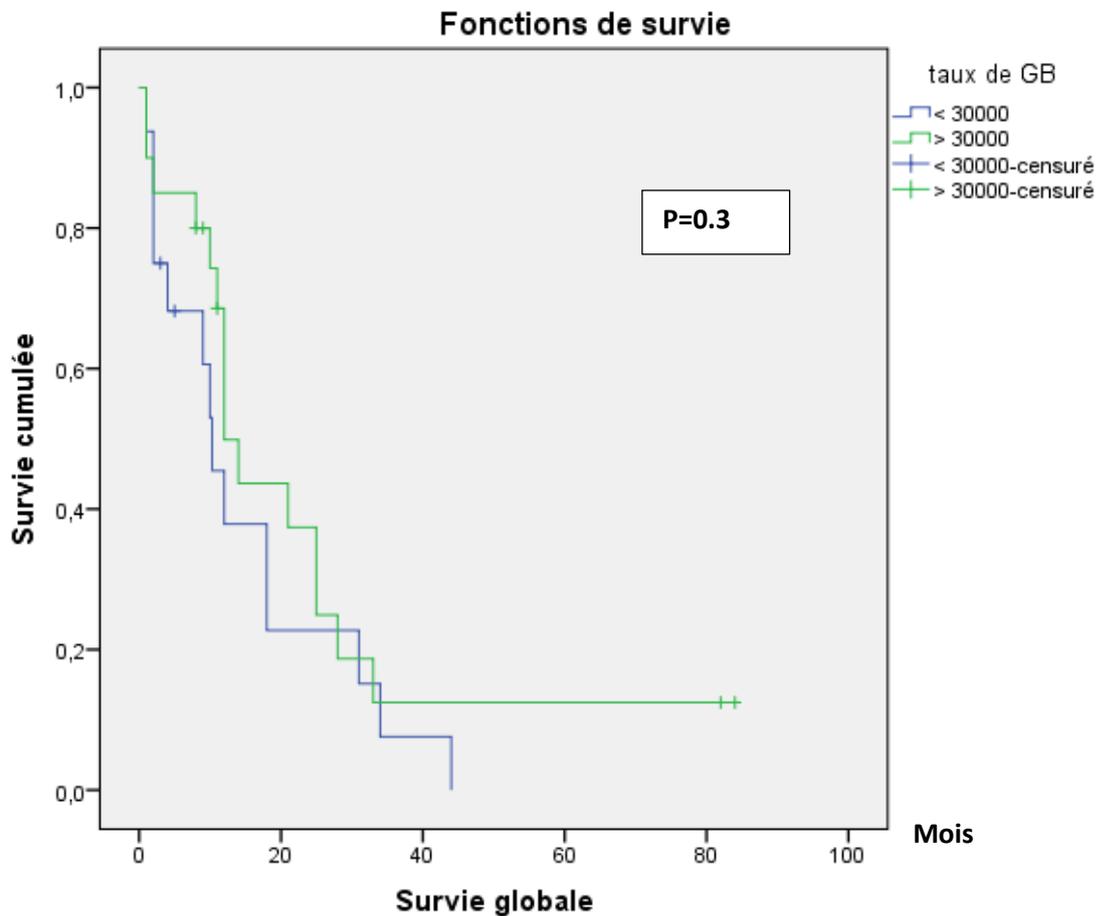


Figure n° 13 : La survie globale en fonction du taux de GB

La médiane de survie globale chez les patients avec un taux de GB $< 30000/\text{mm}^3$ est de 10 mois vs 12 mois chez les patients avec un taux de GB $> 30000/\text{mm}^3$.

La SG à 12 mois, 24 mois et 36 mois est de 45 %, 37,9% et 7.6% chez les patients avec un taux de GB $< 30000/\text{mm}^3$ vs 49.9%, 37.4%, 12.5% chez les patients avec un taux de GB $> 30000/\text{mm}^3$. (P= 0.3)

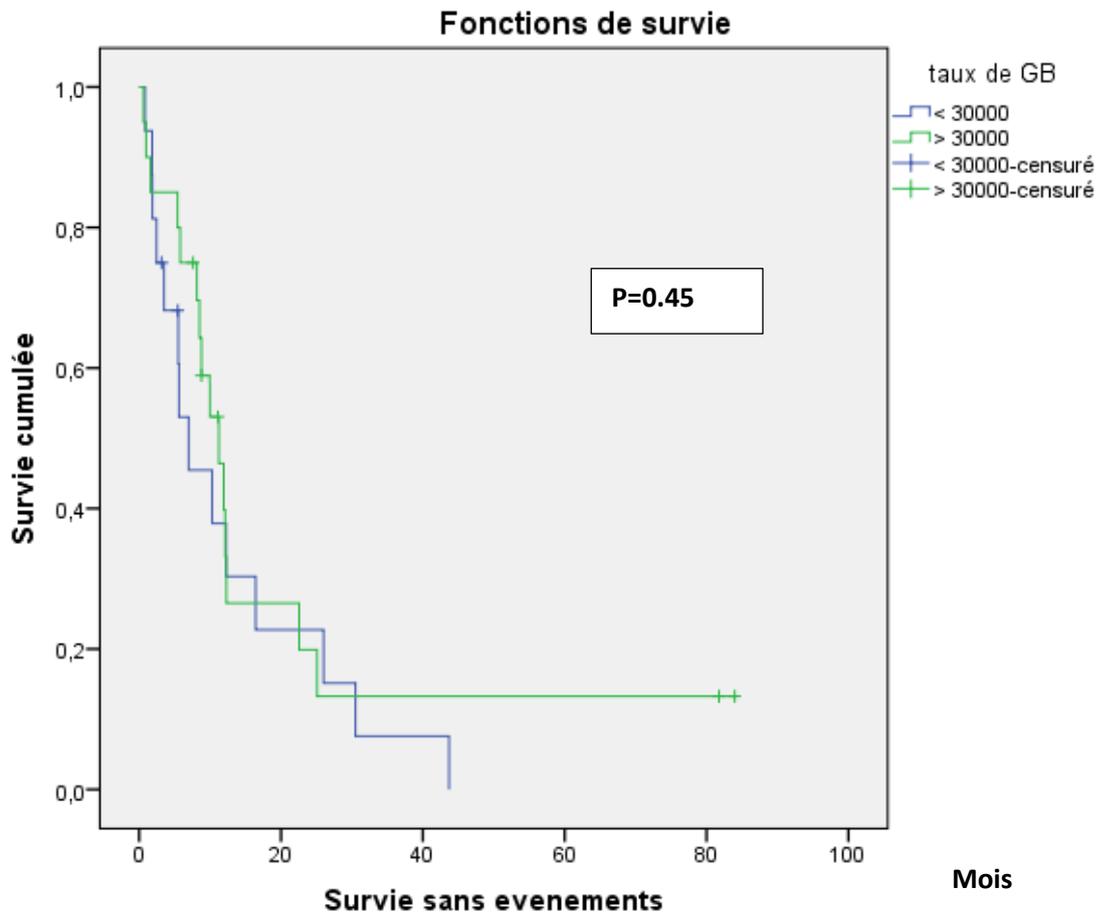


Figure n° 14 : la SSE en fonction du taux de GB

La médiane de SSE chez les patients avec un taux de GB < 30000/mm³ est de 7 mois vs 11 mois chez les patients avec un taux de GB > 30000/ mm³.

La SSE à 12 mois, 24 mois et 36 mois est de 37 %, 22.7% et 7.6% chez les patients avec un taux de GB < 30000/mm³ vs 39,8%, 20 % et 12,5 % chez les patients avec un taux de GB > 30000/mm³. (p=0.45)

VIII.4 Survie globale et survie sans événements en fonction de la réponse Cytogénétique (MRD1) (figure n° 15 et 16))

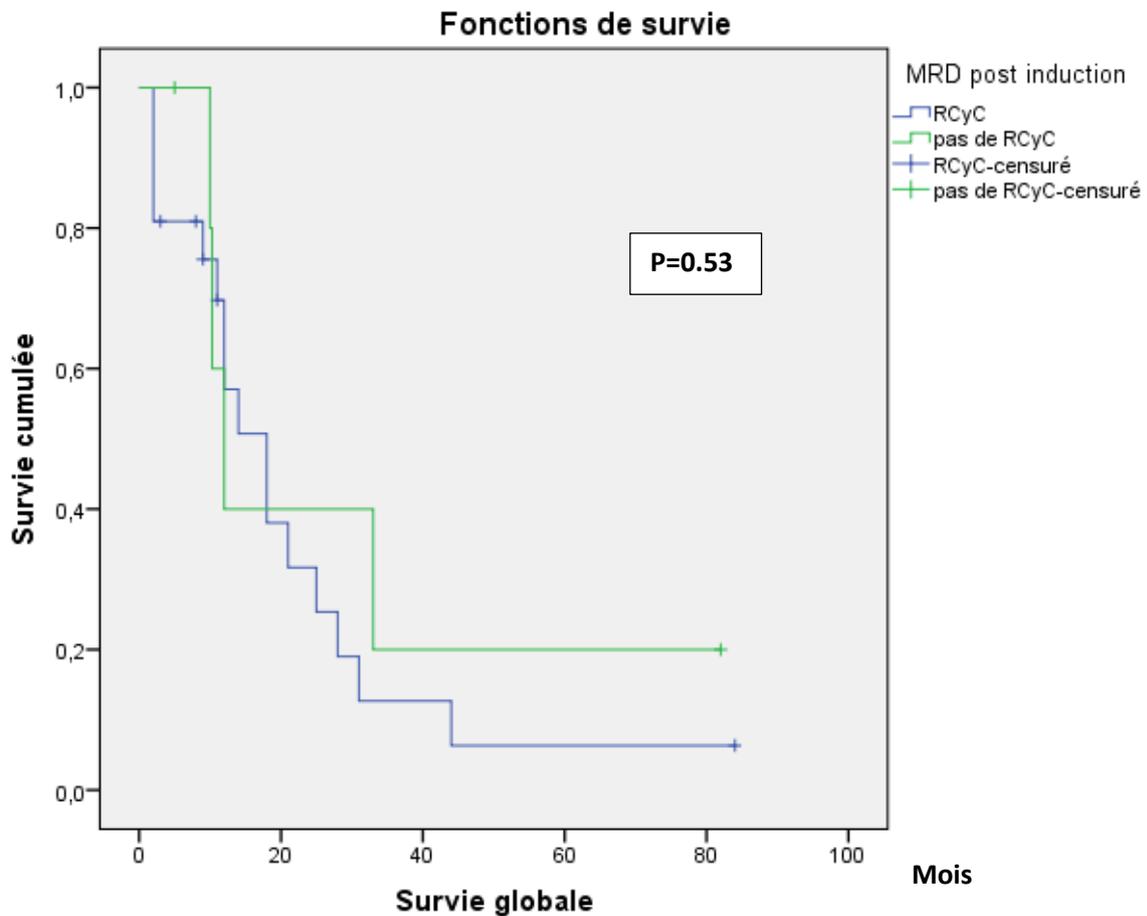


Figure n° 15 : La survie globale en fonction de la MRD1

La médiane de SG chez les patients MRD1 négative est de 18 mois vs 12 mois pour les pts MRD1 positive

La SG à 12 mois, 24 mois et 36 mois des patients en RCyC est de 57.1 %, 31.7% et 12.7% vs 40%, 20% et 20% chez les patients qui n'ont pas obtenu une RcyC.
(p= 0.53)

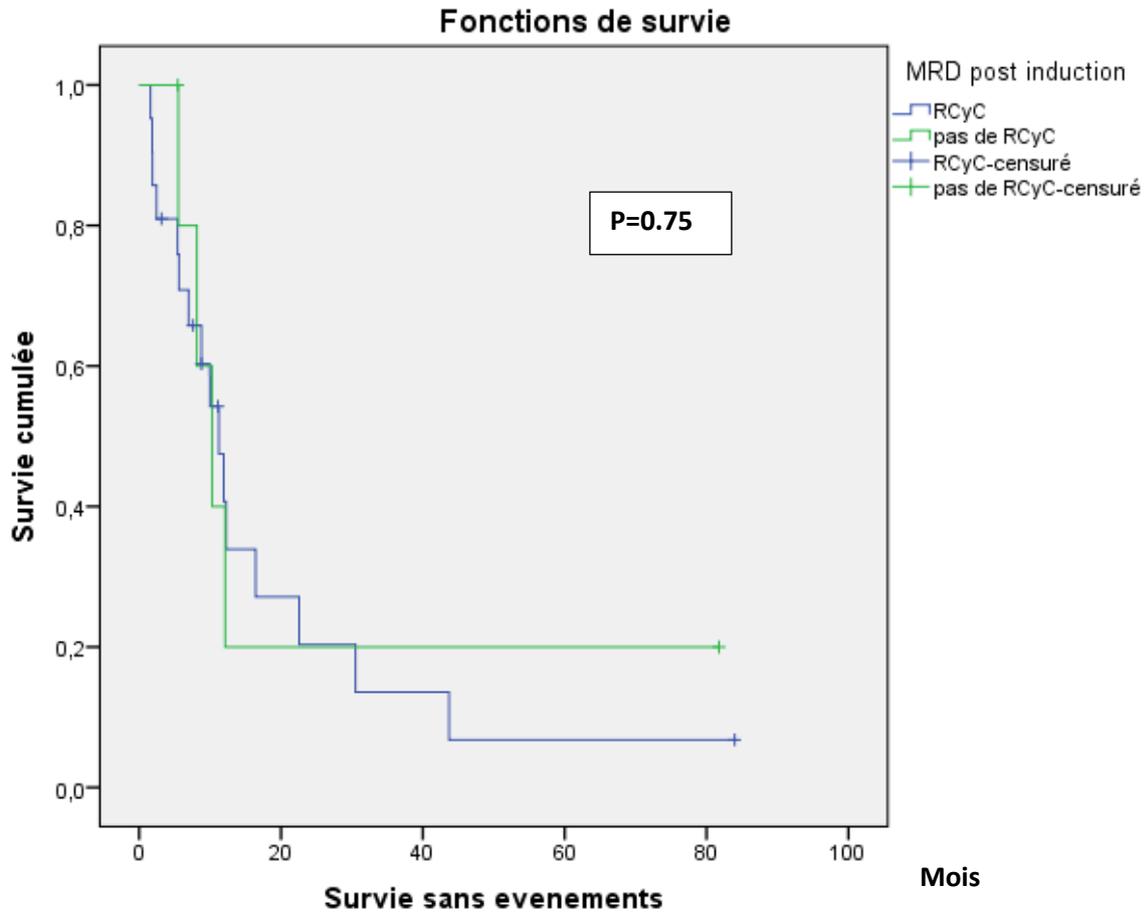


Figure n° 16 : SSE selon la réponse cytogénétique MRD1

La médiane de SSE chez les patients MRD1 négative est de 11 mois vs 10 mois pour les pts MRD1 positive

La SSE à 12 mois, 24 mois et 36 mois est de 33.9%, 20.3% et 12,7% chez les patients en MRD1 négative vs 20%, 20% et 20% chez les patients en MRD1 positive. (p=0.75)

VIII.5 Survie globale et survie sans événements en fonction de la réponse cytogénétique (MRD2) (figure n° 17 et 18)

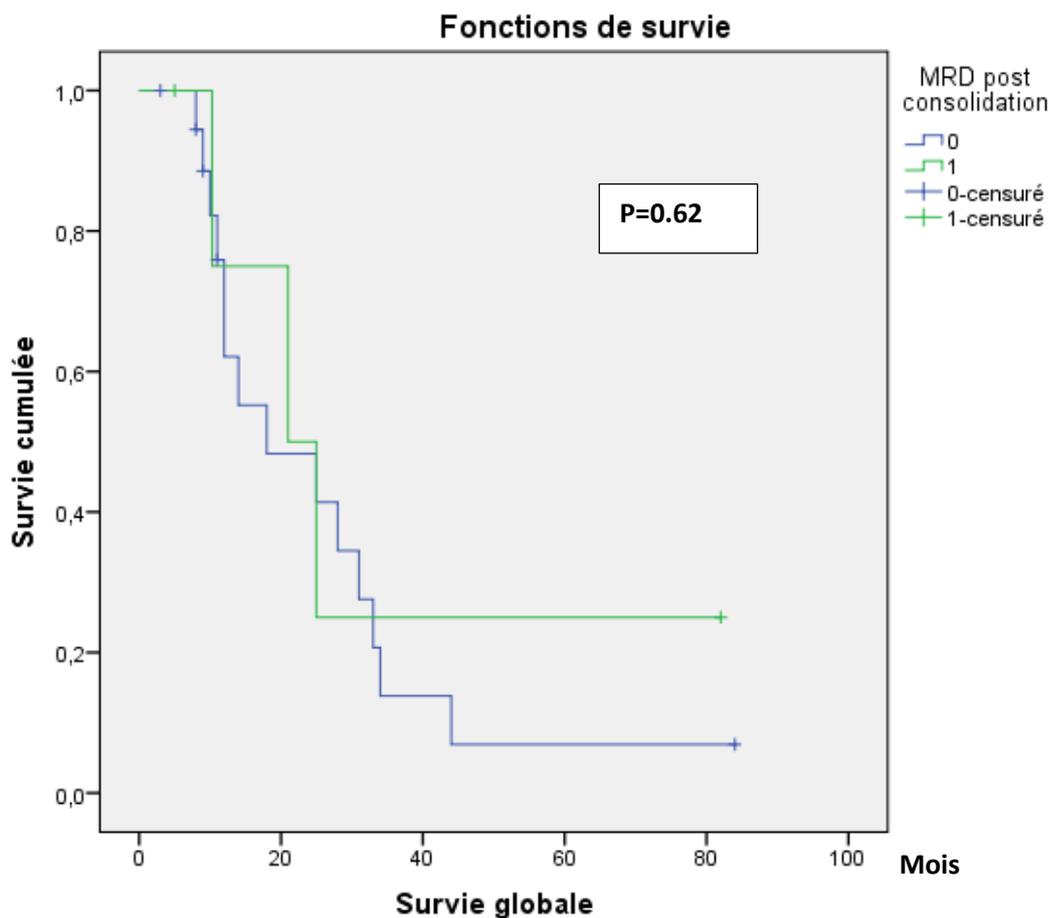


Figure n° 17 : La survie globale en fonction de la MRD2

La médiane de SG chez les patients MRD2 négative est de 18 mois vs 21 mois pour les pts MRD1 positive

La SG à 12 mois, 24 mois et 36 mois des patients en MRD2 négative est de 62.1%, 48.3% et 13.8% vs 75%, 50% et 26,7% des patients en MRD positive. (p=0.62)

