

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Blida 1

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

THÈSE

Pour l'obtention du Diplôme de

DOCTEUR EN SCIENCES MÉDICALES

SPÉCIALITÉ PHARMACOLOGIE

Titre

**« Introduction du Suivi Thérapeutique
Pharmacologique de l'Imatinib chez des Patients
Atteints de Leucémie Myéloïde Chronique dans la
Pratique Courante en Algérie »**

Soutenu par

Dr. Karine REGGABI

Le 12 octobre 2020 à Blida

Directeur de Thèse : Pr. Mohamed AZZOUZ

Devant le jury composé de :

- Présidente : Pr. R.ABTROUN Faculté de Médecine d'Alger
- Rapporteur : Pr. M.AZZOUZ Faculté de Médecine d'Alger
- Membre : Pr. M.BRADAÏ Faculté de Médecine de Blida
- Membre : Pr. H.CHADER Faculté de Médecine d'Alger
- Membre : Pr. A.GHARBI Faculté de Médecine de Blida

« Guérir parfois, soulager souvent,
écouter toujours »

Louis PASTEUR

« Le commencement de toutes les
sciences, c'est l'étonnement de ce
que les choses sont ce qu'elles sont »

ARISTOTE

« Les minutes, mortel folâtre, sont
des gangues.
Qu'il ne faut pas lâcher sans en
extraire l'or »

Charles BAUDELAIRE

Serment des Apothicaires

« Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples.

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

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

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

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

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

Remerciements

A mon Directeur de Thèse, Monsieur le Professeur AZZOUZ Mohamed,

Vous avez fait renaître l'espoir en moi, en acceptant de diriger ce travail.

Vous n'avez jamais hésité à me venir en aide.

Vous m'aviez déjà généreusement donné de votre temps, lorsque, résidente, j'avais sollicité vos conseils en 2005, dans le cadre de la réalisation de mon mémoire de DEMS.

Vous m'avez accordé toute votre confiance, lorsque, quelques années plus tard, confrontée aux aléas de la vie, je me suis à nouveau présentée à vous, avec en main un sujet de thèse de DESM qui était resté à l'état de projet durant plus de 2 ans.

Vous avez alors accepté de prendre la Direction de ma thèse et m'avez tout de suite mise sur les rails.

Votre disponibilité permanente et vos encouragements m'ont été d'un précieux concours pendant toute la durée de la réalisation de ce travail.

Vos infinies connaissances, votre rigueur scientifique, vos critiques constructives et vos conseils avisés, m'ont permis d'accomplir ce travail dans les meilleures conditions et de le mener à terme.

C'est un honneur pour moi de vous avoir eu comme Directeur de Thèse.

Soyez assuré de toute ma gratitude, de mon entière reconnaissance et de mon profond respect.

Je vous réitère mes infinis remerciements.

A Monsieur le Professeur MANSOURI Mohamed Benslimane,

Vous m'avez accueillie dans votre laboratoire avec bienveillance tout au long de mon cursus de première post-graduation.

Vous m'avez accordé votre confiance en validant un sujet de thèse de DESM qui me tenait à cœur. Je vous en remercie infiniment.

Les vicissitudes de la vie vous ont, malheureusement, empêché d'aller au bout de ce projet.

Au terme de ce travail, je ne peux que rendre hommage à toute l'énergie que vous avez dépensée dans la défense de la corporation pharmaceutique en général et de pharmacologie en particulier.

Je vous en remercie encore et vous souhaite un prompt rétablissement.

A Madame la Présidente du jury,

Madame le Professeur ABTROUN Rania,

Vous m'avez fait l'honneur de présider le jury de soutenance de cette thèse et d'examiner ce travail.

Vous avez été, auparavant, une enseignante de Toxicologie exemplaire, qui a marqué mon parcours de graduation. J'ai toujours été admirative devant votre rigueur et votre sens de la pédagogie.

Pour cela ainsi que pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail et pour tous les encouragements que vous m'avez manifestés tout au long de la réalisation de cette thèse, je vous remercie infiniment et tiens à vous exprimer ma vive reconnaissance et ma profonde estime.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur CHADER Henni,

Vous m'avez fait l'honneur d'examiner ce travail, en tant que membre du jury.

Vous m'avez toujours réservé un accueil bienveillant et convivial, aussi bien durant mon cursus de graduation que de post-graduation et m'avez encouragée durant la réalisation de ce travail. J'ai eu plaisir à apprendre et à travailler avec vous.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de ma vive reconnaissance.

Monsieur le Professeur GHARBI Abdelaziz,

Vous m'avez fait l'honneur d'examiner ce travail, en tant que membre du jury.

Vous m'avez toujours encouragée à m'engager sur la voie de la recherche et à poursuivre mon travail de thèse.

Vous n'avez pas ménagé vos efforts pour que cette thèse soit soutenue dans les meilleures conditions, et ce jusqu'à la dernière minute.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur BRADAÏ Mohamed,

Vous m'avez fait l'honneur d'examiner ce travail, en tant que membre du jury.

Vous m'avez accordé votre confiance en m'ouvrant les portes de votre service d'Hématologie, dans le cadre de la réalisation de ce travail. J'y ai beaucoup appris sur la leucémie myéloïde chronique.

Vous m'avez toujours témoigné votre sympathie et n'avez cessé de m'encourager à progresser dans ma carrière hospitalo-universitaire.

Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères et de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur REGGABI Mohamed,

Vous m'avez accueillie dans votre laboratoire dans le cadre de ma projection hospitalière, en tant qu'interne en Pharmacie d'abord, puis en tant que résidente en Pharmacologie.

C'est en vous observant qu'est née ma flamme pour l'enseignement et au sein de votre service que j'ai forgé mon expérience à la paillasse.

Vous m'avez à nouveau ouvert les portes de votre service, comme à beaucoup d'autres personnes, lorsque j'étais à la recherche d'un terrain pour effectuer mon travail de thèse.

Vous m'avez toujours encouragée à persévérer et à donner le meilleur de moi-même dans tout ce que j'ai pu entreprendre.

J'ai tellement appris avec vous, aussi bien humainement que professionnellement.

J'espère avoir été à la hauteur de ce que vous m'avez apporté.

C'est avec une grande émotion que j'essaye de traduire ce que je vous dois, tout en sachant qu'aucun mot ne sera assez fort pour vous exprimer ma reconnaissance.

Pour tout cela ... et pour tant d'autres choses ... je vous dis merci.

Je présente également mes vifs remerciements à tous les **collaborateurs scientifiques et investigateurs**, qui m'ont permis de mener mes investigations au sein de leurs services et m'ont réservé le meilleur accueil :

Monsieur le Professeur BRADAÏ Mohamed, Chef de Service d'Hématologie du CLCC Zabana de Blida, je vous réitère mes remerciements ;

Monsieur le Professeur ABAD Mohand Tayeb, ancien Chef de Service d'Hématologie du CLCC Zabana de Blida ;

Madame le Professeur BOUCHAKOUR Amina, hématologue au niveau du service d'Hématologie du CLCC Zabana de Blida ;

Monsieur le Professeur NEKKAL Mohamed Salim, Chef de Service d'Hématologie et CTS du CHU Béni-Messous d'Alger ;

Madame le Professeur BOUDJERRA Nadia, ancienne Chef de Service d'Hématologie du CHU Béni-Messous d'Alger ;

Madame le Professeur KERRAR Chahira, hématologue au niveau du service d'Hématologie du CHU Béni-Messous d'Alger (consultation d'hématologie au niveau de la polyclinique du 8 mai 1945, Bouzaréah) ;

Monsieur le Professeur AÏT-ALI Hocine, Chef de Service d'Hématologie du CHU de Tizi-Ouzou ;

Madame le Professeur GHERRAS Sabiha, hématologue au niveau du service d'Hématologie du CHU de Tizi-Ouzou ;

Monsieur le Professeur RAMAOUN Mohamed, Chef de Service d'Hématologie du CHU de Blida ;

Madame le Professeur BENFENATKI N., Chef de Service de Médecine Interne de l'EPH de Rouiba ;

Monsieur le Professeur BELAKEHAL Salah-Eddine, ancien Chef de Service d'Hématologie de l'Hôpital Central de l'Armée – Aïn-Naadja ;

Monsieur le Professeur REGGABI Mohamed, ancien Chef de Service du Laboratoire Central et de la Pharmacie de l'EHS Ali Aït-Idir ;

Monsieur le Professeur SADOUKI Djamel, Chef de Service de Toxicologie de l'Hôpital Central de l'Armée – Aïn-Naadja ;

Monsieur le Professeur DJIDJIK Réda, Chef de Service du Laboratoire d'Immunologie du CHU Béni-Messous ;

Monsieur le Professeur MEKACHER Redouane, Chef de Service de Toxicologie du CHU de Tizi-Ouzou ;

Le Docteur FERROUDJ Nawel, hématologue au niveau du service d'Hématologie et CTS du CHU Béni-Messous d'Alger ;

Le Docteur BENYAA Nisrine, hématologue au niveau du service d'Hématologie et CTS du CHU Béni-Messous d'Alger ;

Le Docteur BERKANI Lylia Meriem, immunologue au niveau du laboratoire d'Immunologie du CHU Béni-Messous d'Alger ;

Le Docteur OUABEL H., hématologue au niveau du service d'Hématologie du CHU de Blida ;

Le Docteur SEMMOUD, hématologue au niveau du service de Médecine Interne de l'EPH de Rouiba.