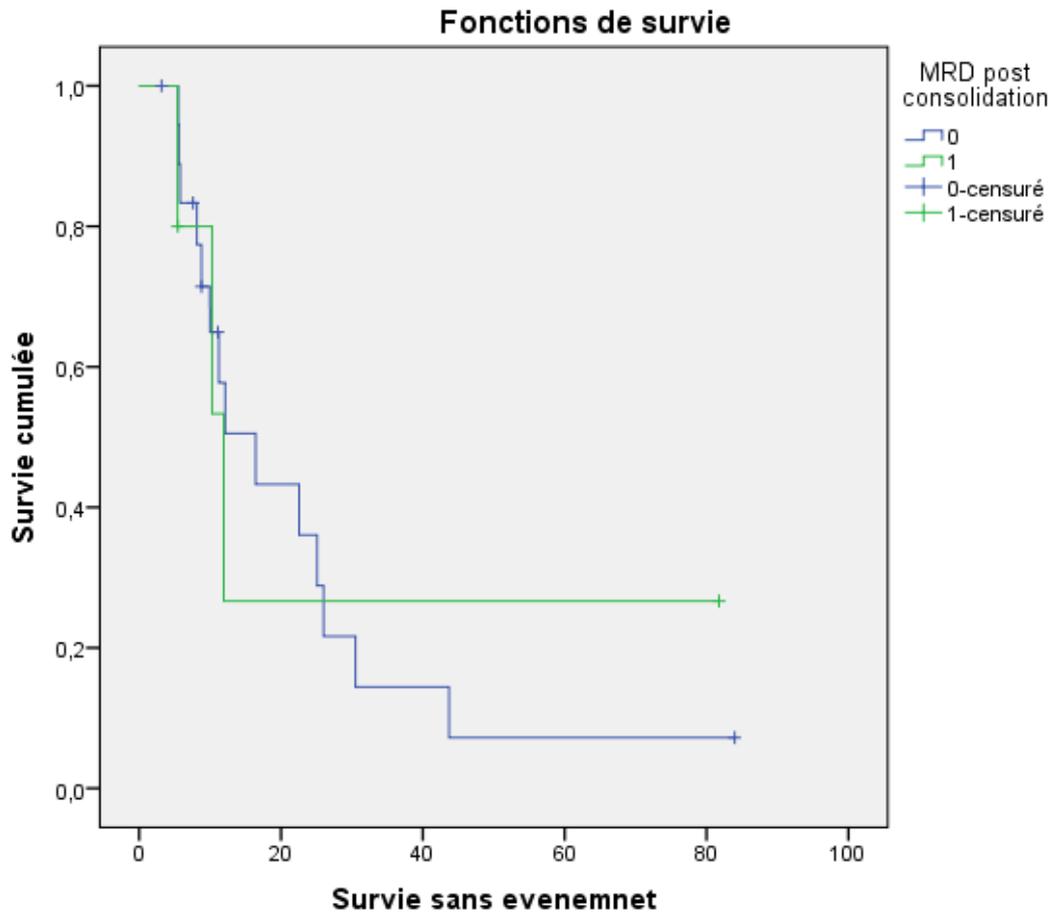


Figure n° 18 : La SSE en fonction de la MRD2

La médiane de SSE chez les patients MRD2 négative est de 16 mois vs 11 mois pour les pts MRD1 positive

La SSE à 12 mois, 24 mois et 36 mois est de 50,5 %, 36.1% et 13,8 % des patients en MRD2 négative vs 26.7% , 26,7 et 26,7 mois chez les patients en MRD2 positive. (p=0.90)

VIII.6 Survie globale et survie sans événements en fonction des pts allogreffés ou non. (Figure n° 19 et 20)

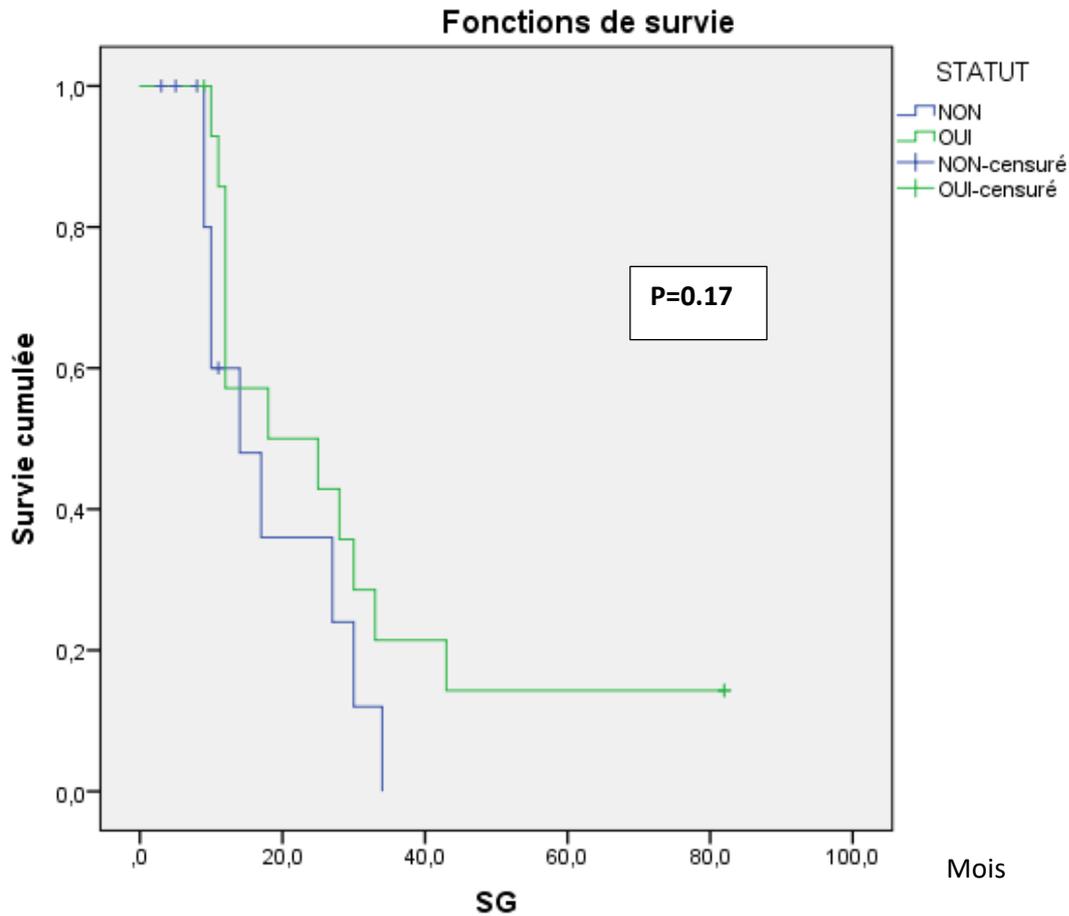


Figure n° 19 : La survie globale en fonction des pts allogreffés ou non

La médiane de SG des patients allogreffés est de 18 mois vs 14 mois pour les pts non greffés.

La SG à 12 mois, 24 mois et 36 mois est de 85,7%, 50% et 21,5 % chez les patients greffés vs 60.6%, 36% des patients non greffés. (p= 0.17)

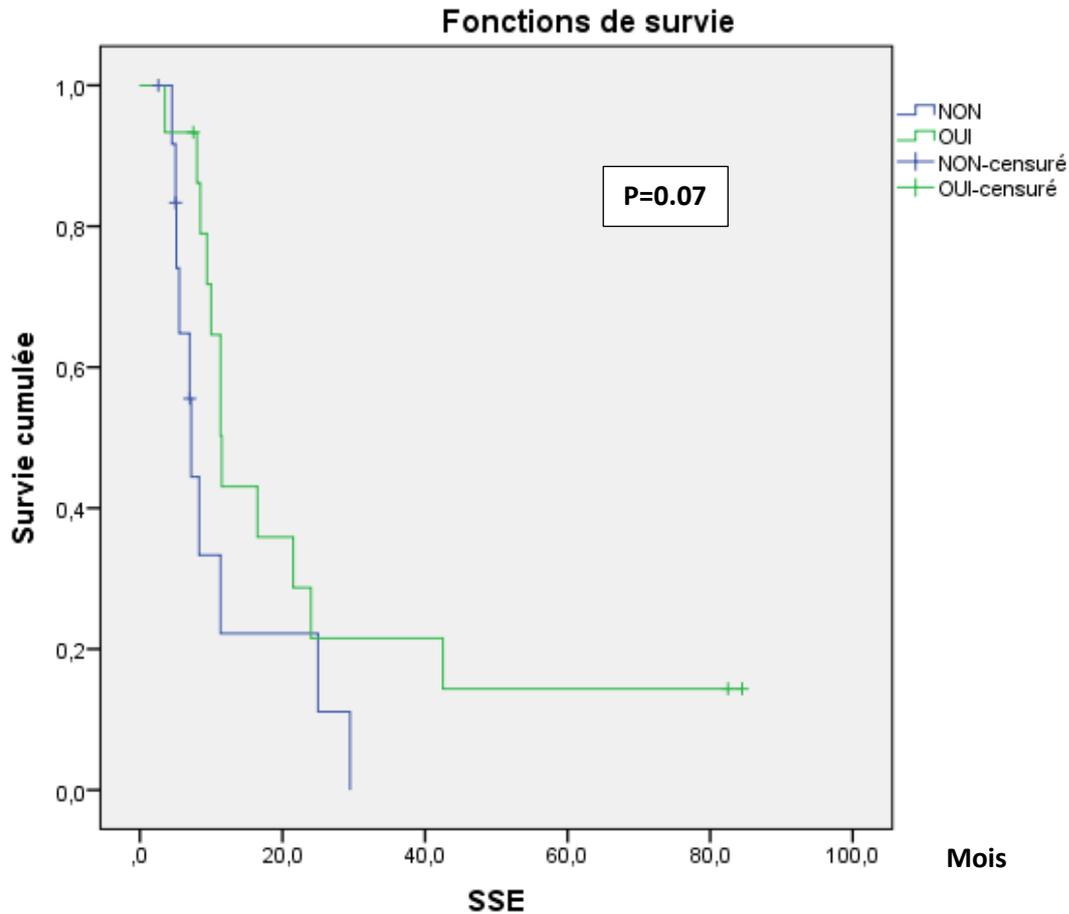


Figure n° 20 : SSE en fonction des pts allogreffés ou non

La médiane de SSE des patients allogreffés est de 11,5 mois vs 7,2 mois pour les pts non greffés.

La SSE à 12 mois, 24 mois et 36 mois des patients greffés est de 64 %, 28.7% et 21.5% vs 21,7 et 12 % pour les patients non greffés. (p=0.07)

VIII.7 Survie globale et survie sans évènements des pts greffés en fonction de l'âge (figure n° 21 et 22)

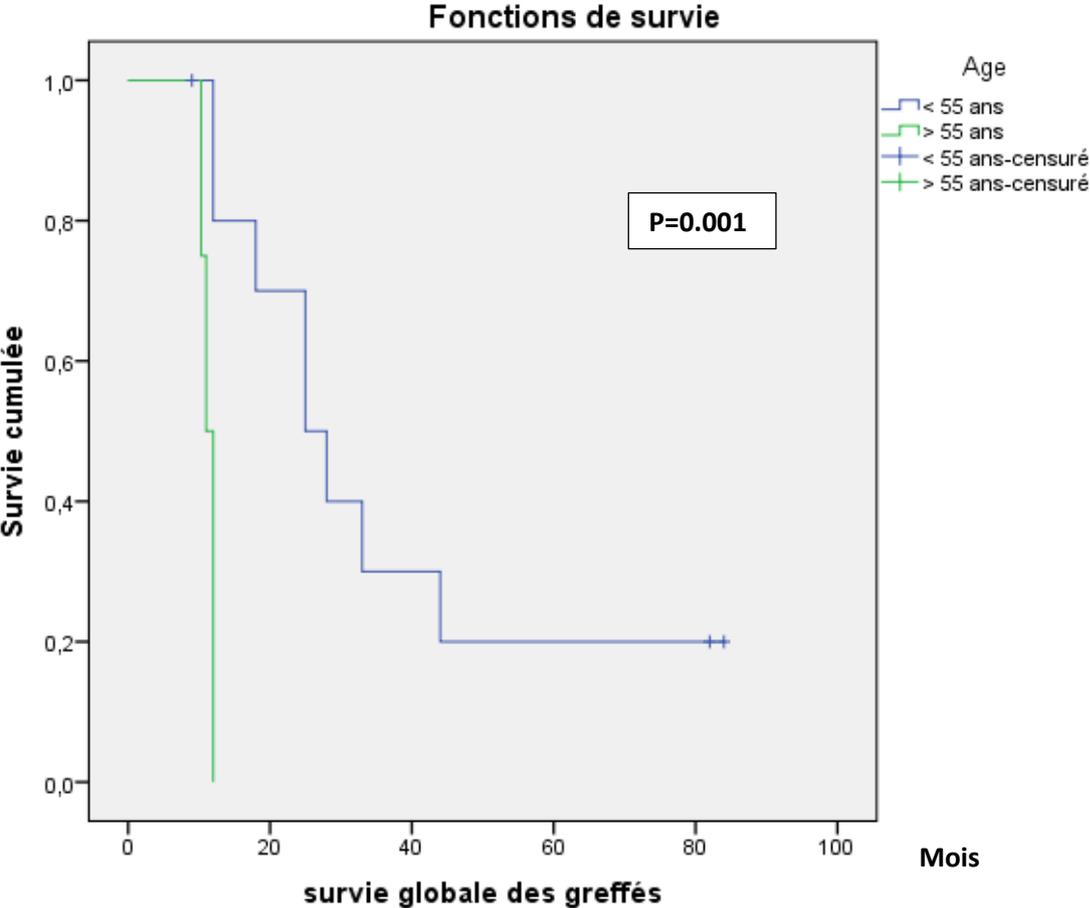


Figure n° 21 : Survie globale des pts greffés en fonction de l'âge

La médiane de survie chez les pts greffés âgés de moins de 55 ans est de 25 mois vs 11,2 mois chez les pts âgés de plus de 55 ans (p= 0.01)

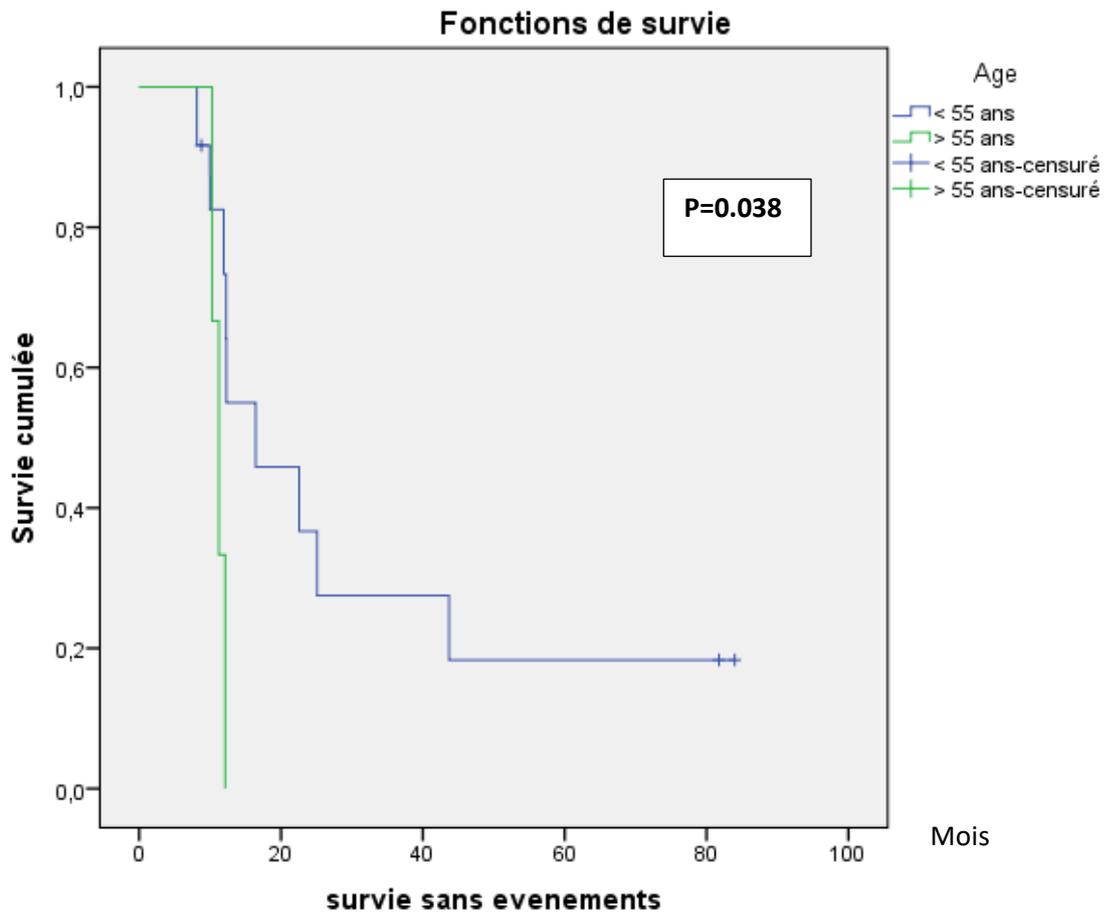


Figure n° 22 : SSE des pts greffés en fonction de l'âge

La médiane de SSE chez les pts âgés de moins de 55 ans greffés est de 16.4 mois vs 11.2 mois chez les pts âgés de plus de 55 ans. (p= 0.038)

**VIII.8 Survie globale et survie sans événements en fonction du type de greffe
(Figure n° 23 et 24)**

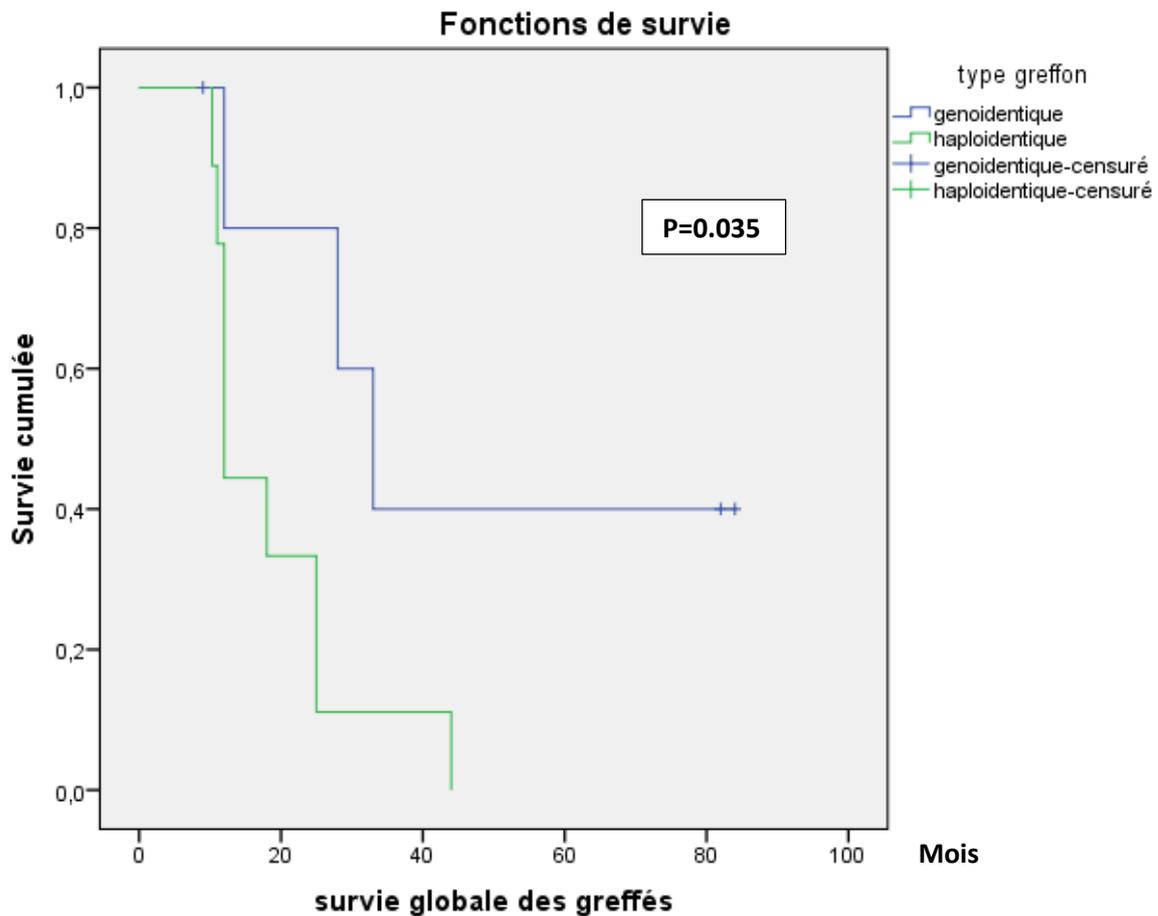


Figure n° 23 : Survie globale en fonction du type de greffe

La médiane de SG chez les pts greffés en Geno identique est de 33 mois vs 12 mois chez les pts greffés en haplo identique.

La SG à 12 mois, 24 mois et 36 mois est de 80%, 80% et de 40% chez les patients greffés à partir d'un donneur Geno identique vs 77 %, 33.3 et 11,1% chez les patients ayant bénéficié d'une greffe haplo identique. (0.035)

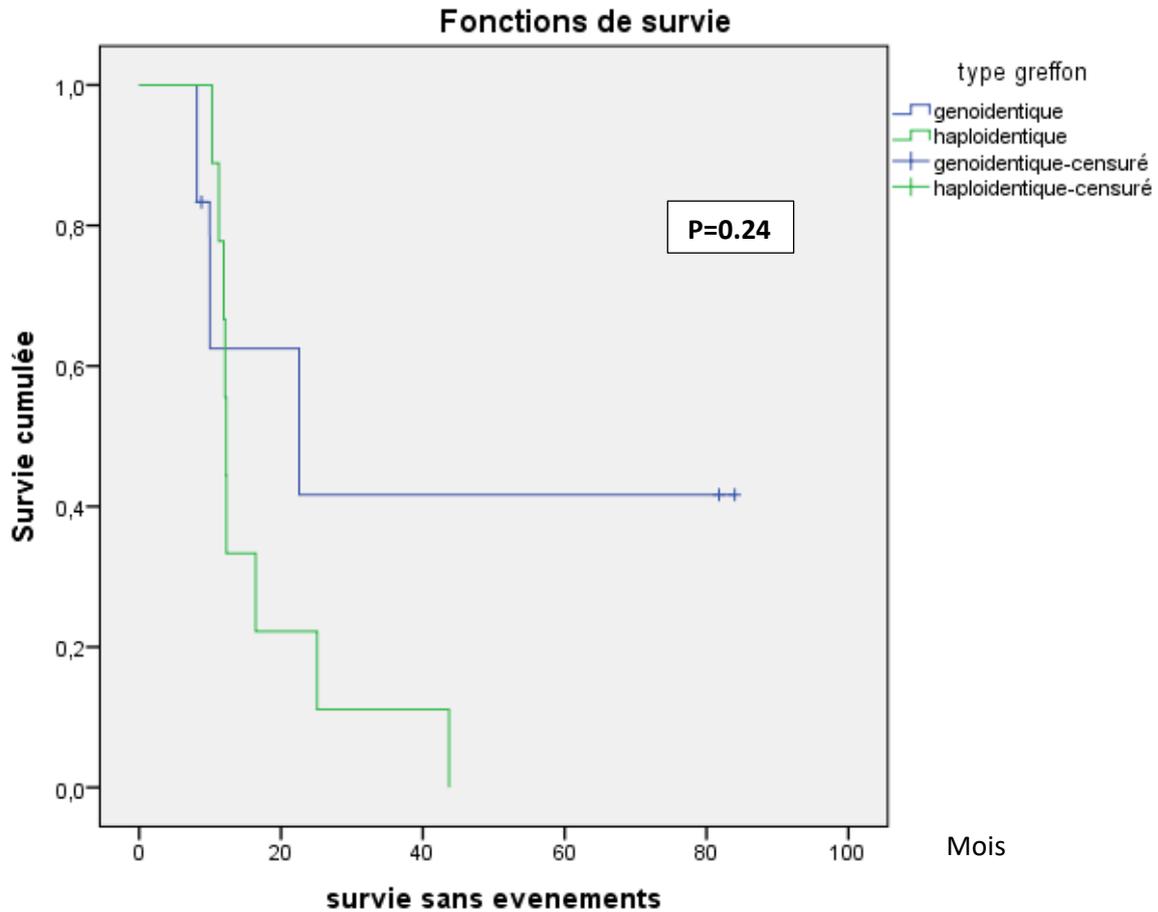


Figure n ° 24 : Survie sans évènements en fonction du type de greffe

La médiane de SSE chez les pts greffés en Geno identique est de 22 mois vs 12 mois chez les pts greffés en haplo identique.

La SSE à 12 mois, 24 mois et 36 mois des patients greffés en géno-identique est de 62.5%, 40% et 40% vs 33.3%, 22.2% et 11.1% des patients ayant bénéficié d'une allogreffe haplo-identique. (p=0.24).

DISCUSSION

IX. Discussion

Notre étude prévoyait un recrutement de 30 patients LAL Bcr-Abl positif ; s'agissant d'une maladie orpheline, cet objectif a été totalement atteint puisque notre population d'étude a atteint 36 cas et ce, malgré le niveau de recrutement (1 pt) et l'absence de recrutement (0 pt) pour les années 2020 et 2021 respectivement.

Notre étude portait sur l'application du protocole thérapeutique GRAAPH dans les LAL Bcr-Abl positif de l'adulte et avait comme objectif principal d'évaluer la rémission hématologique complète, la rémission cytogénétique complète et la rémission moléculaire. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la Survie sans évènements, la survie globale.

Place de la LAL Ph+ au sein des LAL

L'estimation de la proportion de LAL Ph+ dans un bassin de population de près de 10 millions d'habitants (centre –ouest Algérien) a été faite sur une cohorte homogène de 166 patients adultes ayant présenté une LAL durant la période d'étude (2016-2022) diagnostiqués au niveau du service Hématologie EHS ELCC Blida. Ces pts ont tous bénéficié d'une recherche de la fusion Bcr-Abl.

Cette étude a retrouvé une proportion de 15.7% de LAL Ph positif et montre aussi que cette proportion augmente considérablement avec l'âge passant respectivement de 5,4% avant 40 ans à 36,4% après 40 ans. Cette étude épidémiologique est estimative et non conventionnelle, son mérite est d'être la seule réalisée en Algérie.

Application du Protocole GRAAPH 2015

Données épidémiologiques

- Dans notre étude, durant la période de recrutement, le nombre de patients recrutés par an est en moyenne de 5, avec des extrêmes de 9 en 2018 et 2 et 0 en 2020 et 2021.

Le faible recrutement et l'absence de recrutement des patients LAL Ph+ durant respectivement l'année 2020 et l'année 2021 sont liés très probablement à la pandémie Covid 19 responsable d'une grande létalité dans cette hémopathie.

En effet si on compare les 17 et 18 malades LAL Ph- qui ont été recrutés en 2020 et 2021 vs 2 et 0 LAL Ph+ pour les mêmes périodes, la raison soulevée est la pandémie Covid-19. Cela expliquerait très probablement que les patients potentiels LAL Ph+ seraient décédés avant leur arrivée dans les services spécialisés, soit par infection Covid ou par manque d'un traitement symptomatique adéquat au niveau des hôpitaux car la plupart des services ont été chargés de la prise en charge des patients Covid. **(92)**. La deuxième raison tient au fait qu'un nouveau service d'Hématologie a démarré son activité en 2017 au CHU Blida, réduisant par-là la pression qui s'exerçait sur notre service (EHS CAC) depuis sa création en 1986.

- Dans notre étude, l'âge moyen de la population LAL Ph+ est de 46,7 ans vs 33,4 ans pour la population LAL Ph négatif, recrutée durant la même période. Les LAL Ph+ affectent une population plus âgée que celle des LAL Ph négatif **(189)** ($p=0,0006$). Ce qui est confirmé par plusieurs études internationales **(4, 5, 8)**.
- La répartition selon le sexe des pts (sex ratio = 1) de notre étude rejoint celle des autres études de la littérature **(98, 115, 122, 124)**

La majorité des patients atteints de LAL Ph+ provient des wilayates du centre ouest.

Les caractéristiques cliniques

- Une petite partie de patients a présenté des comorbidités classiques, HTA et diabète qui ne sont pas propres aux LAL.
- Des antécédents familiaux de néoplasies ont été notés chez 19.4% des pts et ont concerné le sein, le foie, le poumon, le colon. Il n'a pas été relevé d'antécédents d'hémopathies malignes.
- Les circonstances de découverte sont liées à un syndrome d'insuffisance sanguine et ont été dominées par le syndrome anémique dans près de la moitié des cas.
- Lorsque le délai diagnostique était supérieur à 1 mois l'influence sur la survie est statistiquement significative ($p=0.0027$).

- Dans notre série 72.2% des patients avaient un ECOG entre 0 et 1, ce qui rejoint les résultats publiés par les autres séries : GRAPPH 2005 : 83.7% **(115)** et PETHEMA ALL-ph08 : 75.8% **(128)**.

- Le syndrome tumoral périphérique

Dans les essais cliniques le syndrome tumoral n'a pas été analysé comme facteur prédictif de réponse thérapeutique.

Le syndrome tumoral périphérique était présent chez 55.5% de nos patients, à type d'adénopathies périphériques chez 21 pts (58.3%) et de splénomégalie dans 20 cas (55.5%) des cas et 11 pts (30,5%) ont présenté des adénopathies périphériques associées à une splénomégalie

Le syndrome tumoral n'est pas associé à un mauvais pronostic ($p = 0.73$).

Globalement, Il n'existe pas de différence significative en ce qui concerne la présence ou l'absence d'un syndrome tumoral pour la survie globale.

- Il n'existe pas de différence significative en ce qui concerne la présence ou l'absence d'un syndrome hémorragique périphérique pour la survie globale

Cependant, Il existe une différence significative ($p=0.017$) pour la survie globale en défaveur des patients ayant présenté des hémorragies rétinienne.

- Il n'existe pas de différence significative en ce qui concerne la présence ou l'absence de syndrome infectieux et la survie globale, probablement en raison d'une prise en charge adéquate du syndrome infectieux en cause.

- Dans notre série, aucune localisation neuroméningée n'a été observée au diagnostic ; elle a été noté chez 6 patients (4.4%) dans l'étude GRAAPH 2005 **(115)**, chez 7 patients (13%) dans l'essai Américain : Imatinib plus HYPER-CVAD **(99)**.

Les caractéristiques biologiques

- Dans notre série le taux médian de GB est supérieur $> 30000/\text{mm}^3$, est plus élevé que celui retrouvé dans les autres séries, ceci peut être expliqué par le retard diagnostique dans notre série (médian de 30 jours).

Cependant, cette hyperleucocytose $> 30000/\text{mm}^3$ observée chez 13 pts (46.4 %) âgés de plus de 30 ans, vs 7 pts (87.5%) âgés de moins de 30 ans ($p= 0.05$) n'est pas associée à une différence dans la survie globale ($p=0.37$).

Ainsi, dans notre série il n'y'a pas d'impact significatif du taux de GB sur la MRD1, la MRD2, la SG et la SSE.

Dans les autres essais : Daver et al (**120**) n'ont pas retrouvé de différence significative de survie médiane SG 36.8 mois vs 18 .5 mois, $p= 0.18$ alors que pour le GIMEMA LAL 0904 : l'analyse univariée a montré une corrélation négative entre le taux de GB et DFS $p= 0.03$),

- Dans notre série un taux de GB $>100000/\text{mm}^3$ été observé chez 38.8% des femmes vs 11.1% chez les hommes ($p= 0.12$), ceci pourrait expliquer le taux de décès en induction plus important chez les femmes en raison du syndrome de lyse tumorale très fréquent lorsque l'hyperleucocytose est majeure.
- Une anémie modérée ($\text{Hb} < 10 \text{ g/dl}$) a été observée chez 28 pts sans différence significative de survie par rapport à la population de pts dont l'hémoglobine était supérieure à 10 g/dl ($p=0.13$).

Une anémie sévère a été notée chez 16,6% des patients sans retentissement sur la survie globale ($p=0.72$) probablement en raison d'un programme transfusionnel convenable.

- Une thrombopénie même très sévère ($\text{plaq} < 20000 /\text{mm}^3$) n'a pas impacté la survie globale ($p=0.7$).

L'immunophénotypage

Dans notre série 94.4% des patients avaient une LALB, le CD10 était positif dans 94.4% des cas ; l'expression du CD 20 a été noté chez 13 pts (36.11%) patients ; les marqueurs aberrants myéloïdes étaient exprimés chez 19.4% (n=7) patients dont 85.7% avaient un taux de GB>30000/mm³ et 85.6% d'entre eux étaient âgés de plus de 30 ans.

Dans l'essai HYPER-CVAD il a été rapporté une expression du CD20 chez 28% des pts et les marqueurs aberrants : le CD13 dans 52% des cas et le CD 33 dans 62%. Dans notre série l'expression des marqueurs myéloïdes étaient associées à un taux de RCyC en post induction plus faible : 66.6 % vs % 81 % chez les patients qui ne les expriment pas sans différence significative (p=0.58).

Cytogénétique

Dans notre cohorte le diagnostic d'une leucémie aigüe lymphoblastique à chromosome Philadelphie positif a été confirmé par l'analyse cytogénétique par FISH chez 100% des patients testés (35 pts) ; chez un seul patient le diagnostic a été fait par biologie moléculaire.

Parmi les anomalies additionnelles cytogénétiques identifiées par FISH nous avons noté le double Ph chez 31.4% des patients.

Toutes les études se sont intéressées à la recherche d'anomalies additionnelles, afin de rechercher leur impact sur la SG et la SSE.

Dans l'essai GRAAPH 2005, 31.8% (n=43) des patients ont présenté des anomalies additionnelles, 64.7% dans l'essai JALS ALL208, 65% dans l'essai HYPER-CVAD.

Dans l'essai GRAAPH 2005, en analyse univariée, il a été prouvé que la présence d'anomalies additionnelles n'a pas d'impact sur la SG et la SSE.

Dans notre série, pas d'impact de la présence du double Ph sur la MRD1 (p=1), MRD2 (p=0.28), SG (p=0.51), SSE (p=0.38).

Dans notre cohorte par défaut de biologie moléculaire, la cytogénétique nous a permis de réaliser l'évaluation du traitement en post cure (MRD1 et MRD2) ainsi que le monitoring de la MRD à long terme afin d'identifier précocement les rechutes et adapter notre stratégie thérapeutique.

Biologie moléculaire

- L'identification du transcrite Bcr Abl par biologie moléculaire (RT-PCR) est indispensable pour le diagnostic des LAL Ph positif, en réalisant l'étude qualitative et quantitative, et elle a un intérêt thérapeutique dans l'évaluation du traitement et dans le suivi de la MRD.

Dans notre cohorte la recherche du transcrite Bcr Abl a été réalisée chez 18 patients seulement, par gèneXpert : 11 patients et par RT-PCR : 14 patients (dont les 7 négatifs pour le M bcr par GeneXpert) .On a noté la présence des deux types du transcrite Bcr Abl : un M Bcr Abl majoritaire et m Bcr Abl faible chez 1 patient, m Bcr Abl majoritaire et M Bcr Abl faible chez 1 patient. Dans l'essai JALSG ALL208, la présence des deux types de transcrite Bcr Abl a été noté chez 3 patients (4.4%), dans l'essai GRAAPH 2005 : 3 patients (2.2%) du groupe B, aucun patient dans le groupe A du GRAAPH 2005, l'essai HYPER-CVAD et PIPHEMA ALL-ph08 vs 2/8 testés dans notre série.

Bilan d'extension

Hormis la localisation neuroméningée qui n'a pas été notée au diagnostic dans notre étude, aucune particularité ne distingue les LAL Ph+ de notre série par rapport à ce qui est décrit dans la littérature.

Bilan biochimique

- Le taux de LDH > 400 u/l a été observé chez 81.1% ce qui confirme la forte masse tumorale chez la majorité de nos patients, 30.5% avaient une hyper uricémie et 13.8% avaient une perturbation de la fonction rénale.
- Aucun patient n'a nécessité une dialyse au diagnostic.

Hémostase

Un seul patient avait présenté une CIVD au diagnostic.

Au diagnostic, 36.11% des patients avaient présenté une hémorragie rétinienne avec un impact sur la SG (p=0.017).

Evaluation du traitement

Evaluation hématologique à l'induction (Tableau LIX)

	RC	Echec	Décès précoces
Notre étude	28/31 (90.3%)	0	8/36 (25%)
GRAAPH 2005	133 (98.5%)	Après C1, C2 :1	1 (0.7)
GIMEMA ALL 0904	47 (96%)	2	0
PETHEMA ALL ph-08	29 (100%)	0	0
JALSG ALL 208	65 (95.6%)	0	3 (4.4%)
HYPER-CVAD (Daver et al)	42 (93%)	2 (4.4%)	1 (2.2%)
Apostolidou E et al	23 (88%)		

Tableau LIX : Tableau comparatif en fonction de la réponse hématologique à l'induction

- Le taux de RC est de 90.3 % (post C1 et C2) dans notre série est inférieure à celui des autres essais européens et américains, ceci pourrait être expliqué par le taux élevé de décès précoces (25%). Mais il rejoint celui de l'étude de Apostolidou et al (88%).

On n'a pas eu d'échec à l'induction, de ce fait la recherche de facteurs prédictifs sur la RHC n'a pas été réalisée, son intérêt est surtout pour la réponse moléculaire, c'est ce qui a été prouvé par les études internationales.

Évaluation Cytogénétique MRD1 et MRD2 (Tableau LX)

Dans notre étude on s'est basé sur l'évaluation cytogénétique par défaut du plateau technique de biologie moléculaire. Les patients M-Bcr ont été évalués par PCR automatisée 'GeneXpert

Parmi les études qui ont évalué la réponse cytogénétique, l'essai American du centre M D Anderson : HYPER-CVAD (Daver N et al) a été réalisé chez 42 pts en RHC , nous avons comparés nos résultats à celle-ci.

	Taux de RCyC
Notre étude	21/27 (77.7%) post induction 19/24 (79.1%) post consolidation
HYPER-CVAD (Daver et al)	39 (87%) post C1 40 (95%) post C1+C2

Tableau LX : Tableau comparatif en fonction de la réponse cytogénétique

Dans notre travail l'évaluation cytogénétique en post induction a été réalisée chez 27 patients (84.3%), 77.7% étaient en RCyC, et au décours du cycle 2 (consolidation) 24 patients (85.7%) ont bénéficié d'une évaluation cytogénétique, 79.1 % étaient en RCyC. Nous avons constaté qu'au décours de ce deuxième cycle, 3 patients ont achevé une RCyC après une RCyP post cycle1 (induction).