Mes plus vifs remerciements vont également à **Madame le Professeur ABROUK Samira**, médecin pédiatre et Professeur en Biostatistiques, pour son aide précieuse et sa patience.

Je remercie chaleureusement **Madame le Professeur HADJOU DJ Ouahiba**, qui m'a guidée sur la bonne voie, depuis mon internat en Pharmacie, qui n'a cessé de m'encourager, tout au long de la réalisation de ce travail, et qui n'a ménagé aucun effort pour que ce travail de longue haleine porte ses fruits.

Je remercie aussi **Madame le Professeur BELHANI Meriem**, ancienne Chef de Service d'Hématologie du CHU Béni-Messous, pour son aide et ses encouragements.

Je tiens également à remercier mes aînés en Pharmacologie, pour m'avoir toujours encouragée à aller de l'avant :

Monsieur le Professeur MANSOURI Mohamed Benslimane, auquel je réitère mes remerciements et mes pensées ;

Monsieur le Professeur TOUMI Houari ;

Monsieur le Professeur MANSOURI Kamel ;

Monsieur le Professeur CHADER Henni, auquel je réitère mes remerciements.

Je me dois également de remercier **Madame le Professeur BENAZIZ Ouarda**, Chef du Département de Pharmacie de la Faculté de Médecine de Blida, pour ses conseils avisés, ses encouragements et sa compréhension.

Je remercie également le **Docteur NOUAR Djamila**, Sous-Directrice des Produits Pharmaceutiques au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida, pour avoir toujours su trouver les mots d'encouragement à mon égard et pour sa sympathie, sa bienveillance et l'aide précieuse qu'elle m'a apportée, tout au long de la réalisation de ce travail.

Je remercie aussi, tout particulièrement, le **Docteur ABOURA Radia**, collègue et amie, qui m'a donné la chance de rencontrer et d'échanger avec deux pharmacologues de renom, avec lesquels j'ai beaucoup appris sur les thérapies ciblées en général et sur le suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib en particulier : Messieurs Benoît BLANCHET et Christophe BARDIN, que je remercie également.

Je remercie aussi **Madame TRABELSI Zoubida**, gérante de la société EURL PPC, et **Monsieur ABDENNEBI Karim**, gérant du laboratoire IMD, pour m'avoir, généreusement, permis d'acquérir des kits de PCR qui ont, non seulement facilité la réalisation de cette étude, mais également profité aux patients. Votre intérêt pour la recherche scientifique m'a agréablement surpris.

Mes remerciements vont également aux résidents qui ont aidé, même momentanément, à réaliser ce travail, notamment : BOUKHADRA Rachida, BELAHCENE Ikram, REBAHI Afaf, HAMRAOUI Amina, GACEM Hanène et MATMAR Anis.

Je ne peux clôturer cette partie sans remercier **les 142 patients** qui m'ont fait confiance et ont accepté de participer à cette étude, en ayant une pieuse pensée pour les 4 d'entre eux qui sont décédés au cours de la réalisation de cette étude. J'espère que ce travail permettra d'améliorer votre prise en charge ainsi que celle de tous les patients souffrant de leucémie myéloïde chronique.

Je remercie enfin, tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à la réussite de ce travail.

Dédicaces

A mon fils qui illumine ma vie.

A mes parents pour avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui, pour leur dévouement, leur amour, leur présence et leur soutien tout au long des épreuves de la vie.

A mon époux qui m'a toujours épaulée et n'a cessé de m'encourager à aller de l'avant.

A mes sœurs qui ont toujours été présentes pour moi.

A tous ceux qui me sont chers.

A la mémoire de mes grands-mères et de tous ceux qui nous ont quittés trop tôt.

Table des matières

Liste des figures.....	xi
Liste des tableaux.....	xv
Liste des annexes	xxi
Liste des abréviations.....	xxii
Introduction	1
Revue bibliographique	4
Chapitre I - Historique : du remède ancien à la thérapie ciblée	5
I.1. Naissance du médicament	5
I.2. Thérapie anticancéreuse	6
I.3. L'imatinib : première thérapie ciblée orale	8
Chapitre II - Thérapies ciblées anticancéreuses	12
II.1. Définition	12
II.2. Particularités de la cellule cancéreuse et mécanismes oncogéniques.....	13
II.3. Place des thérapies ciblées dans le traitement du cancer	14
II.4. Classification des thérapies ciblées	15
II.4.1.1. Anticorps monoclonaux.....	16
II.4.1.2. Inhibiteurs kinases.....	16
II.4.2. Classification en fonction de la cible	18
II.4.2.1. Cibles exprimées par les cellules cancéreuses elles-mêmes.....	18
II.4.2.2. Microenvironnement tumoral.....	18
II.4.2.3. Système immunitaire	18
II.5. Exemples de familles de médicaments appartenant aux thérapies ciblées	19
II.6. Stratégies ciblées anti-cancéreuses.....	19
II.6.1. Ciblage extra-cellulaire	21
II.6.2. Ciblage intra-cellulaire.....	21
II.7. Mise en évidence des cibles	22
II.8. Association des thérapies ciblées.....	24
II.9. Voie orale et thérapies ciblées	25
II.10. Exemple : les inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK)	25
II.10.1. Tyrosine kinases (TK)	26

II.10.2. Inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK)	27
II.11. Thérapies ciblées orales en Algérie - Application à l'imatinib.....	28
II.11.1. Spécialités à base d'imatinib commercialisées en Algérie	28
II.11.2. Approvisionnement et dispensation	30
Chapitre III - Pharmacologie de l'imatinib.....	31
III.1. Propriétés physico-chimiques	31
III.2. Propriétés pharmacocinétiques	32
III.2.1. Absorption	33
III.2.1.1. Site d'absorption	33
III.2.1.2. Exposition	33
A. Biodisponibilité	33
B. Concentration plasmatique résiduelle	34
C. Administrations répétées.....	34
III.2.1.3. Modification de l'absorption	35
III.2.1.4. Cas particulier de l'enfant	35
III.2.2. Distribution.....	35
III.2.2.1. Liaison au niveau sanguin.....	35
III.2.2.2. Volume de distribution (V_d).....	36
III.2.2.3. Protéines d'influx et d'efflux	36
III.2.3. Elimination.....	37
III.2.3.1. Biotransformation	37
A. Enzymes de biotransformation.....	37
B. Principal métabolite	39
C. Influence de la fonction hépatique	39
III.2.3.2. Excrétion.....	40
A. Excrétion fécale versus excrétion urinaire.....	40
B. Demi-vie d'élimination.....	40
C. Clairance.....	40
D. Influence de la fonction rénale	41
III.3. Relation structure-activité.....	42
III.4. Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques.....	43
III.5. Indications	45
III.5.1. Pathologies hématologiques	46
III.5.2. Pathologies non hématologiques.....	47
III.6. Interactions médicamenteuses	47

III.6.1. Interactions médicamenteuses impliquant la biotransformation	47
III.6.1.1. Médicaments susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques d'imatinib	48
III.6.1.2. Médicaments susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques d'imatinib	48
III.6.1.3. Médicaments pour lesquels l'imatinib est susceptible de modifier les concentrations plasmatiques	49
III.6.2. Interactions médicamenteuses impliquant les transporteurs	50
III.6.3. Autres interactions médicamenteuses.....	51
III.7. Effets indésirables - Toxicité.....	51
III.7.1. Etude IRIS.....	52
III.7.2. Etudes algériennes	53
III.7.3. Autres données	53
III.8. Contre-indications	56
III.9. Populations particulières.....	56
III.9.1. Femmes en âge de procréer, femmes enceintes et allaitantes	56
III.9.2. Population pédiatrique.....	57
III.9.3. Sujets âgés	58
III.9.4. Insuffisants hépatiques	58
III.9.5. Insuffisants rénaux	58
Chapitre IV - Place de l'imatinib dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique.....	59
IV.1. Leucémie myéloïde chronique	59
IV.1.1. Définition.....	59
IV.1.2. Epidémiologie.....	60
IV.1.3. Etiologie.....	61
IV.1.4. Physiopathologie	62
IV.1.4.1. Chromosome Philadelphie et son équivalent moléculaire <i>BCR-ABL</i>	62
IV.1.4.2. Protéines BCR, ABL et BCR-ABL.....	63
IV.1.4.3. Leucémogénèse	64
IV.1.4.5. Instabilité génétique et progression de la maladie.....	65
IV.1.5. Phases de la LMC.....	65
IV.1.5.1. Phase chronique.....	65
IV.1.5.2. Phase accélérée.....	66
IV.1.5.3. Phase d'acutisation ou crise blastique	66
IV.1.6. Diagnostic.....	67
IV.1.6.1. Diagnostic cytologique	67