Nous avons constaté aussi que deux patients avaient perdu la RCyC avec un taux de Bcr Abl entre 1 et 3% post consolidation avec une RCH maintenue.

Quant au sexe, dans notre série le taux de RCyC était plus élevé chez les hommes 93.3% vs 58.3 % chez les femmes ($p=0.06$), avec une mauvaise tolérance du traitement chez les femmes, chez qui le taux de décès en induction est de 75% vs 25% pour les hommes. ($p=0.33$).

On a réalisé une analyse en univariée des facteurs prédictifs sur la MRD1 et MRD2 (âge, le sexe, le taux de GB, l'expression de marqueurs aberrants, la présence d'un double Ph, le type de consolidation du groupe 1 ou 2), on a constaté que les facteurs prédictifs qui avaient un impact faible sur la MRD1 étaient l'âge ($p=0.07$) et le sexe ($p=0.06$) très proches du seuil de signification.

Dans l'essai GRAAPH 2005, la RMM en MRD2 est plus fréquente chez les patients avec un taux de GB initial bas et aussi chez les patients avec m BCR -ABL, la RMM et la RMC étaient de 74% et 32% vs 43% et 9% si M-Bcr-Abl. ($p< 0.001$ et $p=0.001$).

La RMM et la RMC étaient respectivement de 83% et 34%, 62% et 23%, 53% et 10%, 31% et 8% chez les patients avec un taux de GB < 30000/mm³ avec m BCR - ABL, GB >30000/mm³ et m BCR -ABL, GB< 30000 /mm³ avec M BCR -ABL et GB>30000/mm³ avec M BCR -ABL.

Dans cet essai ni l'âge, ni la présence d'anomalies additionnelles n'avaient un impact significatif sur la MRD2 (115).

En attente de la greffe, 22 patients ont bénéficié d'une interphase, le switch vers ITK de deuxième génération a été institué chez 3 patients, soit à cause d'une perte de la RCyC soit à cause de non obtention de la RCyC et chez une patiente à cause de la difficulté de la réalisation des IIT.

Tous les patients sont maintenus sous ITK jusqu'à la greffe.

Au décours de cette phase de traitement, en attente de la greffe :

- Deux patients ont été évalués par cytogénétique, un patient a perdu sa RCyC et une RCyC a été obtenue chez un patient qui était en RCyP.

- Un patient a bénéficié d'une MRD par biologie moléculaire qui était en faveur d'une RMC.

- Au décours de cette interphase, 4 patients, qui étaient en attente d'une allogreffe ont rechuté.

La MRD est une étape incontournable pour évaluer le pronostic sous traitement des LAL Ph+ ; en effet un score MRD négatif avant une allogreffe est associé à un taux de survie significativement élevé et à un faible taux de rechute vs un taux de rechute plus élevé chez les pts non greffés.

Allogreffe de CSH

Dans notre série, 53.5 % des patients ont été allogreffés dont 1 patient en RC2, un taux qui se rapproche avec les autres séries ; dans l'essai GRAAPH 2005 : 61.5%, 42.5% dans l'essai GIGEMA, 30% dans l'essai HYPER CVAD et 63% dans l'essai JALSG ALL ph208.

En post greffe les patients ont présenté des complications surtout infectieuses, pulmonaires type API, cause de décès chez 3 patients, une GVHC et GVHA cause de décès chez 1 patient. Le taux de TRM est de 40% (6 /15) pour les pts ayant bénéficié d'une allogreffe haplo identique.

Le taux de TRM rapporté par une étude Algérienne réalisée sur l'allogreffe dans les les LAL était de 41.4% **(190)**.

La MRD post greffe a été réalisée chez 93.6% des pts, 78.5% étaient en RMC et 21.4% étaient en RMM.

Le traitement de maintenance post greffe par ITK a été assuré chez 8/14 pts. Le monitoring de la MRD était systématique en post greffe tous les 3 mois.

Nous avons noté douze pts décédés en post greffe : un décès précoce (J28 de la greffe), 6 pts suite à des complications infectieuses et une IRA et 5 pts en rechutes. Trois patients sont vivants.

Traitement HYPER CVAD

➤ Le traitement par HYPER CVAD a été institué chez 5 patients, deux patients seulement ont achevé cette partie du protocole ; on a noté 3 rechutes (cytogénétique : 1 pte, médullaire : 2 pts dont une associée à une rechute méningée).

Le monitoring de la MRD a été assuré régulièrement pour l'ensemble des patients par gène Expert et par cytogénétique.

➤ Traitement d'entretien : deux pts seulement ont atteint cette partie du protocole, aucune rechute n'a été observée. Le monitoring de la MRD a été assuré régulièrement par cytogénétique et par gène Expert (1 pt M *BCR ::ABL*)

➤ Au décours de cette partie de protocole, les ITK (Imatinib) ont été maintenus chez les deux pts, on a noté une rechute moléculaire chez une patiente qui a été greffée par la suite.

➤ **Évaluation des survies (Tableau LXI)**

	SG	SSE	DFS
Notre étude	Médiane : 12 mois 31 % : 2 ans 10.8 % : 36 mois	Médiane : 10 mois 21.6 % : 2 ans 10.8 % : 36 mois	
GRAAPH 2005	Médiane : 4.1 ans 48.3 % : 5 ans	Médiane : 2.5 ans 42.2% : 5 ans	42% : 5 ans
JALSG ALL202	67% : 2 ans 62% : 3 ans	62% : 2 ans 57% : 3 ans	
HYPER-CVAD	Médiane : 31 mois 57% : 2 ans 43% : 5 ans		49% : 2 ans 43% : 5 ans
Apostlidou E et al	Médiane : 20 mois 27% : 5 ans	13% : 5 ans	

Tableau LXI : Tableau comparatif en fonction des survies

La SG de nos patients est inférieure à celle des essais européens, ceci est dû d'une part au nombre de décès très important dans notre série, 29 patients (80.56) sont décédés dont : 4 en induction, 6 en RC, 6 en post greffe et 13 suite à une rechute de leur maladie. D'autre part, l'accès à l'allogreffe est limité (15 patients seulement ont été greffés), sachant que l'ensemble des études montrent que les patients greffés ont de meilleures survies.

Dans l'essai GRAAPH 2005 l'allogreffe a significativement prolongée la SG et la survie sans rechute ($p=0.02$ et $p= 0.036$ respectivement).

Dans notre série, la SG à 24 mois des patients greffés est meilleure que celle des patients non greffés : 50 % vs 36 % mais sans différence significative ($p=0.17$), alors

que la SSE à 24 mois est de 28.7 % chez les patients greffés vs 12 % chez les patients non greffés ($p=0.07$) ceci est probablement due au taux de décès élevé en post greffe (délai moyen : 3 mois) et aux rechutes post greffe (délai moyen : 12 mois)

Dans l'essai JALSG ALL202, la SG et EFS à 3 ans des patients greffés est de 75% et 72% respectivement vs 40% et 21% respectivement chez les patients non greffés.

Dans notre série nous avons réalisé l'analyse des facteurs prédictifs sur la SG et la SSE : l'âge, le taux de GB, MRD1, MRD2, la greffe, le type de greffe.

Les seuls facteurs qui ont influencé significativement la SG c'est l'âge, et le type de greffe pour les patients greffés : on a observé une meilleure survie globale dans la catégorie de patients âgés de moins de 30 ans ($p=0.021$) et chez les patients greffés à partir d'un donneur géno-identique ($p=0.035$).

Si on prend les groupes d'âges, 77.8 % de nos patients ont un âge ≥ 30 ans dont 22.2% sont âgés de 55 ans et plus ce qui rejoint la série du groupe GRAAPH. Il a été prouvé que dans ces deux catégories de patients, l'âge avancé a un impact négatif sur la SG, la SSE et sur la tolérance du traitement. (Essai JALSG ALL208, étude GRAAPH 2005)

Dans notre série la médiane d'âge des patients décédés en induction est de 51 ans (36 -59), 100% âgés de plus de 30 ans et 50% âgés de 55 ans et plus.

Quant au sexe, dans notre série le taux de RCyC était plus élevé chez les hommes 93.3% vs 58.3 % chez les femmes, différence non significative ($p=0,06$) , avec une mauvaise tolérance du traitement chez les femmes, chez qui le taux de décès en induction a concerné 3 F/4 vs 1 H/4.

Dans notre étude on a constaté que la SG est influencée négativement par le taux de rechutes qui est important : 13 pts (46%) des patients ($p=0.11$), comparé à celui de l'essai GRAAPH 2005 : 43 pts (32.3%) ont rechuté.

Les rechutes sont survenues chez 9/13 (69.2%) patients non allogreffés et 5/15 (33.3%) patients allogreffés (notant que 1 patient a présenté une rechute avant et en post greffe).

Le délai moyen de rechute chez les patients non allogreffés était de 6 mois avec des extrêmes de 3 et 24 mois, et chez les patients greffés il était de 10 mois (3- 17 mois).

- La toxicité du protocole

Dans notre série nous avons constaté que la toxicité hématologique durant la première partie du protocole GRAAPH 2005 était remarquable (cycle 1 et 2) : G 3/4 dans 75% des cas au cours du cycle 1 et dans 100% des cas au cours du cycle 2.

Cycle 1 :

Fait important à souligner, les infections que les patients de notre étude ont présentées sont particulièrement graves et disséminées (septicémies) avec des germes type entérobactéries (Klebsiella Pneumoniae, Escherichia Coli et Enterobacter Cloacae) et des bacilles gram négatif type Pseudomonas Aeroginosae ainsi que des germes multirésistants (Enterobacter BLSE ; BGN -MR Moganilla Morgani). A noter aussi que les pts ont présenté des infections fongiques invasives (API ; Candidémie).

Dans l'essai GRAAPH 2005, les événements infectieux G 3/4 ont été observés chez 37% des pts du groupe A, taux largement inférieur à celui observé dans notre série (52.7%), ainsi que le taux de décès précoce de 0.7% vs 25% dans notre série. Ces résultats ne peuvent pas être expliqués seulement par l'âge des pts mais peut être beaucoup plus par le taux élevé et la gravité de ces infections.

Cycle 2 : la toxicité hématologique observée était plus sévère (G 4) chez l'ensemble des patients. La neutropénie G 3/4 est de 100% des pts dont 54.8 % de neutropénies fébriles.

Les germes identifiés sont comparables au cycle 1 (Enterobacters, BGN, API, Candidémie).

Deux pts sont décédés suite à un choc septique non documenté.

Dans l'essai GRAAPH 2005, les événements infectieux G 3/4 au cours du cycle 2 ont été observés chez 44% des pts, taux supérieur à notre série (38.7%).

Concernant les autres parties du protocole, la toxicité hématologique G 3/4 n'a été notée qu'au cours du traitement HYPER-CVAD chez l'ensemble des patients ayant reçu cette partie, il s'agit d'un traitement à base de chimiothérapie intensive.

L'analyse des décès en induction : âge médian des patients était de 51 ans (36-59), 75% étaient des femmes, 3 décès dû à un choc septique (Klebsielle Pneumoniae = 1 pt, non documenté= 2 pts dont une patiente avait un hématome cérébral et une colite compliquée de troubles métaboliques) ; la 4 ème patiente est décédée à domicile suite à un syndrome infectieux non documenté

Ainsi, la première cause de décès chez nos patients en induction ou en consolidation (en RCH) est représentée par les infections malgré la prescription systématique du facteur de croissance selon le protocole, le traitement antiviral et antipneumocystis Carinii, et les mesures d'asepsie et l'hospitalisation dans des chambres individuelles.

Ces mesures préventives semblent insuffisantes puisque l'infection demeure la première cause de morbidité et de mortalité chez nos patients.

Les complications hémorragiques au cours de l'induction (C1, C2) étaient dominées par le syndrome hémorragique cutané, néanmoins 5 patientes ont présenté une hémorragie cérébrale (2 en C1, 3 en C2) dont 3 décès.

Les troubles métaboliques au cours du C1 ont été notés dont un syndrome de lyse chez un patient qui n'a pas nécessité de dialyse.

La toxicité médicamenteuse

Cycle 1 : au cours de cette phase nous avons noté un arrêt temporaire voire une réduction des doses du traitement par Imatinib chez 27.7 % des patients à cause d'une toxicité hépatique G3, hypokaliémie sévère et des troubles digestifs de G 2/3.

Dans notre cohorte on a observé également les troubles neurologiques de grade 1 à 2 en induction en rapport avec une neuropathie axonale périphérique secondaire à la Vincristine, qui s'est stabilisée avec un traitement à base de vitaminothérapie ainsi qu'avec le remplacement de la Vincristine par Etoposide. On a observé aussi d'autres complications de la Vincristine type : iléus paralytique chez 6 patients malgré

un traitement préventif prescrit systématiquement ainsi que des mesures hygiéno-diététiques conseillées aux patients.

Si on compare nos résultats avec celle de l'essai GIMEMA : les troubles neurologiques étaient moins sévères dans notre série (G1/2 vs G3 et plus) ; les effets secondaires les plus fréquents c'était les troubles digestifs de G1/2 et la toxicité hépatique G1/2 **(124)**

D'autres complications rares ont été notées chez nos patients tels qu'un syndrome d'activation macrophagique, une thrombophlébite cérébrale ainsi qu'une hémolyse aiguë compliquée d'une IRA fatale.

Cycle 2 : au cours de cette partie de traitement, nous avons noté une toxicité sévère cutanée et muqueuse G4 au Méthotrexate HD compliquée d'IRA ayant occasionné le décès du patient, le reste des complications étaient gérables (hépatique G1, neurologiques G1).

À noter que la consolidation du groupe 2 a été bien tolérée : pas de neutropénie sévère, pas de décès liés à la toxicité de la chimiothérapie.

Pas de toxicité cardiaque liée directement aux traitements, un seul patient a présenté une altération de la fraction d'éjection secondaire à un choc septique ; la fonction cardiaque s'est rétablie après traitement de l'infection.

Interphase

Au cours de cette phase du protocole, les complications les plus fréquentes étaient : la toxicité hépatique G1 et 2, les troubles neurologiques G1 et 2.

Au total, la toxicité du protocole était dominée par la toxicité hématologique, compliquée d'infections sévères qui étaient la première cause de décès chez nos pts.

La toxicité propre au Méthotrexate n'a été observée que chez 1 patient ayant occasionné son décès.

Conclusion

X. Conclusion

Dans notre environnement, la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie positif reste une pathologie très grave de pronostic péjoratif. A l'ère des ITK (de première génération), le taux de RC est nettement amélioré mais la survie globale et la SSE à long terme ne dépassent pas 10%.

Avant l'année 2009 tous nos patients LAL n'étaient pas étiquetés pour le BCR-ABL et étaient traités en tant que Ph négatif avec le protocole Linker ; les résultats étaient très décevants surtout par rapport au taux de rechute (un tiers des pts).

Depuis la mise en place de la cytogénétique dans notre service (2009), le diagnostic de LAL Ph positif est assuré systématiquement. Nous avons adopté le protocole GRAAPH 2005 pour traiter nos pts.

Il faut aussi relever que les conditions de travail liées à notre étude n'ont cessé de se dégrader, à partir de l'année 2017. En effet, l'unité d'exploration fonctionnelle était partie intégrante du service d'hématologie avant cette date et disposait de tous les équipements nécessaires à la réalisation de notre étude (Cytométrie en Flux 8 couleurs, prévu pour l'évaluation de la MRD, équipement neuf de PCR acquis dans le cadre de notre travail). Le démantèlement de cette unité après 2017 a entraîné le transfert d'autorité de ces équipements au laboratoire central de biologie, créé nouvellement. Le résultat a été un lourd impact négatif sur l'impossibilité de réaliser systématiquement la MRD.

Ainsi, malgré un taux de RHC satisfaisant, nos résultats de survie restent largement inférieurs à ceux obtenus par les essais Européens, en raison surtout du taux important de décès en induction lié surtout aux infections et du taux très élevé de rechute avant et après greffe.

Le taux global de décès de patients en RC est important : 41.3%. Le taux de rechute reste très élevé essentiellement pour les patients non greffés ou en attente de greffe (69.2% vs 38.4 % en post greffe).

Tous les pts en rechute sont décédés dont 53.8% en rapport avec une progression de leur maladie. La progression est due probablement aux mutations résistantes aux ITKs (première et de deuxième génération) non identifiées dans notre étude.

Devant ces résultats décevants, une stratégie urgente doit être mise en place pour le diagnostic, la gestion de la toxicité du traitement, le suivi de la MRD par biologie moléculaire, l'identification des anomalies moléculaires de mauvais pronostic, la disponibilité de la greffe dans les délais et la disponibilité des ITK de troisième génération et de l'immunothérapie (anti CD19, anti CD22).

Les facteurs qui ont le plus impacté la survie de nos patients sont en premier lieu les conditions de travail défavorables, en second lieu l'âge avancé des patients, le taux élevé de décès lié surtout aux infections graves, le faible taux de remissions moléculaires, la non disponibilité de tous les moyens thérapeutiques, l'accès limité à l'allogreffe.

Recommendations

Recommandations pour la prise en charge des LAL Ph+ en Algérie

- Considérant le pronostic effroyable des LAL Ph+, en particulier chez l'adulte et le sujet âgé.
 - Considérant la rareté des plateaux techniques utilisant le diagnostic génétique.
 - Considérant le peu de moyens thérapeutiques actuellement disponibles.
- **Pour améliorer la prise en charge des patients LAL Ph+ et se mettre aux standards internationaux, il est impératif de réaliser les actions suivantes :**
- 1-** Œuvrer à la généralisation des plateaux techniques de génétique (caryotype/ FISH et RT-PCR) pour le diagnostic et l'évaluation de la maladie résiduelle minimale (MRM) dans les services d'hématologie ou en relation étroite avec ces services.
 - 2-** Assurer le screening systématique des cas de LAL de novo par ces techniques, une étape prérequis à toute prise en charge thérapeutique.
 - 3-** Assurer une prise en charge par isolement drastique des patients, un traitement de support suffisant et sécurisé (TS de CE, CPS et CUP, Antibiothérapies adaptées), maintenir une hygiène générale rigoureuse.
 - 4-** Prévenir et traiter très précocement le syndrome de lyse cellulaire.
 - 5-** Assurer un traitement spécifique d'induction en tenant compte des facteurs pronostiques (âge, comorbidités), le GRAAPH 2005 est une bonne alternative.
 - 6-** La LAL Ph+ est une indication classique d'allogreffe (allo-CSH) en première rémission (RC1), ce qui implique la nécessité de créer d'autres services d'allogreffe afin de diminuer le délai entre l'obtention de la RC et la greffe.
 - 7-** En l'absence de donneur géno-identique, un donneur haplo-identique est accepté
 - 8-** L'autogreffe de CSH est optionnelle pour les LAL Phi+ pour les patients non éligibles à l'allo-CSH.
 - 9-** Une maintenance post-greffe par les inhibiteurs de tyrosine kinase est recommandée.
 - 10-** Les patients ayant une maladie réfractaire ou en rechute ont un pronostic très mauvais et devraient bénéficier de thérapies ciblées : Blinatumomab, Inotuzumab.