IV.1.6.2. Diagnostic cytogénétique.....	67
IV.1.6.3. Diagnostic moléculaire.....	68
IV.1.7. Scores pronostiques.....	69
IV.1.7.1. Score de Sokal.....	69
IV.1.7.2. Score de Hasford.....	70
IV.1.7.3. Score EUTOS.....	70
IV.1.7.4. Score ELTS.....	70
IV.2. Traitement de la leucémie myéloïde chronique - Place de l’imatinib.....	70
IV.2.1. Evolution du traitement de la leucémie myéloïde chronique.....	70
IV.2.1.1. Traitements de la leucémie myéloïde chronique avant l’ère de l’imatinib.....	70
IV.2.1.2. Traitement de la leucémie myéloïde chronique à l’ère de l’imatinib.....	71
IV.2.2. Démarche thérapeutique.....	71
IV.2.2.1. Traitement de la leucémie myéloïde chronique en phase chronique.....	72
A. Recommandations de l’ELN (129).....	72
B. Recommandations du groupe GAT-LMC (99).....	74
IV.2.2.2. Traitement de la leucémie myéloïde chronique en phases accélérée et blastique.....	75
A. Recommandations de l’ELN.....	75
B. Recommandations du groupe GAT-LMC.....	76
IV.2.3. Evaluation de la réponse au traitement par imatinib et autres ITK.....	76
IV.2.3.1. Principales évaluations.....	77
A. Evaluation hématologique.....	77
B. Evaluation cytogénétique.....	77
C. Evaluation moléculaire.....	77
IV.2.3.2. Types de réponses au traitement par imatinib et inhibiteurs de tyrosine kinases..	79
A. Selon l’ELN 2013.....	79
B. Selon le groupe GAT-LMC (99).....	81
IV.2.4. Arrêt du traitement par imatinib et autres inhibiteurs de tyrosine kinases.....	82
IV.3. Apport de l’imatinib dans le traitement de la LMC.....	83
IV.3.1. Au cours des étapes de développement.....	83
IV.3.1.1. Phases 1 et 2.....	83
IV.3.1.2. Phase 3.....	84
IV.3.2. Autres apports de l’imatinib.....	85
Chapitre V - Suivi thérapeutique pharmacologique de l’imatinib chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique.....	87
V.1. Définitions.....	87

V.2. Objectifs du suivi thérapeutique pharmacologique.....	88
V.3. Médicaments concernés par le STP	89
V.3.1. Caractéristiques pharmacocinétiques.....	89
V.3.2. Caractéristiques pharmacodynamiques.....	89
V.3.3. Caractéristiques analytiques.....	89
V.3.4. Caractéristiques cliniques	90
V.4. Suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib.....	90
V.4.1. Suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib de 2007 à nos jours	90
V.4.2. Justification du suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib	91
V.4.2.1. Résistance à l'imatinib.....	91
A. Résistances liées à la cellule leucémique.....	92
A1. Résistances BCR-ABL dépendantes.....	92
A2. Résistances BCR-ABL indépendantes.....	92
B. Résistances non liées à la cellule leucémique.....	92
B1. Défaut d'observance	92
B2. Résistances pharmacocinétiques.....	93
B2.a. Pompes d'efflux et d'influx	93
B2.b. Cytochrome P450.....	93
B2.c. Albumine et α 1-glycoprotéine acide (AGP).....	95
V.4.2.2. Existence d'un paramètre pharmacocinétique adéquat pour le STP de l'imatinib ..	95
V.4.2.3. Variabilité des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib et existence d'une relation concentration - effet	96
A. Etudes occidentales	96
B. Etudes asiatiques	97
V.4.2.4. Etudes prospectives contrôlées visant à démontrer l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib en routine	98
A. Etude suisse : I-COME	99
B. Etude française : OPTIM Imatinib	99
C. Etude néerlandaise.....	100
V.4.2.5. Résumé des éléments en faveur du STP de l'imatinib.....	100
V.4.3. Etat des connaissances sur le dosage de l'imatinib	102
V.4.3.1. Données générales sur l'HPLC-UV.....	103
A. Principe	103
B. Composition d'une chaîne HPLC.....	104
C. Phase stationnaire et phase mobile.....	105
C1. Phase stationnaire.....	105

C2. Phase mobile	106
V.4.3.2. Techniques HPLC-UV développées dans le cadre du suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib	106
V.4.3.3. Autres méthodes de dosage de l'imatinib plasmatique (134)	108
Partie pratique	109
Présentation de l'étude	110
Chapitre I - Matériels et méthodes	111
I.1. Type et population d'étude	111
I.1.1. Type d'étude et considérations éthiques	111
I.1.2. Population d'étude	111
I.1.2.1. Services de recrutement	111
I.1.2.2. Critères d'inclusion	112
I.1.2.3. Critères de non inclusion	112
I.1.2.4. Critères de sortie de l'étude	112
I.1.2.5. Cas inclus et date d'inclusion	112
I.1.2.6. Taille de l'échantillon	113
I.1.2.7. Questionnaire	113
I.2. Paramètres étudiés	114
I.2.1. Dosage plasmatique de l'imatinib	114
I.2.2. Données épidémiologiques, diagnostiques et d'évaluation de la réponse au traitement	115
I.2.3. Critères de jugement	116
I.2.4. Moments des dosages de l'imatinib au cours du suivi	118
I.2.5. Plan d'analyse statistique	119
I.2.5.1. Analyse descriptive de l'échantillon	119
I.2.5.2. Analyse descriptive des réponses au traitement	119
I.2.5.3. Analyse descriptive des effets indésirables et toxicités	119
I.2.5.4. Réponse aux objectifs de l'étude	119
I.3. Réactifs et matériel	121
I.3.1. Réactifs	121
I.3.2. Petit matériel et consommable	122
I.3.3. Equipements / Appareillages communs de laboratoire	122
I.3.4. Système chromatographique	123
I.4. Optimisation de la méthode de dosage de l'imatinib	123
I.4.1. Choix du mode de pré-traitement de l'échantillon	123
I.4.2. Spectre de référence de l'imatinib	124

I.4.3. Choix de la composition des phases stationnaire et mobile.....	125
I.4.4. Choix de l'étalon interne	125
I.4.5. Choix de la gamme d'étalonnage	128
I.4.6. Choix de la longueur de la colonne	129
I.4.7. Résumé des conditions opératoires.....	131
I.5. Techniques analytiques de diagnostic et de réponse au traitement.....	131
I.6. Protocole analytique	133
I.6.1. Préparation des solutions de travail	133
I.6.1.1. Phase mobile	133
I.6.1.2. Solvant d'extraction	134
I.6.1.3. Matrice biologique	135
I.6.1.4. Etalons.....	135
A. Solutions d'imatinib	135
I.6.2. Préparation de la gamme d'étalonnage et des contrôles de qualité (CQI).....	137
I.6.3. Extraction des échantillons	137
I.6.4. Analyse chromatographique	138
I.6.5. Calcul des concentrations plasmatiques d'imatinib.....	138
Chapitre II - Validation analytique.....	141
II.1.1. Linéarité.....	142
II.1.1.1. Fonction de réponse - Intervalle de dosage.....	142
II.1.1.2. Tests statistiques.....	142
II.1.1.3. Courbe : concentrations calculées / concentrations introduites.....	143
II.1.2. Limites de détection (LOD) et de quantification (LOQ).....	144
II.1.2.1. Limite de détection (LOD)	144
II.1.2.2. Limite de quantification	145
II.1.3. Fidélité.....	146
II.1.3.1. Répétabilité	146
II.1.3.2. Fidélité intermédiaire.....	147
II.1.4. Justesse (biais).....	148
II.1.5. Incertitude de mesure.....	149
II.1.6. Rendement d'extraction - Effet matrice	149
II.1.7. Contamination.....	150
II.1.8. Stabilité.....	151
II.1.8.1. Solutions de stock d'imatinib	151
II.1.8.2. Gamme intermédiaire d'imatinib.....	151

II.1.8.3. Matrice biologique	152
II.1.8.4. Etalon interne (clozapine)	152
II.1.9. Spécificité - Sélectivité	153
II.2. Profil d'exactitude	154
II.3. Résultats de la validation complète	155
II.3.1. Linéarité.....	155
II.3.1.1. Chromatogrammes	155
II.3.1.2. Données de linéarité	158
A. Première approche	158
B. Seconde approche : concentrations calculées / concentrations introduites	159
II.3.2. Limites de détection (LOD) et de quantification (LOQ).....	160
II.3.3. Fidélité.....	162
II.3.4. Justesse (biais).....	163
II.3.5. Incertitude de mesure.....	163
II.3.6. Rendement d'extraction - Effet matrice	164
II.3.7. Contamination.....	166
II.3.8. Stabilité.....	166
II.3.9. Spécificité - Sélectivité	170
II.3.9.1. Spectres d'absorption	170
II.3.9.2. Mélange de médicaments.....	171
II.3.9.3. Echantillons de patients	173
II.3.10. Résumé des performances de la méthode de dosage de l'imatinib.....	175
II.4. Résultats de la validation par le profil d'exactitude.....	176
Chapitre III - Résultats de l'étude de stratégie diagnostique.....	180
III.2. Résultats de l'étude de stratégie diagnostique.....	182
III.2.1. Analyse descriptive de l'échantillon.....	182
III.2.1.1. Répartition selon le centre.....	182
III.2.1.2. Répartition selon la wilaya	182
III.2.1.3. Répartition selon le type de cas	183
III.2.1.4. Répartition selon le sexe	184
III.2.1.5. Age des patients.....	184
III.2.1.6. Caractéristiques anthropométriques	185
III.2.1.7. Répartition selon le niveau d'instruction.....	187
III.2.2. Données diagnostiques	187
III.2.2.1. Nombre de globules blancs au diagnostic.....	187

III.2.2.2. Présence d'une splénomégalie	188
III.2.2.3. Diagnostic spécifique	188
III.2.2.4. Anomalies chromosomiques additionnelles	189
III.2.2.5. Scores pronostiques	190
A. Score de Sokal	190
B. Score EUTOS.....	190
C. Score de Hasford	191
D. Score ELTS	192
III.2.2.6. Pathologies et traitements associés.....	192
III.2.3. Données liées au traitement et au suivi des patients	193
III.2.3.1. Durée de suivi.....	193
III.2.3.2. Traitement par l'imatinib	193
A. Posologie initiale	193
B. Modification de posologie	194
C. Interruption momentanée du traitement.....	194
D. Observance au traitement	195
E. Caractéristiques des patients sortis de l'étude et switches	196
III.2.3.3. Réponses au traitement.....	198
A. Réponse hématologique	198
B. Réponse cytogénétique	199
C. Réponse moléculaire.....	200
I.2.3.4. Effets indésirables et toxicités.....	201
III.2.4. Résultats liés aux objectifs de l'étude	203
III.2.4.1. Objectif principal : détermination du seuil d'efficacité de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour l'obtention d'une réponse moléculaire optimale... 203	
A. Concentration plasmatique résiduelle d'imatinib et réponse moléculaire majeure à 12 mois	203
A1. Inclusion de tous les patients.....	203
A2. Exclusion des non observants	210
A3. Prise en considération des critères du groupe GAT-LMC	213
B. Concentration plasmatique résiduelle d'imatinib et réponse moléculaire majeure à 18 mois	218
III.2.4.2. Objectifs secondaires	220
A. Détermination des seuils d'efficacité de la réponse hématologique et de la réponse cytogénétique	220
A1. Réponse hématologique complète (RHC) à 3 mois	220

A2. Réponse cytogénétique complète (RCyC) à 6 mois	221
B. Etude du potentiel prédictif de la détermination précoce des concentrations plasmatique de l'imatinib pour la réponse moléculaire	227
B1. Inclusion de tous les patients à 12 mois (critères ELN).....	227
B2. Exclusion des valeurs extrêmes à 12 mois (critères ELN)	229
B3. Inclusion de tous les patients à 18 mois (critères GAT-LMC).....	235
C. Détermination de la variabilité inter-individuelle de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib.....	238
D. Détermination de la variabilité intra-individuelle de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib.....	240
E. Corrélation entre l'intensité de la réponse moléculaire et les concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib	245
F. Concentration plasmatique résiduelle d'imatinib et toxicité hématologique	248
Chapitre IV - Discussion	250
Conclusion générale et perspectives	281
Bibliographie	I
Annexes	XV
Résumé.....	LXVIII

Liste des figures

Figure	Page
Figure 1 : Célèbre manuscrit d'Ibn Sina intitulé « Qânun Fi'Tib »	5
Figure 2 : (a) Portrait de Pierre Alliot (1610-1685), inventeur de la poudre d'Alliot - (b) Page de garde du « traité du cancer » de Pierre Alliot	7
Figure 3 : Une du magazine TIME du 28 mai 2001	10
Figure 4 : Photo de Charles Sawyers, Brian Druker et Nicholas Lydon recevant le prix Lasker en 2009	10
Figure 5 : Schéma récapitulatif des caractéristiques acquises des cellules cancéreuses	14
Figure 6 : Place des thérapies ciblées au sein des médicaments anti-cancéreux et périmètre de la médecine de précision	17
Figure 7 : Stratégies ciblées anti-cancéreuses	20
Figure 8 : Représentation schématique du domaine kinase d'une tyrosine kinase	26
Figure 9 : Formule développée du mesylate d'imatinib	32
Figure 10 : Schéma illustrant les étapes de la pharmacocinétique de l'imatinib	38
Figure 11 : Formule chimique développée de l'imatinib avec mise en évidence des groupements impliqués dans la relation structure-activité	43
Figure 12 : Mécanisme d'action de l'imatinib - Exemple de l'inhibition de la tyrosine kinase BCR-ABL dans la LMC	44
Figure 13 : Schématisation de la translocation t (9,22) aboutissant à la formation du chromosome Philadelphie	62
Figure 14 : Représentation schématique des formes active et inactive de la protéine BCR-ABL	64
Figure 15 : Diagnostic cytogénétique de la LMC	68
Figure 16 : Stratégie de traitement de la LMC en phase chronique selon ELN 2013	74
Figure 17 : Stratégie de traitement de la LMC en phases accélérée et blastique selon ELN 2013	76
Figure 18 : Correspondance approximative entre le ratio BCR-ABL/ABL, le nombre de cellules leucémiques et la réponse au traitement.	78
Figure 19 : Représentation schématique des principaux mécanismes de résistance à l'imatinib	94
Figure 20 : Schéma simplifié d'une chaîne HPLC	105
Figure 21 : Spectre d'absorption UV de l'imatinib, en milieu aqueux	124
Figure 22 : Chromatogramme d'une solution d'imatinib (standard) et de clozapine (étalon interne)	126
Figure 23 : Chromatogramme obtenu en utilisant la norclozapine comme étalon interne	126
Figure 24 : Chromatogramme obtenu en utilisant la rispéridone comme étalon interne dans les mêmes conditions que la clozapine et la norclozapine	127
Figure 25 : Chromatogramme obtenu en utilisant la rispéridone comme étalon interne à un débit de 1,5 ml/ mn et avec une teneur d'acétonitrile de 27 %	127
Figure 26 : Chromatogramme obtenu en utilisant la rispéridone comme étalon interne à un débit de 1,5 ml/ mn et avec une teneur d'acétonitrile de 25 %	127
Figure 27 : Spectre d'absorption UV de la clozapine en milieu aqueux	128
Figure 28 : Chromatogramme d'une solution d'imatinib et de clozapine Phase stationnaire : colonne C18 de 25 cm de long	130
Figure 29 : Chromatogramme d'une solution d'imatinib et de clozapine	130
Figure 30 : Schéma récapitulatif de la procédure analytique	139

Figure	Page
Figure 31 : Chromatogramme du blanc réactif	155
Figure 32 : Chromatogramme du blanc matrice	155
Figure 33 : Chromatogramme du point G0 (clozapine)	156
Figure 34 : Chromatogramme du point G1 (imatinib à 0,2 mg/l et clozapine)	156
Figure 35 : Chromatogramme du point G2 (imatinib à 0,5 mg/l et clozapine)	156
Figure 36 : Chromatogramme du point G3 (imatinib à 1 mg/l et clozapine)	157
Figure 37 : Chromatogramme du point G4 (imatinib à 2 mg/l et clozapine)	157
Figure 38 : Chromatogramme du point G5 (imatinib à 4 mg/l et clozapine)	157
Figure 39 : Dosage chromatographique de l'imatinib. Courbe d'étalonnage moyenne	159
Figure 40 : Dosage chromatographique de l'imatinib. Courbe moyenne selon la seconde approche	160
Figure 41 : Superposition des droites moyennes de la gamme matrice et de celle dans la phase mobile	164
Figure 42 : Spectre d'absorption UV de l'imatinib dans un sérum lyophilisé reconstitué	170
Figure 43 : Spectre d'absorption UV de la clozapine dans un sérum lyophilisé reconstitué	170
Figure 44 : Chromatogrammes obtenus avec le mélange de médicaments additionnés d'imatinib et de clozapine	172
Figure 45 : Chromatogramme obtenu avec la lamotrigine seule à faible et forte concentration	173
Figure 46 : Chromatogramme obtenu avec l'échantillon du premier patient dans le cadre de l'étude de sélectivité	174
Figure 47 : Chromatogramme obtenu avec l'échantillon du second patient dans le cadre de l'étude de sélectivité	174
Figure 48 : Dosage de l'imatinib. Profil d'exactitude exprimé par le biais relatif	178
Figure 49 : Diagramme de flux de l'étude de stratégie diagnostique	180
Figure 50 : Diagramme de flux de la réalisation de l'objectif principal	181
Figure 51 : Répartition des patients selon le service de suivi	182
Figure 52 : Répartition des patients selon la wilaya	183
Figure 53 : Répartition des patients selon le type de cas	183
Figure 54 : Répartition des patients selon le sexe	184
Figure 55 : Répartition des patients par tranches d'âge	185
Figure 56 : Répartition des patients par classe de BMI	186
Figure 57 : Répartition des patients par niveau d'instruction	187
Figure 58 : Répartition des patients selon la présence de splénomégalie au diagnostic	188
Figure 59 : Répartition des patients selon le fait que le diagnostic cytogénétique ait été effectué ou non	189
Figure 60 : Répartition des patients selon le fait que le diagnostic moléculaire ait été effectué ou non	189
Figure 61 : Répartition des patients en fonction de la présence d'une anomalie cytogénétique additionnelle au diagnostic	189
Figure 62 : Répartition des patients en fonction du type d'anomalie chromosomique additionnelle	189
Figure 63 : Répartition des patients selon le risque lié au score de Sokal	190
Figure 64 : Répartition des patients selon le risque lié au score EUTOS	191
Figure 65 : Répartition des patients selon le risque lié au score de Hasford	192
Figure 66 : Répartition des patients en fonction de la présence de pathologie(s) associée(s)	192
Figure 67 : Répartition des patients en fonction d'éventuels traitements associés en lien avec d'autres pathologies	192
Figure 68 : Répartition des patients selon la posologie initiale d'imatinib prescrite	193