Bibliographie

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Et Al. The 2016, Revision To The World Health Organization Classification Of Myeloid Neoplasms And Acute Leukemia. *Blood*. 2016 ; 127(20) :2391-2405
- 2- David A. Siegel ; S. Jane Henley ; Jun Li ; Lori A. Pollack et al. Rates and Trends of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia - United States, 2001–2014. *MMWR*.2017 ; 66(36) :950-954.
- 3- Terwilliger T et Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia : a comprehensive review and 2017 update .*Blood cancer J*.Juin 2017 ; 7(6) : e577.
- 4- Faderl Stefan, Jeha Sema, Kantarjian Hagop M.The Biology and Therapy of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer*.2003 ; 98 (7) : 1337-1354.
- 5- Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 20 p.URL : www.santepubliquefrance.fr ; <https://geodes.santepubliquefrance.fr> ; <http://lesdonnees.e-cancer.fr/> ; <https://www.e-cancer.fr/>
- 6- Zouaoui Z et al. Etude épidémiologique nationale multicentrique des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte : Travail coopératif du groupe algérien d'étude de 881 cas de LAL suivis sur une période de 5 ans : Janvier 2014- Décembre 2018. 17 ème Congrès maghrébin 2021 d'hématologie
- 7- Liu-Dumlao Theresa, Kantarjian Hagop, Thomas Deborah A et al. Philadelphia-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia : Current Treatment Options. *Curr Oncol Rep* (2012) ; 14:387–394
- 8- Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferlay J, Soerjomataram I, Monnereau A, Bray F. 2018. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries : A population-based study. *Lancet Haematol* 5 : e14–e24.
- 9- Zouaoui Z et al. Etude épidémiologique nationale des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte (LAL): Travail coopératif du groupe algérien d'étude des LAL sur une période de 4 ans (Janvier 2010 – Décembre 2013).*Revue Algerienne d'hematologie*. décembre 2016 ; n° 12
- 10- Sarrazin Sandrine, Sieweke Michael. integration of cytokines and transcription factor signals in hematopoietic stell cell commitment. *Semin Immunol* .2011 ; 23(5) :326-334.
- 11- Hotfilder M, Rottgers S, Rosemann A, Schrauder A, et al. Leukemic stem cells in childhood highrisk ALL/t(9;22) and t(4;11) are present in primitive lymphoid-restricted CD34+CD19– cells.*Cancer Res*. 2005 ; 65:1442-1449.
- 12- Camacho Virginia, MacClearn Victoria, Patel Sweta, ET AL. Regulation of normal and leukemic stem cells through cytokine signaling and the microenvironment. *Int J Hematol*. 2017 May ; 105(5) :566-577.
- 13- Riether C, Schürch C M, Ochsenbein A F .Regulation of hematopoietic and leukemic stem cells by the immune system. *Cell Death Differ* .2015 Feb ; 22(2) : 187–198.

- 14- Freud A.G et Caligiuri M.A. Human natural killer cell development. *Immunol Rev.* 2006 ; 214 : 56-72
- 15- Freud A.G, Becknel Brian, Roychowdhury Sameek et al. A human CD34(+) subset resides in lymph nodes and differentiates into CD56 bright natural killer cells. *Immunity.* 2005 ; 22(3) : 295-304
- 16- Nagasawa T, Hirota S, Tachibana K et al. Defects of B-cell lymphopoiesis and bone-marrow myelopoiesis in mice lacking the CXC chemokine PBSF/SDF-1. *Nature.* 1996 ; 382(6592) : 635-638
- 17- Vionnie W C Yu, Borja Saez, Colleen Cook et al. Specific bone cells produce DLL4 to generate thymus-seeding progenitors from bone marrow. *J Exp Med.* 2015; 212(5) :759-574.
- 18- Jaiswal S, Jamieson C.H.M, Pang W.W et al. CD47 is upregulated on circulating hematopoietic stem cells and leukemia cells to avoid phagocytosis. *Cell.* 2009 ; 138(2) : 271-285
- 19- De Jonge-Peeters S.D, Kuipers F, De Vries E, et al. ABC transporter expression in hematopoietic stem cells and the role in AML drug resistance. *Critical Reviews in Oncology /hematology.* 2007 ; 62 : 214-226
- 20- Le Viseur C, Hotfilder M, Bomken S et al. In childhood acute lymphoblastic leukemia, blasts at different stages of immunophenotypic maturation have stem cell properties. *Cancer Cell.* 2008 ; 14(1) : 47-58
- 21- Inaba H, Greaves M, Mullighan C.G. Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet.* 2013 ; 38 :1943-1955.
- 22- Lacobucci I, Mullighan C.G : Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia ; *J Clin Oncol.* 2017 Mar 20 ; 35(9) : 975–983.
- 23- Mortensen B.T, Jensen P.O, Helledie N et al. Changing bone marrow micro-environment during 196 development of acute myeloid leukaemia in rats. *British Journal of haematology* 1998 ; 102(2) : 458- 464
- 24- Wellmann S, Guschmann M, Griethe W et al. Activation of the HIF pathway in childhood ALL, prognostic implications of VEGF. *Leukemia.* 2004 ; 18(5) : 926- 933
- 25- Moorman A.V, Harrison C.J, Buck G.A et al. Karyotype is an independent prognosis factor in adult acute lymphoblastic leukemia : analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) 2993 trial. *Blood.* 2007 ; 109 : 3189-97
- 26- Groupe Français de cytogénétique hématologique. Cytogenetic abnormalities in Adult Lymphoblastic Leukemia. Correlations with Hematologic Findings and outcome. A collaborative study of the Groupe Français de cytogénétique Hématologique. *Blood.* 1996 ; 87 : 3135-3142
- 27- Woo J.S, Alberti M.O, Tirado C.A. Childhood B acute lymphoblastic leukemia : a genetic update. *Experimental hematology et hematology.* 2014 ; 3 :16
- 28- Gisselbrecht S. Oncogenes and leukemia : History and perspectives. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 201–210
- 29- Hunger S.P, Mullighan C.G. Acute lymphoblastic leukemia in children . *N Engl J Med* 2015 ; 373 :1541-1552
- 30- F.Y, Wang B.Y, Zhang W.N et al. Genetic profiling of Adult and pediatric B cell acute lymphoblastic leukemia. *EbioMedicine.* 2016 ; 8 :173-183

- 31- Bernt K.M, Hunger S.P : Current Concepts in Pediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Oncology*. 2014 ; 4 : 54
- 32- Kang Z.J, Liu F.Y, Xu L.Z et al. The Philadelphia chromosome in leukemogenesis *Chin J Cancer* .2016 ; 35:48
- 33- Karina J Baum and Ruibao Ren. Effect of Ras Inhibition in Hematopoiesis and BCR/ABL Leukemogenesis *J Hematol Oncol*. 2008 ; 1: 5
- 34- Gleissner B, Gökbuget N, Bartram C.R et al. Leading prognostic relevance of the BCR–ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia : a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood*. 2002 ; 99(5) :1536–1543
- 35- Vinhas R, Lourenço A, Santos S et al. A novel Bcr Abl 1 mutation in a patient with philadelphia chromosome positive B cell acute lymphoblastic leukemia. *onco targets and therapy* 2018 ; 11 : 8589-8598
- 36- Branford S, Rudzki Z, Walsh S, et al. High frequency of point mutations clustered within the adenosine triphosphate-binding region of BCR/ABL in patients with chronic myeloid leukemia or Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who develop imatinib (STI 571) resistance. *Blood* 2002 ; 99 : 3472-5.
- 37- Cao H, Li J, Wu T et al .Double Philadelphia chromosome B acute lymphoblastic leukemia. *International journal of hematology and therapy leukemia*.2018 ; 4(1) :34-35
- 38- Harnois T, Constantin B, Rioux A et al. Differential interaction and activation of Rho family GTPases by p210bcr-abl and p190bcr-abl. *Oncogene*. 2003 ; 22(41) : 6445–6454
- 39- Pui C.H, Relling M.V et Downing J.R. Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2004 ; 350 : 1535-1548
- 40- Pane F, Frigeri F, Sindona M et al. Neutrophilic-Chronic Myeloid Leukemia : A Distinct Disease With a Specific Molecular Marker (BCR/ABL With C3/A2 Junction). *Blood* : 1996 ; 88(7) : 2410-2414.
- 41- Li S, Ilaria R.L, Million R.P et al.The P190, P210, and P230 Forms of the BCR/ABL Oncogene Induce a Similar Chronic Myeloid Leukemia–like Syndrome in Mice but Have Different Lymphoid Leukemogenic Activity. *J Exp Med*. 1999 ; 189(9) : 1399-1412
- 42- Pane F, Intrieri M, Quinttarelì C et al. BCR/ABL genes and leukemic phenotype : from molecular mechanisms to clinical correlations.*Oncogene*. 2002 ; 21(56) :8656-8667
- 43- Cilloni D, Saglio G. Molecular Pathways : BCR-ABL. *Clin Cancer Res*. 2012 ; 18(4) :930-937
- 44- Lucia Cavelier, Adam Ameer, Susana Häggqvist, et al. Clonal distribution of BCR-ABL1 mutations and splice isoforms by single-molecule long-read RNA sequencing *BMC Cancer*. 2015 ; 15:45
- 45- Reckel S, Hamelin R, Georgeon S et al. Differential signaling networks of Bcr–Abl p210 and p190 kinases in leukemia cells defined by functional proteomics .*Leukemia*. 2017 ; 31(7) : 1502–1512.
- 46- Mohseni M, Uludag H, et Brandwein J.M .Advances in biology of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and therapeutic implications. *Am J Blood Res*. 2018 ; 8(4) : 29–56.
- 47- Sierra J R, Cepero V, Gioradano S .Molecular mechanisms of acquired resistance to tyrosine kinase targeted therapy.*Mol cancer* .2010 ; 9 :75.

- 48- Ilaria R.L, Van Etten R.A. P210 and P190BCR/ABL Induce the Tyrosine Phosphorylation and DNA Binding Activity of Multiple Specific STAT Family Members. *The Journal of biology chemistry* .1996 ; 271(49) : 31704-31710.Samanta A, Perazzona B, Chakraborty S et al. Janus kinase 2 regulates Bcr-Abl signaling in chronic myeloid leukemia.*Leukemia*. 2011 ; 25(3) :463–472.
- 49- Xie S, Lin H, Sun T, Arlinghaus R.B .Jak2 is involved in c-Myc induction by Bcr-Abl. *Oncogene* .2002 ; 21(47) :7137-7146.
- 50- Hoelbl A, Schuster C, Kovacic B et al. Stat5 is indispensable for the maintenance of Bcr /Abl positive leukaemia. *EMBO Mol Med* .2010 ; 2(3) :98-110
- 51- Fionnuala B Hickey, Karen England, and Thomas G Cotter. Bcr-Abl regulates osteopontin transcription via Ras, PI-3K, aPKC, Raf-1 and MEK. *Journal of Leukocyte Biology*. 2005 ; 78(1) :289–300
- 52- Andreu E.J, Lledo E, Poch E et al. BCR-ABL Induces the Expression of Skp2 through the PI3K Pathway to Promote p27 Kip1 Degradation and Proliferation of Chronic Myelogenous Leukemia Cells. *Cancer Res*. 2005 ; 65(8) : 3264-3272
- 53- Steelman L.S, Pohnert S.C, Shelton J.G et al. JAK/STAT, Raf/MEK/ERK, PI3K/Akt and BCR-ABL in cell cycle progression and leukemogenesis. *Leukemia*.2004 ; 18(2) :189-218
- 54- Mizuchi D, Kurosu T, Kida A et al. BCR/ABL activates Rap1 and B-Raf to stimulate the MEK/Erk signaling pathway in hematopoietic cells. *Science Direct*.2005 ; 326(3) :645-665
- 55- Basak P, Chatterjee S, Das P et al. Leukemic stromal hematopoietic microenvironment negatively regulates the normal hematopoiesis in mouse model of leukemia. *Chin J Cancer*. 2010 ; 29(12) :969-979
- 56- Hickey F.B, Englad K, Cotter T.G .Bcr-Abl regulates osteopontin transcription via Ras, PI-3K, aPKC, Raf-1, and MEK. *Journal of Leukocyte Biology*.2005 ; 78(1) :289-300
- 57- Kuroda I, Inukai T, Zhang X et al. BCR-ABL regulates death receptor expression for TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Oncogene* .2013; 32(13) :1670-1681
- 58- Uno K, Inukai T, Kayagaki N et al. TNF-related apoptosis- inducing ligand (TRAIL) frequently induces apoptosis in Philadelphia chromosome-positive leukemia cells. *Blood* ; 101(9) :3658-3667
- 59- McClellan J.S, Dove C, Gentles A.J et al. Reprogramming of primary human Philadelphia chromosome-positive B cell acute lymphoblastic leukemia cells into non leukemic macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 ; 112(13) : 4074–9
- 60- Zhang S.P, Niu Y.N, Yuhan N et al. Role of autophagy in acute myeloid Leukemia. *Chin Cancer J*. 2013 ; 32(3) : 130–1353
- 61- Altman B.J, Jacobs S.R, Mason E.F et al. Autophagy is Essential to Suppress Cell Stress and to Allow BCR-Abl-Mediated Leukemogenesis. *Oncogene*. 2011 ; 30(16) :1855–1867.
- 62- Turneur S.D, Alexandre D.R. Fusion tyrosine kinase mediated signalling pathways in the transformation of haematopoietic cells. *Leukemia* .2006; 20(4) :572-582

- 63- Voncken J.W, Morris C, Pattangale P et al. Clonal Development and Karyotype Evolution During Leukemogenesis of BCR/ABL Transgenic Mice. *Blood* j .1992 ; 79(4) :1029-1036
- 64- Nacheva E.P, Grace C.D, Brazma D et al .Does BCR/ABL1 positive acute myeloid leukaemia exist ? *Br J Haematol*. 2013 ; 161(4) :541-550.
- 65- Olsson L et Johansson .Ikaros and leukaemia. *British Journal of Haematology*, 2015 ; 169(4) : 479–491
- 66- Dupuis A, Gaub M.P, Legrain M et al. Biclonal and biallelic deletions occur in 20% of B-ALL cases with IKZF1 mutations *Leukemia*. 2013 ; 27(2) : 503–507
- 67- Philip A. Beer, David J. H. F. Knapp, Paul H Miller et al. Disruption of IKAROS activity in primitive chronic-phase CML cells mimics myeloid disease progression. *Blood* 2015. Jan 15 ; 125(3) : 504-515
- 68- Cazzaniga G, Van Delft F.W, Nigro L.L et al. Developmental origins and impact of BCR-ABL1 fusion and IKZF1 deletions in monozygotic twins with Ph+ acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011 ; 118(20) : 5559–5564
- 69- Mullighan C.G, Miller C.B, Radtko I et al. BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of Ikaros .*Nature*. 2008 ; 453(7191) :110-4.
- 70- Lin H et Grosschedl R. Failure of B-cell differentiation in mice lacking the transcription factor EBF. *Nature* .1995 ; 376 : 263-267
- 71- Cobaleda C, Schebesta A, Delogu A, Busslinger M. Pax5 : the guardian of B cell identity and function. *Nat Immunol*. 2007 ; 8(5) :463-470
- 72- Familiades J, Bousquet M, Pochitaloff M.L et al. PAX5 mutations occur frequently in adult B-cell progenitor acute lymphoblastic leukemia and PAX5 haploinsufficiency is associated with BCR-ABL1 and TCF3-PBX1 fusion genes : a GRAALL study.*Leukemia* .2009 ; 23(11) : 1989-1998
- 73- Iwai K, Hirata H.I, Ishida T et al An anti-proliferative gene BTG1 regulates angiogenesis in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* .2004; 316(3) :628-635
- 74- Van Galen G.C, Kuiper R.P, Van Emst L et al. BTG1 régule l'autoinduction des récepteurs des glucocorticoïdes dans la leucémie aiguë lymphoblastique.*Blood*. 2010 ; 115 (23) : 4810–4819.
- 75- Nacheva E.P, Brazma D, Virgili A et al. Deletions of immunoglobulin heavy chain and T cell receptor gene regions are uniquely associated with lymphoid blast transformation of chronic myeloid leukemia. *BMC Genomics*. 2010 ; 11:41
- 76- Soverini S, Colarossi S, Gnani et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia ; *Clin Cancer Res*. 2006 ; 12(24) :7374-9.
- 77- Miller G.D, Bruno B.J et Lim C.S .Resistant mutations in CML and Ph + ALL, role of ponatinib .*Biologics*.2014; 8 : 243-254
- 78- Soverini S, Bassan R, Lion T .Treatment and monitoring of philadelphia chromosome positive leukemia patients : recent advances and remaining challenges. *Journal of Hematology and Oncology*.2019 ; 12(1):39

- 79- Shah N.P, Skaggs B.J, Branford S et al .Sequential Abl Kinase inhibitor therapy selects for compound drug resistant Bcr Abl mutations with altered oncogenic potency the journal of clinical investigation .2008 ; 117 (9) :2562-9
- 80- Buffa P, Romano C, pondini A et al. Bcr Abl residues ineracting with ponatinib are critical to preserve the tumorigenic potential of the oncoprotein. FASEB journal 2014 ; 28(3) : 1221-1236
- 81- Xavier T et Heiblig M. Diagnostic and treatment of adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia.Int J Hematol Oncol.2016 ; 5(2) : 77-90.
- 82- Ottmann O.G, Wassmann B. Treatment of Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. Hematology Am Soc Educ Program.2005 ; 2005(1) 118-122
- 83- Kondo T, Tasaka T, Matsumoto T .Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia with extramedullary and meningeal relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation that was successfully treated with dasatinib. Springerplus.2014 ; 3 :117
- 84- Chantepie S. Leucémie aiguë lymphoblastique avec atteinte neuroméningée. Horizons Hémato.2015 ; 05 (04) : 229-231
- 85- Bene MC, Castoldi G, Knapp W et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the immunological characterization of leukemias (EGIL).Leukemia. 1995 ; 9 : 1783-6
- 86- Jaso S, Thomas D.A, Cunningham K et al. Prognostic Significance of Immunophenotypic and Karyotypic Features of Philadelphia positive B-Lymphoblastic Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors.Cancer. 2011 ; 117(17) : 4009-4017
- 87- Baranger L, Cuccini W, Lefebvre C et al.Cytogenetics in the management of children and adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) : an update by the Groupe francophone de cytogenetique hématologique (GFCH).Ann Biol Clin. 2016 ; 74(5) : 547-60.
- 88- Safavi M, Safaei A, Lotfi M. A rare variant of t (17;19) in a case of Philadelphia positive adult acute lymphoblastic leukemia presenting with disseminated intravascular coagulation. Blood Res. 2018 ; 53(1) :71-94.
- 89- Aldoss I, Stiller T, Cao T.M et al. Impact of Additional Cytogenetic Abnormalities in Adults with Philadelphia ChromosomePositive Acute Lymphoblastic Leukemia Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation .Biol Blood Marrow Transplant. 2015 ; 21(7) : 1326-1329.
- 90- Akahoshi Y, Mizuta S, Shimizu H et al .Additional Cytogenetic Abnormalities with Philadelphia ChromosomePositive Acute Lymphoblastic Leukemia on Allogeneic Stem Cell Transplantation in the Tyrosine Kinase Inhibitor Era. Biol Blood Marrow Transplant.2018 ; 24(10) : 2009-2016
- 91- Fedullo A.L, Messina M, Elia et al. Prognostic implications of additional genomic lesions in adult Philadelphia chromosomepositive acute lymphoblastic leukemia. Haematologica .2019 ; 104(2) :312-318
- 92- Franziska Modem, Suzanne Ghandili, Stefan Schmiedel, et al. COVID-19 and Adult Acute Leukemia : Our Knowledge in Progress. Cancers. 2022 ; 14(15) : 3711-3724