Figure	Page
Figure 69 : Répartition des patients en fonction de la modification de la posologie initiale d'imatinib	194
Figure 70 : Répartition des patients en fonction de l'augmentation ou non de la posologie d'imatinib	194
Figure 71 : Répartition des patients en fonction d'une éventuelle interruption momentanée du traitement par l'imatinib	195
Figure 72 : Répartition des patients en fonction de l'observance au traitement selon leur propre estimation	195
Figure 73 : Répartition des patients en fonction de l'observance au traitement selon l'estimation de l'investigateur	195
Figure 74 : Répartition des patients en fonction de la raison de leur sortie de l'étude	196
Figure 75 : Répartition des patients en fonction du remplacement du traitement par l'imatinib	197
Figure 76 : Répartition des patients en fonction du traitement de remplacement de l'imatinib	197
Figure 77 : Répartition des patients en fonction de l'obtention d'une réponse hématologique complète à 3 mois	198
Figure 78 : Répartition des patients en fonction de l'obtention d'une réponse hématologique complète à n'importe quel moment	198
Figure 79 : Répartition des patients en fonction de la perte de la réponse hématologique complète	199
Figure 80 : Répartition des patients en fonction de l'obtention d'une réponse cytogénétique complète à 6 mois	199
Figure 81 : Répartition des patients en fonction de l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 12 mois	200
Figure 82 : Répartition des patients en fonction de l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 18 mois	200
Figure 83 : Répartition des patients en fonction de la perte de la réponse moléculaire majeure	201
Figure 84 : Comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib chez les répondeurs et non répondeurs pour la réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN	205
Figure 85 : Courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN	206
Figure 86 : Comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib chez les répondeurs et non répondeurs pour la réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN après exclusion des non observants	211
Figure 87 : Courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN après exclusion des non observants	212
Figure 88 : Comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib chez les répondeurs et non répondeurs pour la réponse moléculaire optimale à 12 mois selon les critères GAT-LMC	215
Figure 89 : Courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour l'obtention d'une réponse moléculaire optimale à 12 mois selon les critères GAT-LMC	216
Figure 90 : Comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib chez les répondeurs et non répondeurs pour la réponse moléculaire à 18 mois selon les critères GAT-LMC	219
Figure 91 : Courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 18 mois selon les critères GAT-LMC	220

Figure	Page
Figure 92 : Comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib chez les répondeurs et non répondeurs pour la réponse cytogénétique à 6 mois	223
Figure 93 : Courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour l'obtention d'une réponse cytogénétique complète à 6 mois	224
Figure 94 : Comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib à 1 mois chez les répondeurs et non répondeurs pour la réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN	228
Figure 95 : courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib à 1 mois pour l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN	229
Figure 96 : Comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib à 1 mois chez les répondeurs et non répondeurs pour la réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN après exclusion des 3 valeurs extrêmes	231
Figure 97 : Courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib à 1 mois pour l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN après exclusion des 3 valeurs extrêmes	232
Figure 98 : Comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib à 1 mois chez les répondeurs et non répondeurs pour la réponse moléculaire majeure à 18 mois selon les critères GAT-LMC	236
Figure 99 : Courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib à 1 mois pour l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 18 mois selon les critères GAT-LMC	237
Figure 100 : Graphique représentant la tendance de l'évolution de la variabilité inter-individuelle de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib au cours du temps à la posologie de 400 mg/j	240
Figure 101 : Répartition des coefficients de variation intra-individuels d'imatinib en fonction de la posologie et mise en évidence des quartiles chez tous les patients	243
Figure 102 : Répartition des coefficients de variation intra-individuels d'imatinib en fonction de la posologie et mise en évidence des quartiles chez les patients observants	245
Figure 103 : Répartition des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib en fonction de l'intensité de la réponse et mise en évidence des quartiles	246
Figure 104 : Graphique représentant la tendance linéaire de l'évolution des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib en fonction de l'intensité de la réponse moléculaire.	248

Liste des tableaux

Tableau	Page
Tableau I : Principaux mécanismes oncogéniques inhibés par les thérapies ciblées	23
Tableau II : Exemples de tests compagnons	24
Tableau III : ITK enregistrés en Algérie en 2020 et autres exemples d'ITK	28
Tableau IV : Spécialités à base d'imatinib commercialisées en Algérie (2005 à 2020)	29
Tableau V : Principales données pharmacocinétiques de l'imatinib	41
Tableau VI : Récapitulatif des principales interactions pharmacocinétiques impliquant l'imatinib	50
Tableau VII : Effets indésirables de l'imatinib rapportés lors de l'étude IRIS	52
Tableau VIII: Effets indésirables de l'imatinib rapportés par les études algériennes	53
Tableau IX : Autres effets indésirables et toxicités de l'imatinib	55
Tableau X : Evolution du taux d'incidence de la LMC en Algérie entre 1994 et 2014	60
Tableau XI : Scores pronostiques pré-thérapeutiques et niveaux de risque correspondants	69
Tableau XII : Types de réponses au traitement par ITK (recommandations ELN 2013)	79
Tableau XIII : Evaluation de la réponse au traitement de la LMC par ITK en première ligne selon ELN 2013	80
Tableau XIV : Evaluation de la réponse au traitement de la LMC par l'imatinib selon GAT-LMC 2018	81
Tableau XV : Principales techniques développées pour la mesure des Cmin d'imatinib par HPLC-UV chez l'homme	107
Tableau XVI : Facteurs d'ajustement des concentrations plasmatiques observées selon Wang et al.	115
Tableau XVII : Tableau récapitulatif des conditions opératoires pour le dosage de l'imatinibémie	131
Tableau XVIII : Dosage chromatographique de l'imatinib. Composition de la phase mobile	134
Tableau XIX : Dosage chromatographique de l'imatinib. Préparation du tampon phosphate	134
Tableau XX : Dosage chromatographique de l'imatinib. Préparation du solvant d'extraction	134
Tableau XXI : Régénération du sérum lyophilisé	135
Tableau XXII : Préparation de la solution mère d'imatinib à 1 mg/ml	135
Tableau XXIII : Dosage chromatographique de l'imatinib. Préparation de la solution fille d'imatinib à 0,1 mg/ml	136
Tableau XXIV : Dosage chromatographique de l'imatinib. Préparation de la solution mère de clozapine à 1 mg/ml	136
Tableau XXV : Dosage chromatographique de l'imatinib. Préparation de la solution fille de clozapine à 0,2 mg/ml	136
Tableau XXVI : Concentrations des points de la gamme intermédiaire et de la gamme finale d'imatinib	137
Tableau XXVII : Dosage chromatographique de l'imatinib. Extraction des échantillons	138

Tableau	Page
Tableau XXV : Dosage chromatographique de l'imatinib. Préparation de la solution fille de clozapine à 0,2 mg/ml	136
Tableau XXVI : Concentrations des points de la gamme intermédiaire et de la gamme finale d'imatinib	137
Tableau XXVII : Dosage chromatographique de l'imatinib. Extraction des échantillons	138
Tableau XXVIII : Résultats de l'étude de linéarité selon la première approche	158
Tableau XXIX : Résultats de l'étude de linéarité selon la seconde approche	
Tableau XXIX : Résultats de l'étude de linéarité selon la seconde approche	159
Tableau XXX : Résultats de l'estimation des limites de détection et de quantification (LOD et LOQ)	161
Tableau XXXI : Résultats de l'étude de fidélité	162
Tableau XXXII : Résultats de l'étude de justesse	163
Tableau XXXIII : Résultats du calcul de l'incertitude de mesure	163
Tableau XXXIV : Comparaison des données des deux gammes : matrice et phase mobile	165
Tableau XXXV : Rendements d'extraction de l'imatinib et de la clozapine	165
Tableau XXXVI : Résultats de l'étude de contamination inter-échantillons	166
Tableau XXXVII : Résultats de l'étude de stabilité de l'imatinib en solution	167
Tableau XXXVIII : Résultats de l'étude de stabilité de l'imatinib au sein de la matrice biologique	168
Tableau XXXIX : Résultats de l'étude de stabilité de la clozapine	169
Tableau XL : Tableau récapitulatif des résultats de la validation selon l'approche classique	176
Tableau XLI : Dosage chromatographique de l'imatinib. Résultats de la validation par le profil d'exactitude	177
Tableau XLII : Données relatives à l'âge des patients	184
Tableau XLIII : Données relatives aux caractéristiques anthropométriques des patients	186
Tableau XLIV : Données relatives au nombre de globules blancs au diagnostic	188
Tableau XLV : Données relatives aux valeurs du score de Sokal	190
Tableau XLVI : Données relatives aux valeurs du score EUTOS	191
Tableau XLVII : Données relatives aux valeurs du score de Hasford	191
Tableau XLVIII : Données relatives à la durée de suivi des patients	193
Tableau XLIX : Données relatives à la durée de suivi des patients sortis de l'étude	196
Tableau L : Effets indésirables et toxicités de l'imatinib rapportés dans la population d'étude	202
Tableau LI : Effets indésirables et toxicités hématologiques de l'imatinib répartis par grade dans la population d'étude	203
Tableau LII : Répartition des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib en fonction de la réponse moléculaire à 12 mois (critères ELN)	204
Tableau LIII: Résultats de la comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib chez les répondeurs et les non répondeurs en fonction de la réponse moléculaire à 12 mois (critères ELN)	204

Tableau	Page
Tableau LIV : Données de significativité de la courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN	205
Tableau LV : Tableau de contingence entre les résultats du suivi moléculaire par PCR et les résultats du dosage de l'imatinibémie à 12 mois, selon les critères ELN et le seuil d'efficacité optimal obtenu à partir de la courbe ROC	207
Tableau LVI : Principaux indicateurs de validité du test diagnostic candidat selon le seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib obtenu à partir de la courbe ROC (réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN)	207
Tableau LVII : Tableau de contingence entre les résultats du suivi moléculaire par PCR et les résultats du dosage de l'imatinibémie à 12 mois selon les critères ELN en appliquant le seuil d'efficacité optimal le plus souvent recommandé de 1000 ng/ml	208
Tableau LVIII : Principaux indicateurs de validité en appliquant le seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib le plus souvent recommandé de 1000 ng/ml (réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN)	208
Tableau LIX : Tableau de contingence entre les résultats du suivi moléculaire par PCR et les résultats du dosage de l'imatinibémie à 12 mois selon les critères ELN en appliquant le seuil d'efficacité optimal de 2158 ng/ml recommandé par une équipe jordanienne	209
Tableau LX : Principaux indicateurs de validité en appliquant le seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib de 2158 ng/ml recommandé par une équipe jordanienne (réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN)	209
Tableau LXI : Répartition des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib en fonction de la réponse moléculaire à 12 mois après exclusion des non observants (critères ELN)	210
Tableau LXII : Résultats de la comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib chez les répondeurs et les non répondeurs en fonction de la réponse moléculaire à 12 mois après exclusion des non observants (critères ELN)	211
Tableau LXIII : Données de significativité de la courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN après exclusion des non observants	212
Tableau LXIV: Tableau de contingence entre les résultats du suivi moléculaire par PCR et les résultats du dosage de l'imatinibémie à 12 mois selon les critères ELN et le seuil d'efficacité optimal obtenu à partir de la courbe ROC après exclusion des non observants	213
Tableau LXV : Principaux indicateurs de validité du test diagnostic candidat selon le seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib obtenu à partir de la courbe ROC après exclusion des non observants (réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN)	213
Tableau LXVI : Répartition des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib en fonction de la réponse moléculaire à 12 mois (critères GAT-LMC)	214

Tableau	Page
Tableau LXXVII : Résultats de la comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib chez les répondeurs et les non répondeurs en fonction de la réponse moléculaire à 12 mois (critères GAT-LMC)	214
Tableau LXXVIII : Données de significativité de la courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour l'obtention d'une réponse moléculaire optimale à 12 mois selon les critères GAT-LMC	215
Tableau LXXIX : Tableau de contingence entre les résultats du suivi moléculaire par PCR et les résultats du dosage de l'imatinibémie à 12 mois, selon les critères GAT-LMC et le seuil d'efficacité optimal obtenu à partir de la courbe ROC	217
Tableau LXX : Principaux indicateurs de validité du test diagnostic candidat selon le seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib obtenu à partir de la courbe ROC (réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères GAT-LMC)	217
Tableau LXXI : Répartition des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib en fonction de la réponse moléculaire à 18 mois (critères GAT-LMC)	218
Tableau LXXII : Résultats de la comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib chez les répondeurs et les non répondeurs en fonction de la réponse moléculaire à 18 mois (critères GAT-LMC)	218
Tableau LXXIII: Données de significativité de la courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 18 mois selon les critères GAT-LMC	219
Tableau LXXIV : Concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib en fonction de la réponse hématologique à 3 mois	221
Tableau LXXV : Répartition des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib en fonction de la réponse cytogénétique à 6 mois	222
Tableau LXXVI : Résultats de la comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib chez les répondeurs et les non répondeurs en fonction de la réponse cytogénétique à 6 mois	222
Tableau LXXVII : Données de significativité de la courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour l'obtention d'une réponse cytogénétique complète à 6 mois	223
Tableau LXXVIII : Tableau de contingence entre les résultats du suivi cytogénétique à 6 mois et les résultats du dosage de l'imatinibémie avec le seuil d'efficacité optimal de 1206,5 ng/ml	225
Tableau LXXIX : Principaux indicateurs de validité du test diagnostic candidat selon le seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib de 1206,5 ng/ml obtenu à partir de la courbe ROC de la réponse cytogénétique à 6 mois	225
Tableau LXXX : Tableau de contingence entre les résultats du suivi cytogénétique à 6 mois et les résultats du dosage de l'imatinibémie avec le seuil d'efficacité optimal de 1328 ng/ml	226
Tableau LXXXI : Principaux indicateurs de validité du test diagnostic candidat selon le seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib de 1328 ng/ml obtenu à partir de la courbe ROC de la réponse cytogénétique à 6 mois	226

Tableau	Page
Tableau LXXXII : Répartition des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib obtenues à 1 mois en fonction de la réponse moléculaire à 12 mois (critères ELN)	227
Tableau LXXXIII : Résultats de la comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib à 1 mois chez les répondeurs et les non répondeurs en fonction de la réponse moléculaire à 12 mois (critères ELN)	228
Tableau LXXXIV : Données de significativité de la courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib à 1 mois nécessaire à l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN	229
Tableau LXXXV : Répartition des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib obtenues à 1 mois en fonction de la réponse moléculaire à 12 mois (critères ELN) après exclusion des 3 valeurs extrêmes	230
Tableau LXXXVI : Résultats de la comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib à 1 mois chez les répondeurs et les non répondeurs en fonction de la réponse moléculaire à 12 mois (critères ELN) après exclusion des 3 valeurs extrêmes	230
Tableau LXXXVII : Données de significativité de la courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib à 1 mois nécessaire à l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN après exclusion des 3 valeurs extrêmes	231
Tableau LXXXVIII : Tableau de contingence entre les résultats du suivi moléculaire par PCR à 12 mois en excluant les 3 valeurs extrêmes et les résultats du dosage de l'imatinibémie à 1 mois selon les critères ELN en tenant compte du seuil d'efficacité de 1203,5 ng/ml	233
Tableau LXXXIX : Principaux indicateurs de validité du test diagnostic candidat obtenus avec le seuil d'efficacité optimal de 1203,5 ng/ml déterminé après exclusion des 3 valeurs extrêmes pour l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN	233
Tableau XC : Tableau de contingence entre les résultats du suivi moléculaire par PCR à 12 mois en excluant les 3 valeurs extrêmes et les résultats du dosage de l'imatinibémie à 1 mois selon les critères ELN en tenant compte du seuil d'efficacité de 1235,5 ng/ml	234
Tableau XCI : Principaux indicateurs de validité du test diagnostic candidat obtenus avec le seuil d'efficacité optimal de 1235,5 ng/ml déterminé après exclusion des 3 valeurs extrêmes pour l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN	234
Tableau XCII : Répartition des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib obtenues à 1 mois en fonction de la réponse moléculaire à 18 mois (critères GAT-LMC)	235
Tableau XCIII : Résultats de la comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib à 1 mois chez les répondeurs et les non répondeurs en fonction de la réponse moléculaire à 18 mois (critères GAT-LMC)	236
Tableau XCIV : Données de significativité de la courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib à 1 mois nécessaire à l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 18 mois selon les critères GAT-LMC	237
Tableau XCV : Résultats de la détermination des coefficients de variation inter-individuels de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib	239