- 93-** Pfeifer H, Wassmann B, Pavlova A et al. Kinase domain mutations of BCR-ABL frequently precede imatinib-based therapy and give rise to relapse in patients with de novo Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood*.2007 ; 110(2) :727-734.
- 94-** Simona Soverini, De Benedittis B, Papayannidis C et al. Drug Resistance and BCR-ABL Kinase Domain Mutations in Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia From the Imatinib to the Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitor Era. *Cancer*.2014 ; 120(7) :1200-9
- 95-** Mousli A, Abidi R, Yahyeoui S, Zarraa S et al. Unilateral Optic Nerve Relapse after Acute Lymphoblastic Leukemia Remission. *Journal of Neurology & Neurophysiology*.2020 ; 11(5) : 001-003
- 96-** Adele K Feilding .Jacob M Row.Susan M Richards et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era : results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993. *Blood* ; 2009 ; 113(19) :4489-96
- 97-** Herve Dombret, Jean Gabert, Jean-Michel Boiron et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia—results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood*. 2002;100:2357-2366
- 98-** Khalil Saleh, Alexis Fernandez, and Florence Pasquier. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Cancers(Basel)*. 2022 ; 14(7) : 1805.
- 99-** Hagop M. Kantarjian, Susan O’Brien, Terry L. Smith et al. Results of Treatment With Hyper-CVAD, a Dose-Intensive Regimen, in Adult Acute Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clin Oncol*.2000 ; 18(3) : pp 547-561
- 100-** S Faderl, H M Kantarjian, D A Thomas, J Cortes, et al. - Outcome of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*.2000 ; 36(3-4) :263-73.
- 101-** Hagop Kantarjian, Francis Giles, Lydia Wunderle et al. Nilotinib in Imatinib-Resistant CML and Philadelphia Chromosome–Positive ALL. *N Engl J Med* 2006 ; 354(24) :2542-51
- 102-** M Yanada, T Naoe, H Lida, H Sakamaki. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults : significant roles of total body irradiation and chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation* (2005) 36, 867–872
- 103-** H Esperou, J-M Boiron, J-M Cayuela, O Blanchet et al. A potential graft-versus-leukemia effect after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia : results from the French Bone Marrow Transplantation Society. *Bone Marrow Transplantation* (2003) 31, 909–918
- 104-** Xavier Thomas ; Jean – Michel Boiron ; Françoise Hugué et al. Outcome of Treatment in Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia : Analysis of the LALA-94 Trial. *J Clin Oncol* 22:4075-4086
- 105-** Brian J. Druker, M.D. Moshe Talpaz, M.D, Debra J. Resta et al. Efficacy and Safety of a Specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2001 ; 344(14) :1031 1037

- 106-** Hagop Kantarjian, M.D., Charles Sawyers, M.D., Andreas Hochhaus et al. Hematologic and Cytogenetic Responses to Imatinib Mesylate in Chronic Myelogenous Leukemia. *N Engl J Med* 2002 ; 346:645-652
- 107-** Brian J. Druker, M.D., Charles L. Sawyers, M.D et al. Activity of a Specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in the Blast Crisis of Chronic Myeloid Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia with the Philadelphia Chromosome. *N Engl J Med* 2001 ; 344:1038-1042
- 108-** Oliver G Ottmann , Brian J Druker, Charles L Sawyers, et al .A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. *Blood* 2002 Sep 15 ; 100(6) :1965-71
- 109-** Deborah A.Thomas, Stefan Faderl, Jorge Cortes et al. Treatment of Philadelphia chromosome–positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood*. 2004 ; 103:4396-4407
- 110-** Masamitsu Yanada, Jin Takeuchi, Isamu Sugiura et al. High Complete Remission Rate and Promising Outcome by Combination of Imatinib and Chemotherapy for Newly Diagnosed BCR-ABL–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia : A Phase II Study by Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 24:460-6
- 111-** Wassmann Barbara, Heike Pfeifer, Nicola Geokbuget. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) *Blood* (2006) 108 (5): 1469–1477.
- 112-** De Labarthe A, Rousselot P, Huguët-Rigal F, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood*. 2007 ; 109:1408–1413
- 113-** Marco Vignetti, Paola Fazi, Giuseppe Cimino et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome–positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy : results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell’Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood*. 2007 ; 109:3676-3678
- 114-** A Delannoy, E Delabesse, V Lhéritier et al. Imatinib and methylprednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia : results of the GRAALL AFR09 study. *Leukemia* 2006 ; 20:1526–1532
- 115-** Oliver G. Ottmann, Barbara Wassmann, Heike Pfeifer et al. Imatinib Compared With Chemotherapy as Front-Line Treatment of Elderly Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph1ALL). *Cancer* 2007 ; 15,109(10) :2068-2076
- 116-** Adele K Fielding, Jacob M Rowe, Georgina Buck et al.UKALLXII/ECOG2993 : addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014 ; 123(6) :843-50.
- 117-** Yves Chalandon, Xavier Thomas, Sandrine Hayette et al.Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015 ; 125(24) :3711-3719

- 118-** Renato Bassan, Giuseppe Rossi, Enrico M. Pogliani et al. Chemotherapy-Phased Imatinib Pulses Improve Long-Term Outcome of Adult Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia : Northern Italy Leukemia Group Protocol 09/00. *J Clin Oncol* 28:3644-3652
- 119-** AlineTanguy-Schmidt, Philippe Rousselot, YvesChalandon et al.Long-Term Follow-Up of the Imatinib GRAAPH-2003 Study in Newly Diagnosed Patients with De Novo Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia : A GRAALL Study.*Biol Blood Marrow Transplant* 19 (2013) : 150-155
- 120-** Naval Daver, Deborah Thomas, Farhad Ravandi et al.Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2015 ; 100(5) :653-61
- 121-** Shin Fujisawa, Shuichi Mizuta, Hideki Akiyama et al.Phase II study of imatinib-based chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol.* 2017 ; 92:367–374.
- 122-** Yoshihiro Hatta, Shuichi Mizuta, Keitaro Matsuo et al .Final analysis of the JALSG Ph+ALL202 study : tyrosine kinase inhibitor-combined chemotherapy for Ph+ALL. *Annals of Hematology* 2018 ; 97:1535-1545.
- 123-** S Mizuta, K Matsuo, F Yagasaki, T Yujiri et al. Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR–ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2011 ; 25, 41-47.
- 124-** Sabina Chiaretti, Antonella Vitale, Marco Vignetti et al.A sequential approach with imatinib, chemotherapy and transplant for adult Ph+ acute lymphoblastic leukemia : final results of the GIMEMA LAL 0904 study. *Haematologica.* 2016 ; 101(12) :1544-1552
- 125-** V Bachanova, D I Marks, M-J Zhang et al.Ph+ ALL patients in first complete remission have similar survival after reduced intensity and myeloablative allogeneic transplantation : impact of tyrosine kinase inhibitor and minimal residual disease. *Leukemia.* 2014 ; 28(3) : 658–665.
- 126-** Sebastian Giebel ; Ariane Boumendil ; Myriam Labopin et al. Trends in the use of hematopoietic stem cell transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in Europe : a report from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Annals of Hematology.* 2019 ; 98:2389–2398.
- 127-** H Pfeifer, B Wassmann, W Bethge, et al.Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2013 ; 27(6) :1254-62.
- 128-** Josep-Maria Ribera, Olga Garcia, Pau Montesinos, et al. Treatment of young patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia using increased dose of imatinib and deintensified chemotherapy before allogeneic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology.* 2012 ; 159:78–81
- 129-** Jose F Leis , Daniel E Stepan, Peter T Curtin, John M Ford et al.Central nervous system failure in patients with chronic myelogenous leukemia lymphoid blast crisis and Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib (STI-571). *Leuk Lymphoma.* 2004 ; 45(4) :695-8.

- 130-** Shiue- Wellai, Tzu- Chuan Huang, Jia-Hong Chen et al. Dasatinib as the salvage therapy for chronic myeloid leukemia with blast crisis and central nervous system involvement : A case report. *Oncology Letters* 2016 ; 9 : 1957-1961.
- 131-** Sotirios G Papageorgiou, Vasiliki Pappa, Christina Economopoulou et al. Dasatinib induces long-term remission in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive acute megakaryoblastic leukemia but fails to prevent development of central nervous system progression. *Leuk Res.* 2010 ; 34(9) :e254-6
- 132-** Mitsutaka Nishimoto, Hirohisa Nakamae, Ki-Ryang Koh et al. Dasatinib maintenance therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for an isolated central nervous system blast crisis in chronic myelogenous leukemia. *Acta Haematol.* 2013 ; 130(2) :111-4
- 133-** Shilpa Paul, Hagop Kantarjian, Koji Sasaki, Kayleigh Marx et al. Intrathecal prophylaxis with 12 versus 8 administrations reduces the incidence of central nervous system relapse in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol.* 2023 ; 98(1) :E11-E14.
- 134-** Ricardo Sanchez, Rosa Ayala, Rafael Alberto Alonso et al. Clinical characteristics of patients with central nervous system relapse in BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia: the importance of characterizing ABL1 mutations in cerebrospinal fluid. *Ann Hematol* 2017 96 :1069–1075
- 135-** Moshe Talpaz, Neil P Shah, Hagop Kantarjian et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2006 ; 354(24) :2531-41
- 136-** Kimmo Porkka, Bengt Simonsson, Herve Dombret et al. Efficacy of Dasatinib in Patients with PhiladelphiaChromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Who Are Resistant or Intolerant to Imatinib: 2- Year Follow-Up Data from START-L (CA180-015). *Blood* .2007; 110 (11) : 2810.
- 137-** Michael B. Lilly, Oliver G. Ottmann, Neil P et al .Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib : Results from a phase 3 study. *Am J Hematol* 2010 ; 85(3) :164-70
- 138-** Robin Foa`, Antonella Vitale, Marco Vignetti et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011 ; 118 (25) : 6521–6528
- 139-** Farhad Ravandi, Susan O'Brien, Jorge Cortes et al. Long-Term Follow-up of Phase II Study of Chemotherapy Plus Dasatinib for the Initial Treatment of Patients with PhiladelphiaChromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer.* 2015 ; 121(23) : 4158–4164.
- 140-** Philippe Rousselot, Marie Magdelaine Coudé, Nicola Gokbuget et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome–positive ALL. *Blood.* 2016 ; 128(6) :774-82
- 141-** Sabina Chiaretti, Michela Ansuinelli, Antonella Vitale .A multicenter total therapy strategy for de novo adult Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia patients: final results of the GIMEMA LAL1509 protocol. *Haematologica* 2021 ; 106(7) :1828-1838
- 142-** Wieduwilt, Jun Yin, Meir Wetzler et al. Dasatinib and dexamethasone followed by hematopoietic cell transplantation for adults with Ph-positive ALL Matthew J. *Blood Adv* 2021 ; 5 (22) : 4691–4700

- 143-** Isamu Sugiura, Noriko Doki, Tomoko Hata et al. Dasatinib-based 2-step induction for adults with Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2022 ; 6(2) :624-636
- 144-** Ravandi F, Othus M, O’Brien SM, et al. US intergroup study of chemotherapy plus dasatinib and allogeneic stem cell transplant in Philadelphia chromosome positive ALL. *Blood Adv.* 2016;1(3):250-259.
- 145-** O G Ottmann, R A Larson, H M Kantarjian, P D le Coutre et al. Phase II study of nilotinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2013 ; 27(6) :1411-3
- 146-** Dae-Young Kim, Young-Don Joo, Sung-Nam Lim, Nilotinib combined with multiagent chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2015 ; 126(6) :746-756
- 147-** Oliver G. Ottmann, Heike Pfeifer, Jean-Michel Cayuela et al. Nilotinib (Tasigna®) and Low Intensity Chemotherapy for First-Line Treatment of Elderly Patients with BCR-ABL1-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia : Final Results of a Prospective Multicenter Trial (EWALL-PH02). *Blood.* 2018 ; 132 (Supplet 1) : 31.
- 148-** Yves Chalandon, Philippe Rousselot, Jean-Michel Cayuela et al. Nilotinib combined with lower intensity chemotherapy for front line treatment of younger adults with Ph positive acute lymphoblastic leukemia (ALL) : interim analysis of the GRAAPH -2014 Trial. Abstract release date : 05/17/18) EHA Library. Chalandon Y. 06/16/18 ; 215254 ; PS922
- 149-** Philippe Rousselot, Yves Chalandon, Sylvie Chevret et al. The Omission of High-Dose Cytarabine during Consolidation Therapy of Ph-Positive ALL Patients Treated with Nilotinib and Low-Intensity Chemotherapy Results in an Increased Risk of Relapses Despite Non-Inferior Levels of Late BCR-ABL1 MRD Response. First Results of the Randomized Graaph-2014 Study. *Blood.* 2021; 138 (Supplement 1) : 512.
- 150-** Cristina Papayannidis, Alfonso Piciocchi, Antonella Vitale Rate of complete hematological response of elderly Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients by sequential use of nilotinib and imatinib : A GIMEMA protocol LAL 1408. *Journal of Clinical Oncology.* 2013 ; 31(15) suppl : 7025-7025
- 151-** C. Gambacorti-Passerini , J. E. Cortes , H. J. Khoury et al. Safety and efficacy of bosutinib in patients with AP and BP CML and ph+ ALL following resistance/intolerance to imatinib and other TKIs: Update from study SKI-200. *Journal of clinical Oncology.* 2010 ; 28(15) suppl :6509-6509.
- 152-** J.E. Cortes, D.-W. Kim, J. Pinilla-Ibarz, A et al. Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias. *N Engl J Med* 2013 ; 369:1783-96
- 153-** Elias Jabbour, Nicholas J Short, Farhad Ravandi et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia : long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2018 ; 5(12) :e618-e627.
- 154-** Nicholas J. Short, Hagop M. Kantarjian, Farhad Ravandi et al. Long-Term Safety and Efficacy of Hyper-CVAD Plus Ponatinib As Frontline Therapy for Adults with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia . *Blood* 2019 ; 134 (Supplement_1) : 283.
- 155-** Giovanni Martinelli, Cristina Papayannidis, Alfonso Piciocchi : INCB84344-201 : Ponatinib and steroids in frontline therapy for unfit patients with Ph1 acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2022; 6 (6) : 1742-53

- 156-** Giovanni Martinelli, Nicolas Boissel, Patrice Chevallier et al. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome–Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab : Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *J Clin Oncol* 2017 ; 35:1795-1802.
- 157-** Robin Foà, Renato Bassan, Antonella Vitale et al. Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med.* 2020 ; 383(17) :1613-1623
- 158-** Anjali Advani, Anna Mosley, Kristen O’Dwyer et al. A Phase 2 Study of Dasatinib, Prednisone, and Blinatumomab for Older Patients with Philadelphia-Chromosome (Ph) Positive or Ph-like Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (with Dasatinib Sensitive Fusions/ Mutations). *Blood.* 2021 ; 138, Supplement 1:3397
- 159-** Nicholas Short, Hagop Kantarjian, Marina Konopleva et al. Interim result of a phase II study of Blinatumomab plus Ponatinib for Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *EHA Library.* Short N. 06/09/21 ; 324521 ; S113
- 160-** S Nishiwaki, K Imai, S Mizuta, et al. Impact of MRD and TKI on allogeneic hematopoietic cell transplantation for Ph+ALL : a study from the adult ALL WG of the JSHCT. *Bone Marrow Transplantation* 2016 ; 51:43–50
- 161-** Yu Akahoshi, Yasuyuki Arai, Satoshi Nishiwaki et al. Minimal residual disease (MRD) positivity at allogeneic hematopoietic cell transplantation, not the quantity of MRD, is a risk factor for relapse of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 2021 ; 113(6) :832-839
- 162-** KR Schultz1, A Carroll, NA Heerema et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia : Children’s Oncology Group Study AALL0031. *Leukemia.* 2014 ; 28(7) : 1467–1471
- 163-** Yu Akahoshi, Satoshi Nishiwaki, Yasuyuki Arai et al. Reduced-intensity conditioning is a reasonable alternative for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia among elderly patients who have achieved negative minimal residual disease : a report from the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant.* 2020 ; 55(7) :1317-1325
- 164-** Eolia Brissot, Myriam Labopin, Marielle M. Tyrosine kinase inhibitors improve long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2015 ; 100(3) :392-399
- 165-** Huan Chen, Kai-yan Liu, Lan-ping Xu et al. Administration of imatinib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation may improve disease-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Chen et al. Journal of Hematology Oncology* 2012, 5:29
- 166-** Avichai Shimoni, Yulia Volchek, Maya Koren-Michowitz. Phase 1/2 Study of Nilotinib Prophylaxis After Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients With Advanced Chronic Myeloid Leukemia or Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 2015 ; 121:863-71
- 167-** Sebastian Giebel, Anna Czyz, Oliver Ottmann et al. Use of Tyrosine Kinase Inhibitors to Prevent Relapse After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients With Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Position Statement of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer.* 2016 ; 122(19) :2941-51

- 168-** Patrick A. Brown, Bijal Shah, Anjali Advani et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021. Journal of the National Comprehensive Cancer Network .2021; 19 (9) :1079-1109
- 169-** Jia-Bao He, Xin Zhang, Zi-Wen Guo et al. Ponatinib therapy in recurrent Philadelphia chromosome-positive central nervous system leukemia with T315I mutation after Allo-HSCT. Int. J. Cancer. 2020 ; 147:1071–1077.
- 170-** Mahmoud R. Gaballa, Pinaki Banerjee, Denai R. Milton et al. Blinatumomab maintenance after allogeneic hematopoietic cell transplantation for B-lineage acute lymphoblastic leukemia. Blood .2022; 139(12) :1908-1919
- 171-** Wetzler M, Watson D, Stock W et al. Autologous transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia achieves outcomes similar to allogeneic transplantation : results of cALGB Study 10001 (Alliance). Haematologica. 2014 ; 99(1) : 11-5.
- 172-** Giebel S, Labopin M, Gorin N.C et al. Improving results of autologous stem cell transplantation for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia in the era of tyrosine kinase inhibitors : a report from the Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Eur J Cancer. 2014 ; 50(2) :411-7.
- 173-** Lyu M, Jiang E, He Y et al. Comparison of autologous and allogeneic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Hematology. 2021 ; 26(1) : 65-74.
- 174-** Tavitian S, Uzunov M, Bézar E et al. Ponatinib-based therapy in adults with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia : results of the real-life OPAL study. Leuk Lymphoma. 2020 ; 61(9) : 2161-2167.
- 175-** Tojo A, Kyo T, Yamamoto K et al. Ponatinib in Japanese patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia, a phase 1/2 study. Int J Hematol. 2017 ; 106(3) : 385-397.
- 176-** Martinelli G, Boissel N, Chevallier P et al. Long-term follow-up of blinatumomab in patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia : Final analysis of ALCANTARA study. Eur J Cancer. 2021 ; 146 : 107-11.
- 177-** Kantarjian H.P, De Angelo D, Stellies M et al. Inotuzumab Ozogamicin Versus Standard Care for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med ; 2016 ; 375(8) :740-75.
- 178** Stock W, Martinelli G, Stellies M et al. Efficacy of inotuzumab ozogamicin in patients with Philadelphia chromosome-positive relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2021 ; 127(6) : 905-913.
- 179-** Short N.J, Kantarjian H, Konopleva M et al. Updated Results of a Phase II Study of Ponatinib and Blinatumomab for Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood J. 2021 ; 138(1) : 2298
- 180-** Short N.J, Konopleva M, Kadia T et al. An effective chemotherapy-free regimen of ponatinib plus venetoclax for relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Am J Hematol. 2021 ; 96(7) : 229-232.
- 181-** Jain N, Maiti A, Ravandi F et al. Inotuzumab Ozogamicin with Bosutinib for Relapsed or Refractory Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoid Blast Phase of Chronic Myeloid Leukemia. Am J Hematol. 2021 ; 96(8) : 1000-1007.