Tableau	Page
Tableau XCVI : Résultats de la détermination des coefficients de variation intra-individuels de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib	242
Tableau XCVII : Répartition des coefficients de variation intra-individuels des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib en fonction de l'observance à la posologie de 300 mg/j	243
Tableau XCVIII : Résultats de la comparaison des coefficients de variation intra-individuelle des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib des observants et des non observants à la posologie de 300 mg/j	244
Tableau XCIX : Répartition des coefficients de variation intra-individuels des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib en fonction de l'observance à la posologie de 400 mg/j	244
Tableau C : Résultats de la comparaison des coefficients de variation intra-individuelle des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib des observants et des non observants à la posologie de 400 mg/j	244
Tableau CI : Répartition des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib en fonction de l'intensité de la réponse moléculaire	246
Tableau CII : Résultats de la comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib pour les différents niveaux de réponse moléculaire	247
Tableau CIII : Résultats des mesures des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib chez les patients présentant des toxicités hématologiques de grades 3 et 4	249

Liste des annexes

Annexe 1
Procédure générale d'enregistrement des médicaments en Algérie
p. XVI

Annexe 2
Courrier d'approbation de l'étude par le comité d'éthique du CHU Béni-Messous
p. XVIII

Annexe 3
Formulaire de consentement destiné aux patients
p. XIX

Annexe 4
Questionnaire
p. XXI

Annexe 5
Certificats de qualité de l'imatinib et de la clozapine
p. XXVI

Annexe 6
Liste des molécules utilisées pour l'étude de sélectivité-spécificité
p. XXXI

Annexe 7
Résultats de la validation analytique
p. XXXII

Annexe 8
Données de l'étude de stratégie diagnostique
p. XLII

Liste des abréviations

- A2S :	Analytical Standard Solutions
- ABCB1 :	ATP Binding Cassette B1
- ABCG2 :	ATB Binding Cassette G2
- <i>ABL</i> :	Gène Abelson
- ABL :	Protéine Abelson
- ACA :	Anomalie(s) Cytogénétique(s) Additionnelle(s)
- ACN :	Acetonitrile
- ADN :	Acide désoxyribonucléique
- AGP :	α 1- glycoprotéine acide
- ALK :	Anaplastic Lymphome Kinase
- AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
- ANPP :	Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques
- ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- ARNm :	Acide RiboNucleique messenger
- ASC :	Aire Sous la Courbe
- ATP :	Adénosine Triphosphate
- ATU :	Autorisation Temporaire d'Utilisation
- AU :	Absorbance Unit ou unité d'absorbance
- AUC :	Area Under the Curve
- <i>BCR</i> :	Breakpoint Cluster Région (gène)
- BCR :	Breakpoint Cluster Région (protéine)
- <i>BCR-ABL</i> :	Breakpoint Cluster Région - Abelson (gène de fusion)
- BCR-ABL :	Breakpoint Cluster Région - Abelson (protéine de fusion)
- BCRP :	Breast Cancer Resistant Protein
- BD :	Barrette de Diodes
- BHE :	Barrière hémato-encéphalique
- BTK :	Bruton's Tyrosine Kinase
- CAC :	Centre Anti-Cancer
- Caco2 :	Cancer coli-2
- CDD :	Coiled-Coil Domain
- CDK :	Cyclin-Dependant Kinases
- CGP :	Ciba Geigy Production
- CGP 74588 :	Ciba Geigy Production 74588 (N-démethyl-imatinib ou norimatinib)
- CHU :	Centre Hospitalo-Universitaire
- CI50 :	Concentration Inhibitrice 50
- c-KIT :	Transmembrane Tyrosine Kinase receptor
- CLCC :	Centre de Lutte Contre le Cancer
- C_{min} :	Concentration Plasmatique Résiduelle
- C_{max} :	Concentration Plasmatique au Pic
- CNN :	Commission Nationale de la Nomenclature
- COVID 19 :	Corona Virus Disease 2019
- CQI :	Contrôle de Qualité Interne
- CSH :	Cellules Souches Hématopoïétiques
- CTCAE :	Common Terminology Criteria for Adverse Events

Liste des abréviations

- CTD :	Common Technical Document
- CV :	Coefficient de Variation
- CV _r :	Coefficient de Variation de la répétabilité
- CV _{Fi} :	Coefficient de variation de la fidélité Intermédiaire
- CYP450 :	Cytochrome P450
- CYP1A2 :	Cytochrome P450 1A2
- CYP2C9 :	Cytochrome P450 2C9
- CYP2C19 :	Cytochrome P450 2C19
- CYP2D6 :	Cytochrome P450 2D6
- CYP3A4 :	Cytochrome P450 3A4
- CYP3A5 :	Cytochrome P450 3A5
- DAD :	Diode Array Detector
- DCI :	Dénomination Commune Internationale
- DE :	Décision d'Enregistrement
- DFSP :	Dermato-Fibro-Sarcome Protuberans
- DZD :	Dinar Algérien
- EDTA :	Acide Ethylène-Diamine Tétra-Acétique
- EGFR :	Epidermal Growth Factor Receptor
- EI :	Etalon Interne
- ELN :	European LeukemiaNet
- ELTS :	EUTOS Long-Term Survival
- EMA :	European Medicine Agency
- EMEA :	European Medicine Evaluation Agency
- EMVT :	Ecart de la Moyenne à la Valeur Théorique
- EUTOS :	European Treatment and Outcome Study
- FDA :	Food and Drug Administration
- FPH :	First Pass Hepatic
- FISH :	Fluorescent In Situ Hybridization
- GAT-LMC :	Groupe de Travail Algérien sur la Leucémie Myéloïde Chronique
- GIST :	Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales
- GMO :	Greffe de Moelle Osseuse
- H ₂ O _d :	Eau distillée
- HBPM :	Héparine de Bas Poids Moléculaire
- HER :	Human Epidermal Growth Factor Receptor
- HER2 :	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
- HLA :	Human Leucocytes Antigen
- h-OCT1 :	Human Organic Cation Transporter
- HPLC :	Chromatographie Liquide à Haute Performance
- LC/MS :	Chromatographie Liquide couplée au Spectromètre de Masse
- HPLC/MS/MS :	Chromatographie Liquide couplée à deux Spectromètres de Masse
- HPLC-UV :	Chromatographie Liquide à Haute Performance couplée à la détection Ultra Violette
- HTAP :	Hypertension Artérielle Pulmonaire
- I-COME :	Imatinib Concentration Monitoring Evaluation.
- IFN- α :	Interféron α (IFN- α)
- INR :	International Normalized Ratio
- IRIS :	International Randomized Study of Interferon
- IS :	International Scale ou Echelle Internationale
- ISO 15189 :	International Organization for Standardization (Norme)
- ISRS :	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
- ITK :	Inhibiteur(s) de Tyrosine Kinases

Liste des abréviations

- ITK2 : Inhibiteur(s) de Tyrosine Kinases de deuxième génération
- ITK3 : Inhibiteur(s) de Tyrosine Kinases de troisième génération
- IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry
- JAK : Janus Kinase
- JORADP : Journal Officiel de la République Algérienne Démocratique et Populaire
- KRAS : Kirsten RAS
- LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique
- LAL Ph+ : Leucémie Aiguë Lymphoïde à chromosome Philadelphie positive
- LCR : Liquide Céphalo rachidien
- LMC : Leucémie Myéloïde Chronique
- LNCPP : Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques
- LOD : Limit Of Detection (Limite de Détection)
- LOQ : Limit Of Quantification (Limite de Quantification)
- mab : Monoclonal Anti Body
- MDR1 : Multi Drug Résistance 1
- MEK : Mitogen activated Extracellular signal regulated Kinase
- MeOH : Methanol
- MET : Récepteurs du facteur de croissance hépatocytaire de nature protéique
- MS : Spectométrie de Masse
- MSPRH : Ministère de la Santé, de la Population, et de la Réforme Hospitalière
- m-TOR : Mammalian Target of Rapamycin
- MXR : Multixénobiotique Résistance Protein
- NAS : Néphro-Angio-Sclérose
- NK : Natural Killer
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PAP : 2-phenylaminopyrimidine
- PARP : Poly-ADP-Ribose-Polymérase
- PCH : Pharmacie Centrale des Hôpitaux
- PCR : Polymerase Chain Reaction
- PD1 : Programmed cell Death protein 1
- PDGFR : Platelet-Derived Growth Factor Receptor
- PGP : Glyco-Protéine P
- pH : Potentiel d'Hydrogène
- PI3K : Phosphatidylinositol 3-Kinase
- pKa : Potentiel de la force d'un acide
- PKC : Protéine Kinase C
- PK/PD : Corrélation Pharmacocinétique-Pharmacodynamique
- PMO : Ponction de Moelle Osseuse
- r : Coefficient de Corrélation
- RANK : Receptor Factor of Nuclear factor
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
- RCy : Réponse Cytogénétique
- RCyC : Réponse Cytogénétique Complète
- RCym : Réponse Cytogénétique mineure
- RCymin : Réponse Cytogénétique minime
- RCyP : Réponse Cytogénétique Partielle
- noRCy : Absence de Réponse Cytogénétique
- RE : Rendement d'Extraction
- RET : Récepteurs réarrangés au cours d'une transfection
- RHC : Réponse Hématologique Complète