- 182-** Réa D, Mauro M .J, Boquimpani C et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*.2021 ; 138(21) : 2031-2041.
- 182-** Réa D, Mauro M .J, Boquimpani C et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*.2021 ; 138(21) : 2031-2041.
- 183-** Cortes J.E, Hughes T.P, Mauro M.J. Asciminib, a First-in-Class STAMP Inhibitor, Provides Durable Molecular Response in Patients (pts) with Chronic Myeloid Leukemia (CML) Harboring the T315I Mutation : Primary Efficacy and Safety Results from a Phase 1 Trial. *Blood J*. 2020 ; 136(1) : 47-50.
- 184-** Luskin M.R, Stevenson, Mendz L.M et al ; A Phase I Study of Asciminib (ABL001) in Combination with Dasatinib and Prednisone for BCR-ABL1 -Positive ALL in Adults. *Blood*. 2021 ; 138 (1) : 2305-2307.
- 185-** Maude S.L, Frey N, Shaw P.A et al.Chimeric antigen receptor Tcells for sustained remissions in leukemia. *N Enj J Med*. 2014 ; 371(16) : 1507-17.
- 186-** Maude S.L, Laetsch T.W, Buechner J et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *NEngJ Med*. 2018 ; 378(5) : 439-448.
- 187-** Shah, B.D ; Ghobadi, A ; Oluwole, O.O et al. KTE-X19 for Relapsed or Refractory Adult B-Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia : Phase 2 Results of the Single-Arm, Open-Label, Multicentre ZUMA-3 Study. *Lancet Lond. Engl*. 2021, 398, 491–502.
- 188-** Le Bourgois Amandine, Gestion des toxicités des lymphocytes T exprimant un recepteur à l'antigène chimérique (CAR-T cells). *Bull Cancer*.2018 ; 105 :5188-5197.
- 189** Lamraoui Fatima. Traitement Des Leucémies Aiguës Lymphoblastiques Bcr-Abl Négatives : Application Et Evaluation Du Protocole GRAALL. Thèse de DESM. 2018 ; Faculté de Medecine, Université Saad Dahleb, Blida 1.
- 190** Baazizi Mounira et al. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) ; expérience algérienne. 17 ème Congrès maghrébin 2021 d'hématologie

Liste des Figures

Liste des figures	Page
Partie théorique	
Figure 1 : Mécanismes de la leucémogénèse	7
Figure 2 : Chromosome Philadelphie	8
Figure 3 : Structure de la protéine Abl	9
Figure 4 : Structure de la protéine Bcr	9
Figure 5 : Structure du gène et de la protéine Bcr-Abl	11
Figure 6 : Distribution des mutations du domaine ABL1	17
 Partie pratique	
Figure 7 : Survie globale	129
Figure 8 : Survie sans évènements	130
Figure 9 : Survie globale en fonction des tranches d'âges 1	131
Figure 10 : Survie globale en fonction des tranches d'âges 2	132
Figure 11 : SSE en fonction des tranches d'âge 1	133
Figure 12 : SSE en fonction des tranches d'âge 2	134
Figure 13 : Survie globale selon le taux de GB	135
Figure 14 : SSE en fonction du taux de GB	136
Figure 15 : Survie globale en fonction de la MRD1	137
Figure 16 : SSE en fonction de la MRD1	138
Figure 17 : Survie globale en fonction de la MRD2	139
Figure 18 : SSE en fonction de la MRD2	140
Figure 19 : Survie globale en fonction des patients allogreffés ou non	141
Figure 20 : SSE en fonction des patients allogreffés ou non	142
Figure 21 : Survie globale des patients greffés en fonction de l'âge	143
Figure 22 : SSE des patients greffés en fonction de l'âge	144
Figure 23 : Survie globale des patients en fonction du type de greffe	145
Figure 24 : SSE des patients greffés en fonction du type de greffe	146

Liste des tableaux

Partie théorique

Tableau I : Classification immunologique des LAL B selon le groupe EGIL	22
Tableau II : Classification immunologique des LAL T selon le groupe EGIL	22
Tableau III : Score BAL	23
Tableau IV : Principales études associant Imatinib et chimiothérapie	36
Tableau V : Tableau récapitulatif de la toxicité observée dans le bras A vs bras B	41
Tableau VI : Analyse des résultats des patients en RC dans le groupe avec donneur vs sans donneur	42
Tableau VII : Résultats post allogreffe selon le conditionnement	44
Tableau VIII : Résultats post greffe selon le bras thérapeutique	44
Tableau IX : Les principales études de phase 2 et 3 associant Imatinib à la chimiothérapie intensive	46
Tableau X : Répartition des patients LAL Ph + greffés en Europe de 2011 à 2015	47
Tableau XI : Récapitulatif des études associant Blinatumomab aux ITKs et CH	58

Partie Pratique

Tableau XII : Répartition des patients selon les tranches d'âge	77
Tableau XIII : Répartition des LAL Ph+ selon le sexe	77
Tableau XIV : Répartition des LAL Ph+ selon l'âge et le sexe	77
Tableau XV : Répartition selon l'année du diagnostic	78
Tableau XVI : Répartition des patients selon l'âge	79
Tableau XVII : Répartition des LAL Ph+ selon le sexe	79
Tableau XVIII : Répartition des patients selon le sexe et les tranches d'âge	79
Tableau XIX : Répartition selon l'origine géographique	80
Tableau XX : Répartition des patients selon la profession	81
Tableau XXI : comorbidités	81
Tableau XXII : Délai diagnostic	82
Tableau XXIII : Répartition des patients selon l'ECOG	83
Tableau XXIV : Répartition selon le syndrome tumoral	84
Tableau XXV : Répartition des patients selon le type du syndrome hémorragique	84
Tableau XXVI : Répartition des patients selon le taux de GB	85
Tableau XXVII : Répartition du taux d'Hb dans les deux sexes	86
Tableau XXVIII : Répartition des patients selon le taux de plaquettes	86
Tableau XXIX : Répartition selon l'immunophénotypage	88
Tableau XXX : CMF et caractéristiques cliniques des patients	88
Tableau XXXI : CMF et caractéristiques biologiques des patients	89
Tableau XXXII : Répartition selon le type du transcrit Bcr – ABL	92
Tableau XXXIII : Évaluation de la réponse hématologique	94
Tableau XXXIV : Répartition selon la réponse cytogénétique à l'induction (MRD1)	95
Tableau XXXV : Répartition selon la réponse hématologique post consolidation	96
Tableau XXXVI : Répartition selon la réponse cytogénétique post consolidation	96
Tableau XXXVII : récapitulatif des réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires selon la cure de consolidation	98
Tableau XXXVIII : Réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires à l'induction et à la consolidation.	99
Tableau XXXIX : Réponse cytogénétique à l'induction en fonction des tranches d'âges	100
Tableau XXXX : Evaluation cytogénétique à l'induction selon le sexe	101
Tableau XXXXI : Resultat cytogénétique à l'induction selon le taux de GB	101
Tableau XXXXII : Réponses cytogénétiques à l'induction selon l'expression des marqueurs myéloïdes	102

Tableau XXXXIII : Réponse cytogénétique à l'induction selon la présence d'une duplication BCR::ABL	102
Tableau XXXXIV : Réponses cytogénétiques post consolidation (MRD2) selon les tranches d'âges	103
Tableau XXXXV : Réponses cytogénétiques post consolidation (MRD2) selon le sexe	103
Tableau XXXXVI : Réponses cytogénétiques selon le type de consolidation	104
Tableau XXXXVII : Réponses cytogénétiques post consolidation (MRD2) selon le taux de GB	104
Tableau XXXXVIII : Réponse cytogénétique post consolidation (MRD2) selon l'expression de marqueurs myéloïdes	105
Tableau XXXXIX : Réponses cytogénétiques (MRD2) selon la duplication BCR::ABL	105
Tableau L : Récapitulatif sur l'analyse des facteurs prédictifs de la réponse cytogénétique à l'induction et à la consolidation	106
Tableau LI : La Toxicité de l'induction sur la lignée rouge	111
Tableau LII : La toxicité de l'induction sur la lignée granuleuse	112
Tableau LIII : Toxicité de l'induction sur la lignée plaquettaire	114
Tableau LIV : La Toxicité de la consolidation sur la lignée rouge	116
Tableau LV : La toxicité de la conslidanation sur la lignée granuleuse	117
Tableau LVI : La toxicité de la consolidation sur la lignée plaquettaire	118
Tableau LVII : Toxicité hématologique HYPER CVAD	120
Tableau LVIII : Récapitulatif des toxicités du protocole	122
Tableau LIX : Comparatif en fonction de la réponse hématologique à l'induction	153
Tableau LX : Comparatif en fonction de la réponse cytogénétique	154
Tableau LXI : Comparatif en fonction des survies	157

Annexes

Annexe n° 1 : Panel des anticorps monoclonaux de la Cytométrie
en flux

Les tubes	FITC	PE	PerCP Cy5.5	APC
N°1	Mousse IgG	Mousse IgG	Mousse IgG	Mousse IgG
N°2	CD13	CD33	CD45	CD34
N°3	CD15	CD117	CD45	CD34
N°4	CD61	CD36	CD45	CD34
N°5	CD14	CD64	CD45	CD34
N°6	HLA DR	CD33	CD45	CD11c
N°7	CD3	CD34	CD45	CD19
N°8	CD3cy	MPO	CD79a	CD45
N°9	FMC7	CD10	CD19	CD79b
N°10	Lambda	Kappa	CD19	CD5
N°11	CD20	CD22	CD19	CD34
N°12	IgM	TdT	CD19	CD34
N°13	CD34	CD38	CD19	CD138
N°14	CD16	CD56	CD3	CD2
N°15	CD7	CD4	CD3	CD8
N°16	CD34	CD5	CD3	CD1a
N°17	CD57	TCRab	CD3	TCRgd

Annexe N° 2 : Protocole GRAAPH 2005

Phase du protocole	Dose mg/m ²	Rythme de perfusion
Prephase	Prednisone 60 mg ou solumedrol 48 mg IIT simple	j-7 à j-1
Induction (Cycle 1) Bras A	Vincristine 1mg(2mg)IVD Dexamethasone (40 mg T) PO Imatinib Mesylate 400 mg x2PO IIT triple Neupogene 5ug/KG/J SC	J1, J8,J15,J22 J1J2,J8J9,J15J16,J22J23 J1 à J28 J1J8J15 À partir de J15 jusqu'au PN>1000/mm ³
Consolidation/rattrapage (Cycle 2)	Methotrexate 1g perf de 24h Cytarabine 3 g /12h perf de 2 h Imatinib Mesylate 400 mg x2 PO IIT triple Neupogene SC	J1 J2J3 J1 à J14 J9 À partir de J9 jusqu'au PN> 1000/mm ³
Interphase : 1 et 2 Cycle de 14 jrs Deux cycles identiques Délai entre les deux cycles ne doit pas dépasser 1 mois	Methotrexate 25 mg PO 6 Mercaptopurine 60 mg PO Imatinib Mesylate 300 mgx2 PO IIT triple	J1 et J8 J1 à J14 J1 à J14 J1

PO : Peros

IIT : infiltration intrathécale

Phases du protocole	Doses /m ²	Rythme de perfusion
Patients non éligibles à une greffe Imatinib Mesylate Hyper-CVAD Cycle 3 Vincristine Adriamycine Cyclophosphamide Dexamethasone 40mg Imatinib Neupogene	2 mg DT 50 mg 300 mg/12h 40 mg DT 600 mg 5 micro/Kg/j	J4 - J11 J4 J1J2J3 J1J2J3J4-J11J12J13J14 J1 à j14 à partir de J15
Cycle 4 Methotrexate Aracytine Imatinib J1 à J14 Neupogene	1g 3 g/12h 600 mg 5 microg/Kg	J1 J2J3 J1à J14 à partir de J9
Cycle 5	Identique à la cycle 3	
Cycle 6	Identique à la cycle 4	
Cycle 7	Identique à la cycle 3	
Cycle 8	Identique à la cycle 4	
Traitement d'entretien (12 mois) Vincristine Prednisone Cycle3 Cycle 4 Imatinib	2 mg DT 200 mg DT 600 mg /J	J1 J1 à J5 Tous les 4 semaines pendant 12 mois Au 6 ème mois Remplace la réinduction (RI) Remplace le 12 ème mois de RI 12 mois en continu
Irradiation de la base du crane Si atteinte initiale méningée Associée à un renforcement des IIT (au total 12 IIT)	18 Gry (avant greffe) Ou 24 Gry (après cure 8 si pas de greffe)	

DT= dose totale

Annexe N° 2 : Consolidation hors GRAAPH 2005

Cycle 2	Methotrexate 1g perf de 24h Imatinib Mesylate 400 mg x2 PO IIT triple Neupogene SC	J1 J1 à J14 J9 À partir de J9 jusqu'au PN> 1000/mm ³
Cycle 3	Vincristine 1mg(2mg)IVD Dexamethasone (40 mg T) PO Imatinib Mesylate 400 mg x2PO IIT triple Neupogene 5ug/KG/J SC	J1, J8,J15,J22 J1J2,J8J9,J15J16,J22J23 J1 à J28 J1J8J15 À partir de J15 jusqu'au PN>1000/mm ³
Cycle 4	Methotrexate 1g perf de 24h Imatinib Mesylate 400 mg x2 PO IIT triple Neupogene SC	J1 J1 à J14 J9 À partir de J9 jusqu'au PN> 1000/mm ³
Traitement d'entretien 12 mois (cure mensuelle)	Vincristine 1mg(2mg)IVD Dexamethasone (40 mg T) PO Imatinib Mesylate 600 mg/J PO	J1 J1 J2 Tous les 4 semaines pendant 12 mois En continue

Annexes N°3 : Classification OMS de la toxicité de la Chimiothérapie

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hémoglobine (g/dl)	>110	95-109	80-94	65-79	< 65
Leucocytes (10⁹ /L)	>4	3.0-3.9	2.0-2.9	1-1.9	<1
Granulocytes (10⁹ /L)	>2	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
Plaquettes (10⁹ /L)	>100	75-99	50-74	25-49	< 25
Créatinine	<1.25xNL	1.26- 2.5xN	2.6- 5xN	5.10-10xN	>10xN
AZAT/ALAT	< 1.25xN	1.26- 2.5xN	2.6- 5xN	5.10-10xN	>10xN
Bilirubine totale	< 1.25xN	1.26- 2.5xN	2.6- 5xN	5.10-10xN	>10xN

Classification OMS de la toxicité de la chimiothérapie

Signes cliniques	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hémorragies	Aucune	Pétéchies	Légères pertes de sang	Pertes de sang importantes	Pertes de sang massives
Muqueuse Buccale	Pas de modifications	Érythème	Érythèmes, ulcères, impossibilité de manger des solides	Ulcère, nécessité d'un régime hydrique	Alimentation impossible
Nausées Vomissements	Aucun	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissement requérant un traitement	Vomissements incoercibles
Diarrhées	Aucune	Passagères : < 2 jours	Tolérables > 2 jours	Intolérables requérant un traitement	Déshydratation/ diarrhées hémorragiques
Constipation	Aucune	Minime	Modérée	Sub occlusion	Occlusion
Rythme cardiaque	Pas de modification	Tachycardie sinusale >110 au repos	Extrasystoles uni focales, arythmie sinusale	Extrasystoles sinusale nécessitant un traitement	Tachycardie ventriculaire
Fonction cardiaque	Pas de modification	Asymptomatique mais signes cardiaques anormaux	Dysfonctionnement symptomatique transitoire pas de traitement requis	Dysfonctionnement symptomatique nécessitant un traitement	Dysfonctionnement symptomatique ne répond pas au traitement
Neuropathie périphérique	Aucune	Paresthésies et ou diminution des reflexes ostéotendineux	Paresthésies sévères et ou faiblesse musculaire légère	Paresthésies intolérables et ou perte motrice marquée	Paralysie
Toxicité cutanée	Pas de modification	Érythème	Desquamation sèche, vésicules, prurit	Desquamation humide, ulcération	Nécrose nécessitant une exérèse chirurgicale
Chute de cheveux	Pas de perte	Perte minime	Alopécie modérée en plaque	Alopécie complète mais réversible	Alopécie irréversible
Signes infectieux	Aucun	Infection mineure, foyer mineur	Infection modérée, foyer curable	Infection majeure	Infection majeure, hypotension

Annexe N°4 : Liste des patients : Caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives (1)

N°	Nom/ prenom	Age	Sexe	ECOG	GB/mm ³	Hb g/dl	Pla ₃ /mm	Blastes sg %
1	AM S	51	M	0	17600	10.5	11000	54
2	AB	50	M	2	3120	7.2	35000	61
3	AH	28	F	1	186730	6.8	68000	95
4	AS	46	M	2	98780	7.7	77000	87
5	BB	19	F	1	365550	4.1	31000	98
6	BJ	28	M	0	4000	8.3	285000	40
7	BY	55	F	2	10400	7.8	11000	59
8	BA	28	F	1	234370	7.6	22000	100
9	BF	34	M	0	44400	10.6	28000	88
10	CN	53	F	1	165000	7.7	9000	100
11	CM	41	M	4	73220	3	12000	100
12	DM	32	F	0	24050	7.5	20000	72
13	DS	42	M	2	1100	9	46000	42
14	DF	56	F	0	77880	9.6	202000	67
15	HF	46	F	0	12800	7.1	78000	21
16	KF	36	F	1	122730	9	5000	85
17	KR	53	M	0	72100	13.7	239000	81
18	KA	23	M	0	38700	9.2	66000	80
19	LAK	42	F	0	23620	6.2	267000	40
20	MB	59	M	1	329490	7.5	20000	94
21	MM	55	M	1	15430	6.3	137000	77
22	MA	22	F	0	75500	9.4	90000	82
23	MF	44	F	2	198800	8.9	30000	52
24	MS	59	F	1	3200	8.3	2000	44
25	NS	54	M	3	8630	7.7	22000	16
26	OK	18	M	0	46330	11.2	140000	93
27	OT	47	M	1	94100	12.4	163000	100
28	RM	25	M	2	125270	14.6	45000	81
29	RM	50	M	0	13400	7.1	9000	85
30	SD	59	M	1	44010	9.2	237000	85
31	TC	56	F	1	5960	7.2	59000	34
32	TH	43	F	2	2890	8.2	37000	19
33	TB	50	M	0	14800	12	26000	68
34	YF	38	F	0	78700	9.1	63000	89
35	ZK	54	F	2	101540	5.8	17000	100
36	ZD	56	F	1	11300	11.4	38000	49

Annexe N°4 : Liste des patients : Caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives (2)

Blastes MO	CCC	CMF	BCR-ABL FISH	BCR – ABL BIOMOL	Anomalies additionnelles	LCR	Évaluation MO(post C1)
93	MPO neg	LALB II	78	M	Double Ph	Acellulaire	RHC
59	NF	LALB II +/CD13	21	M	non	Acellulaire	RHC
83	MPO neg	LAL B II	82	NF	non	Acellulaire	RHC
90	MPO neg	LALB II	48	NF	non	Acellulaire	RHC
100	NF	LALB II	98	NF	Deletion derivé 9, iso 9q	Acellulaire	RHC
75	NF	LALB II	82	NF	non	Acellulaire	RHC
85	MPO neg	LAL B I	92	m	non	Acellulaire	RHC
100	NF	LALB II /CD13	87	M et m faible	Double Ph	Acellulaire	RHC
83	NF	LALB II	77	NF	non	Acellulaire	RHC
100	NF	LALB II	55	NF	Double Ph	Acellulaire	RHC
100	NF	LALB II	76	m	non	Acellulaire	RHC
78	NF	LALB II	81	m	Double Ph	Acellulaire	RHC
44	NF	LAL B I	45	NF	non	Acellulaire	RHC
73	NF	LAL B II /CD13	70	M	non	Acellulaire	RHC
82	NF	LALB II	57	m	non	Acellulaire	décédé
100	NF	LALB II	80	NF	Double Ph	Acellulaire	décédé
83	NF	LALB II /CD13	NF	M		Acellulaire	RHC
90	NF	LALB II	80	NF	non	Acellulaire	RHC
51	MPO neg	LA bi lineale B/M	88	m	non	Acellulaire	RHC
100	NF	LALB II	90	M	non	NF	Décédé
79	NF	LAL B II	35	NF	non	Acellulaire	RHC
87	NF	LALB II	70	m/M faible	Double ph	NF(technique)	RHC
68	NF	LA bilineale B/M	99	NF	non	Acellulaire	RHC
84	NF	LA B II	90	NF	non	Acellulaire	RHC
100	NF	LALB II	80	m	Double Ph	Acellulaire	RHC
100	MPO neg	LALB II	71	NF	non	Acellulaire	RHC
69	MPO neg	LALB II /CD33	45	m	non	Acellulaire	RHC
89	NF	LALB II	88	NF	Double Ph	Acellulaire	RHC
60	NF	LALB II	24	NF	non	Acellulaire	RHC
87	MPO neg	LAL B II / CD33	78	m	non	Acellulaire	RHC
100	MPO neg	LALB II	99	m	Double Ph	Acellulaire	RHC
94	MPO neg	LALB II	52	M	non	Acellulaire	RHC
95	NF	LALB II	53	NF	non	Acellulaire	RHC
83	NF	LALB II	83	NF	non	Acellulaire	RHC
100	NF	LALB II /CD13	88	m	Double Ph	Acellulaire	RHC
78	MPO neg	LAL B II	39	NF	Double Ph	Acellulaire	décédée

Annexe N°4 : Liste des patients : Caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives (3)

MRD 1	Evaluation MO (post C2)	MRD2	Greffe	Rechute	Devenir	SG	SEE
RCyC /RMM	RHC	RCyC/RMM	non	non	décédé	31	31
RCyC/pas de RM	décédé		non		décédé	2	2
NF	RHC	RCyC/RMC	non	Oui(avant greffe)	décédée	8	6
RCyC					décédé	2	2
RCyP	RHC	RCyP	oui	non	vivante	82	82
RCyC	RHC	RCyC/RMC	oui	Oui(post greffe)	décédé	18	16
RCyP	RHC	RCyC	non	Oui(avant greffe)	décédée	10	6
RCyC	RHC	RCyC	oui	non	vivante	9	9
RCyC	RHC	RCyC	oui	Oui(post greffe)	décédé	28	23
RCyC	RHC	RCyP	non	Oui(avant greffe)	décédée	21	5
RCyC	RHC	RCyC	non	Oui(avant greffe)	décédé	14	9
RCyP	RHC	RCyP	En attente	non	vivante	5	5
RCyC	RHC	RCyC	non	Oui(avant greffe)	décédé	9	6
RCyP (pas de RM)	RHC	RCyC(RMM)	oui	non	décédée	12	12
NF					décédée	1	1
NF					décédée	1	1
NF	RHC	NF	oui	non	décédé	12	12
NF	RHC	RCyC	oui	non	décédé	25	25
RCyC	RHC	RCyC	oui	non	décédée	44	44
NF					décédé	1	1
RCyC	RHC	RCyC	En attente	non	vivant	3	3
RCyC	RHC	RCyC	En attente	non	vivante	11	11
RCyC	RHC	RCyC	oui	Oui(post greffe)	décédée	12	10
NF	RHC	RCyC/RMC	non	Oui(avant greffe)	décédée	34	26
RCyC	NF				décédée	2	2
RCyC	RHC	RCyC	oui	Oui(post greffe)	décédée	25	12
RCyP	RHC	RCyC	oui	Oui(avant et post greffe)	décédée	33	8
RCyC	RHC	RCyC	oui	non	vivant	84	84
RCyC	RHC	NF	oui	non	décédé	12	12
RCyC	RHC	RCyC	oui	non	décédé	11	11
RCy min	RHC	RCy min	oui	non	décédée	10	10
RCyC	NF	NF			décédée	2	2
RCyC(pas de reponse moleculaire)	RHC	NF	non	Oui(avant greffe)	décédée	18	7
NF	RHC	NF	non	Oui(avant greffe)	décédée	10	9
RCyC	RHC	RCyC	En attente	non	vivante	8	8
NF					décédée	4	4

Annexe N° 5 : Fiche technique

Fiche technique

N° FC :

N° dossier :

Date diagnostic :

a- Les données de l'état civil :

Nom :

Prenom :

Sexe :

Date et lieu de naissance :

Origine :

Profession :

b- les données anamnestiques :

Antécédents personnel :

Oncologiques

Comorbidités

Antécédents Familiaux :

c-Examen clinique :

1- ECOG (0-4)

-0 : activité normale

-1 : présence de symptômes mais poursuite d'une activité ambulatoire.

-2 : incapacité de travailler, alitement dans la journée mais moins de 50% du temps.

-3 : alitement plus de 50% de la journée.

-4 : alitement permanent, nécessité d'une aide permanente.

2- Examen clinique complet :

- Recherche d'un syndrome anémique et son retentissement
- Recherche d'un syndrome tumoral périphérique : palpation de toutes les aires ganglionnaires superficielles, palpation de la rate et précision du débord splénique, mesure de la flèche hépatique, palpation des testicules, recherche de douleurs osseuses ou de masses tumorales.
- Recherche d'un syndrome hémorragique cutaneomuqueux ou viscéral.
- Recherche de foyers infectieux.

d-Bilan diagnostique :

1-Hemogramme

2-Frottis sanguin : taux de blastes sanguins.

3-Medullogramme : taux de blastes médullaires

4-Colorations cytochimiques MPO

5-Cytométrie en flux

6- Caryotype/Fish (signal de fusion bcr-abl) :

7-Biologie moléculaire (transcrit bcr-abl)

e- Bilan d'extension :

-Bilan radiologique : radiographie pulmonaire, échographie abdominopelvienne

-Ponction lombaire

-Bilan hépatique

f-Evaluation pré thérapeutique : détermination de facteurs pronostiques.

g-Bilan pré thérapeutique : groupage sanguin phénotypé, sérologies virales (HCV, HIV, HBS), évaluation de la fonction cardiaque.

h-Traitement :

-Patients âgés de 18 à 59 ans : protocole GRAAPH

i-Evaluation thérapeutique :

-Evaluation de la corticosensibilité.

- Evaluation de l'induction : Hématologique

MRD1 (cytogénétique ou biologie moléculaire)

- Cure de rattrapage ou de consolidation :

- Evaluation 2 : Hématologique et MRD 2

- Interphase 1 et 2 :

- Eligible à la greffe de cellules souches hématopoïétiques : allogreffe ou autogreffe.

- Traitement non éligible à la greffe :

- Radiothérapie de la base du crane :

- Traitement d'entretien :

Rechute :

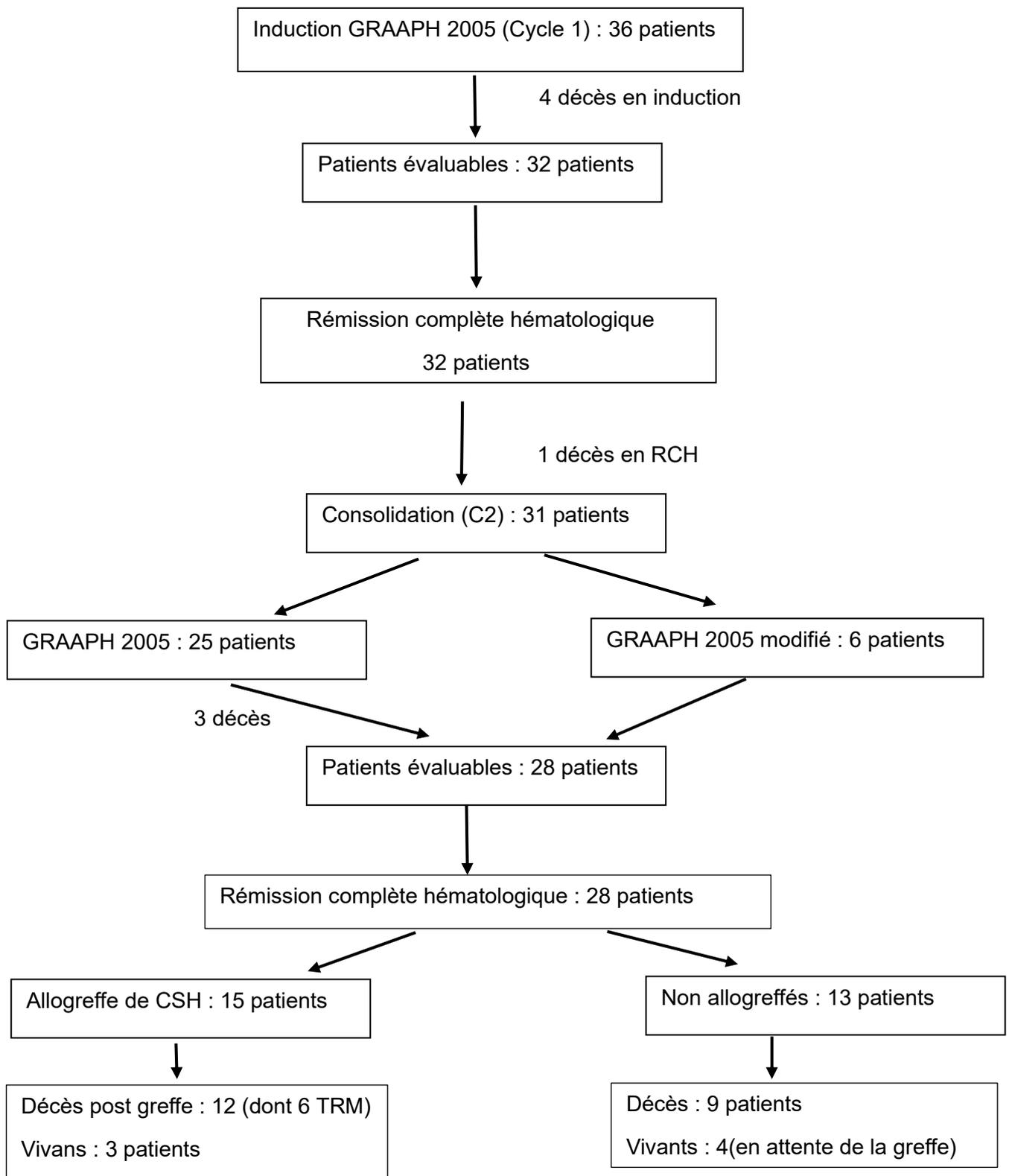
Traitement de la rechute :

- Devenir :

- Survie globale :

Annexe N° 6 :

Algorithme de prise en charge des patients LAL Ph positif



Abstract

Abstract

Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia remains a serious disease with a poor prognosis. Before the era of tyrosine kinase inhibitors, the prognosis of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia was very poor, with complete remission rates obtained with chemotherapy alone of less than 70%, and overall survival rates of less than 20%. The best results were obtained with HSC allografting in CR1, but with 5-year OS rates of no more than 10%. Over the past twenty years, several therapeutic trials have introduced tyrosine kinase inhibitors (TKIs), which have proved remarkably efficacy, with CR rates up to 90%, but relapses were inevitable, linked above all to acquired resistance to TKIs due to numerous mutations in the kinase domain. HSC allotransplantation combined with TKIs was certainly promising in terms of survival, but the toxicity associated with the procedure limited its use, especially in elderly patients. The recent arrival of new targeted molecules, third-generation TKIs and anti-CD19/3 and CD22 agents, offers hope of better results, without major toxicity and, above all, within their use in all patients. In Algeria, the management of Ph+ ALL is still beginning, given all the obstacles encountered at diagnostic level, the very limited availability of TKIs, especially 2nd and 3rd generation TKIs, limited access to allografts, and the difficulty of ensuring molecular follow-up of the disease. In an attempt to address these obstacles, we conducted a prospective study on a cohort of patients aged 18 to 59 years, with the aim of evaluating the hematological, cytogenetic and/or molecular response, overall survival and event-free survival, as well as the toxicity of the GRAAPH 2005 therapeutic protocol in our setting. We enrolled 36 patients, with a median age of 46 years (18-59 years), 77.8% over 30 years of age, a sex ratio of 1, LALB calla + in 94.4%, aberrant myeloid markers in 19.4%, and double Ph in 31.4%. The HCR rate post Cycle 1 and 2 was 90.3%, CCyR was achieved in 77.8% in MRD1 and 79.2% in MRD2. Fifteen pts (53.5%) were allografted, including 1 patient in CR2. Treatment toxicity during induction (Cycle 1) and consolidation (Cycle 2) was dominated by G3/4 hematological toxicity, essentially neutropenia complicated by G3/4 infectious events, G2/3 digestive disorders, G1 and 3 liver toxicity, G2/3 neurological disorders and metabolic disorders. The relapse rate was : 46% including 9/13 pre-transplant and 5 post-transplant (1 pt also presented a pre-transplant relapse). OS and EFS at 2 years were 31% and 21.6% respectively; at 5 years, OS was only 6.9%. Our results remain highly inadequate, in terms of the management of nosocomial infections, the leading cause of death in our patients, and the monitoring of MRD by molecular biology, in the search for other molecular anomalies with a poor prognosis, in order to identify treatment-resistant patients at an early stage. Recommendations are proposed to overcome all the obstacles identified.

Key words : leukemia, tyrosine kinase inhibitors, allotransplantation, Philadelphia chromosome-positive

Résumé

Résumé

La leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie positif reste une pathologie grave de pronostic péjoratif.

Avant l'ère des inhibiteurs de tyrosine kinase, le pronostic des leucémies aiguës lymphoblastiques à chromosome Philadelphie était très mauvais, les taux de rémission complète obtenus avec la chimiothérapie seule étaient inférieurs à 70%, avec des survies globales de moins de 20%, les meilleurs résultats étaient obtenus avec l'allogreffe de CSH en RC1, mais avec des taux de SG à 5 ans qui ne dépassent pas les 10%. Depuis plus de vingt ans, plusieurs essais thérapeutiques ont été menés en introduisant les inhibiteurs de tyrosine kinase qui se sont révélés remarquablement efficaces avec des taux de RC dépassant les 90%, mais les rechutes étaient inévitables, liées surtout aux résistances acquises aux ITKs du fait de nombreuses mutations du domaine kinase. L'allogreffe de CSH associée aux ITKs était certes prometteuse en terme de survie, cependant la toxicité liée à la procédure en limite la portée surtout chez les sujets âgés. L'arrivée récente de nouvelles molécules ciblées, ITKs de troisième génération et anti CD19 et CD22 permet d'espérer des résultats meilleurs, sans grande toxicité et surtout à portée de tous les patients. En Algérie, la prise en charge des LAL Ph+ en est à ses prémices au vu de tous les obstacles rencontrés au plan diagnostique, à la disponibilité très limitée des ITK surtout de 2^{ème} et 3^{ème} génération, à l'accès limité à l'allogreffe, et la difficulté d'assurer un suivi de la maladie sur le plan moléculaire. Nous avons pour essayer de répondre à tous ces obstacles, mené une étude prospective sur une cohorte de malades âgés de 18 à 59 ans. Les objectifs de l'étude étaient d'évaluer la réponse hématologique, cytogénétique et ou moléculaire, la survie globale et la survie sans événement ainsi que la toxicité du protocole thérapeutique GRAAPH 2005 dans notre contexte.

Nous avons colligé 36 patients, l'âge médian était de 46 ans (18-59 ans), 77.8% des pts sont âgés de plus de 30 ans ; un sex ratio de 1 ; LALB calla + dans 94.4%, les marqueurs myéloïdes aberrants étaient exprimés dans 19.4%, le double Ph était présent dans 31.4% des cas. Le taux de RHC post Cycle 1 et 2 était de 90.3%, la RCyC a été obtenue chez 77.8% en MRD1 et 79.2% en MRD2. Quinze pts (53.5%) ont été allogreffés dont 1 patient en RC2. La toxicité du traitement au cours de l'induction (Cycle 1) et la consolidation (Cycle 2) a été dominée par la toxicité hématologique de G3/4, essentiellement la neutropénie compliquée d'événements infectieux de G3/4, des troubles digestifs de G2/3, la toxicité hépatique G1 et 3, des troubles neurologiques G2/3 et des troubles métaboliques. Le taux de rechute est de : 46% dont 9/13 avant la greffe et 5 en post greffe (1 pt a présenté aussi une rechute avant greffe). La SG et la SSE à 2 ans était de 31% et 21.6% respectivement ; à 5 ans, la SG n'est plus que de 6,9%. Nos résultats restent très insuffisants, par rapport à la gestion des infections nosocomiales, première cause de décès de nos pts, au suivi de la MRD par biologie moléculaire, dans la recherche d'autres anomalies moléculaires de mauvais pronostic, et cela pour pouvoir identifier précocement les pts résistants aux traitements. Des recommandations sont proposées pour pallier à tous les obstacles identifiés.

Mots clés : Leucémie aiguë lymphoblastique, transcrite Bcr-Abl, Inhibiteur de tyrosine Kinase.

Directeur de thèse : Professeur Abad Mohand Tayeb

Co-Directrice : Professeur Taoussi Souad. Hématologie. EHS ELCC, Hopital Frantz Fanon Blida

Auteur : Docteur Rekab Nabila, Maître assistante en hématologie. EHS ELCC, Hopital Frantz Fanon Blida