Liste des abréviations

- RMM : Réponse Moléculaire Majeure
- RMP : Réponse Moléculaire Précoce
- RQ-PCR : Real-time Quantitative PCR
- RSD : Relative Standard Déviation
- RT-Q-PCR : Quantitative Reverse Transcriptase PCR,
- SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2
- SCF : Stem Cell Factor
- SF : Solution Fille
- SFSTP : Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques
- SFTA : Société Française de Toxicologie Analytique
- SH (domaine) : Src Homology region
- SM : Solution Mère
- SMR : Service Médical Rendu
- SRC Kinase : Sarcome Kinase
- STI : Signal Transduction Inhibitor
- STIM1 : Essai prospectif Stop Imatinib 1
- STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique
- $t_{1/2}$: Temps de demi-vie
- TDM : Therapeutic Drug Monitoring
- TFR : Treatment Free Survival
- TK : Tyrosine Kinase(s)
- TVA : Taxe sur la Valeur Ajoutée
- VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
- VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
- VEGR : Vascular Endothelial Growth Receptor
- Vd : Volume de Distribution

Introduction

Le cancer est un fléau social qui constitue un véritable problème de santé publique à l'échelle planétaire. Cause majeure de décès dans le monde, il a été à l'origine de 8,2 millions de décès en 2012 et 8,8 millions de décès en 2015. Ce nombre devrait, selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), dépasser les 13,1 millions en 2030.

Plus de 70% de ces décès dus au cancer surviennent dans les pays à faible revenu ou à revenu intermédiaire (1).

En Algérie, la leucémie myéloïde chronique (LMC) occupe la 5^{ème} place des cancers les plus répandus (2).

Longtemps resté sombre, le pronostic de cette maladie a été nettement amélioré ces deux dernières décennies par l'introduction de nouvelles thérapies dites « ciblées » représentées par les inhibiteurs de tyrosine Kinases (ITK).

Aujourd'hui, grâce à ces nouveaux traitements, les données de survie montrent que les espérances de vie des patients atteints de leucémie myéloïde chronique répondant bien au traitement peuvent même rejoindre celles des non malades (2).

L'imatinib, archétype des ITK, a révolutionné le traitement de la LMC et permis d'obtenir des résultats thérapeutiques impressionnants. Il représente encore à l'heure actuelle le traitement de référence et de première intention de la leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif dans notre pays (3).

Cependant, contrairement à son éloquente pharmacodynamique ciblée, la pharmacocinétique de l'imatinib est caractérisée par une grande variabilité inter-individuelle qui se traduit par des concentrations plasmatiques très différentes d'un patient à l'autre sous un même schéma posologique. Ainsi, malgré son excellente efficacité, des réponses sous-optimales et des échecs thérapeutiques ont été observés chez certains patients aux posologies standards recommandées (4-6).

Sur la base de la mise en évidence de cette variabilité inter-individuelle de la pharmacocinétique de l'imatinib, des études ont été menées sur différentes populations dans le monde et ont permis de suggérer des concentrations efficaces pour l'imatinib.

Un seuil d'efficacité de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib, de 1000 ng/ml, considéré comme un marqueur prédictif de la réponse moléculaire majeure a été recommandé par plusieurs équipes de recherche, notamment occidentales. Une équipe jordanienne a cependant recommandé un seuil bien plus élevé (7).

Les différences observées dans les concentrations résiduelles d'imatinib et les seuils suggérés d'une population à l'autre doivent être prises en compte lors de l'interprétation des résultats de dosage de l'imatinibémie.

Aujourd'hui, le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de l'imatinib s'est bien implanté, en pratique clinique, dans plusieurs pays du monde mais n'a pas encore été développé en Algérie où aucun laboratoire ne propose le dosage de l'imatinib.

Le but de ce travail est d'introduire le STP de l'imatinib en Algérie.

L'objectif principal est de déterminer le seuil d'efficacité de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib chez des sujets algériens, issus d'une population de patients atteints de LMC en phase chronique, en se basant sur la réponse moléculaire.

La réalisation de cet objectif implique une étape préliminaire indispensable, qui consiste en la mise au point et la validation d'une méthode de dosage de l'imatinib plasmatique, fiable et reproductible, qui réponde aux besoins du STP. Ceci constitue également l'un de nos objectifs.

Les objectifs secondaires sont énumérés ci-dessous :

- ✓ Déterminer les variabilités inter et intra-individuelles des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib, chez les patients algériens.
- ✓ Etudier le lien entre les concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib obtenues précocement (à 1 mois du début du traitement) et les réponses moléculaires au traitement, évaluées ultérieurement ; l'objectif étant de confirmer ou d'infirmer le potentiel prédictif de la détermination précoce des concentrations d'imatinib.
- ✓ Déterminer les seuils d'efficacité de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib, chez des patients algériens atteints de leucémie myéloïde chronique en phase chronique de la maladie pour les réponses hématologique et cytogénétique.

- ✓ Rechercher un lien entre l'intensité de la réponse moléculaire et la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib.
- ✓ Faire ressortir les effets indésirables et toxicités dus à l'imatinib, présentés par les sujets de l'étude.
- ✓ Rassembler toutes les informations démographiques, épidémiologiques et celles liées à la pharmacocinétique de l'imatinib chez nos patients, qui pourra être ultérieurement exploitée.

La revue bibliographique de ce travail est constituée de 5 chapitres, permettant de retracer l'histoire de la thérapie ciblée, de présenter les thérapies ciblées anticancéreuses, d'exposer la pharmacologie de l'imatinib, d'expliquer l'apport de cette molécule dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique et de justifier la pratique du suivi thérapeutique pharmacologique de cette molécule.

La partie pratique est organisée en deux volets qui nous paraissent essentiels à la mise en route du suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib en Algérie : le premier relatif à la mise au point et à la validation de la méthode de dosage ; le second, mené comme une étude de stratégie diagnostique multicentrique, est axé sur la détermination du seuil d'efficacité de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib dans le cadre du traitement de la LMC.

Revue bibliographique

Chapitre I

Historique : du remède ancien à la thérapie ciblée

I.1. Naissance du médicament

Même s'il n'existe aucune certitude sur les origines de la pharmacie, il est admis, depuis la nuit des temps que l'Homme a, toujours, cherché des remèdes pour alléger ses souffrances. L'utilisation empirique de substances naturelles, depuis des millénaires, a abouti à l'émergence, à la création, à la naissance du médicament.

Dès les temps les plus reculés, l'Homme a appris à reconnaître et à se servir des produits d'origine minérale, d'origine organique, pour se concentrer, plus naturellement, sur les produits d'origine végétale. Des fouilles archéologiques ont prouvé que des plantes médicinales étaient déjà utilisées, il y a de cela 60 000 ans (8), bien avant qu'Ibn Sina (Avicenne) ne consacre 643 monographies aux médicaments d'origine végétale, dans son « Qânun Fi'Tibb » ou canon de la médecine (figure 1) (9), et que Paracelse n'évoque la « théorie des signatures » et ne prône, au début du 16^{ème} siècle, l'extraction de l'« âme des végétaux » (8).



Figure 1 : Célèbre manuscrit d'Ibn Sina intitulé « Qânun Fi'Tibb » en (b), avec des enluminures (a) et (c) représentant l'apothicaire, ancêtre du pharmacien, exécutant une préparation médicinale, entouré de ses fioles

Cette théorie des signatures évoquait le fait que Dieu, regrettant d'avoir créé les maladies, aurait permis à l'Homme d'accéder aux remèdes permettant de les combattre, en leur affectant un signe de reconnaissance (8, 10) : dès lors, les vers luisants entraient dans la composition des collyres, les haricots guérissaient les reins, le safran jaune était utilisé contre l'ictère (11), la noix, qui a la forme des deux hémisphères cérébraux, était bonne pour le cerveau, les saules qui prospéraient, les pieds dans l'eau, étaient utilisés contre la fièvre et le rhumatisme, ... (8).

Dès la fin du 18^{ème} siècle et le début du 19^{ème}, la voie de l'extraction de la « quintessence » a mené à l'isolement des premiers principes actifs d'origine végétale, avec l'extraction, notamment, de la morphine, à partir de l'opium ou de la quinine, à partir de l'écorce de quinquina, ... (8). Cette période inaugure l'ère des sciences physiques et chimiques qui permirent les premières études scientifiques des remèdes anciens, la purification des substances actives et l'étude de leurs effets sur les animaux. Ainsi, naquit la Pharmacologie, science du médicament (12).

La fin du 19^{ème} siècle a été marquée par les premières synthèses de molécules naturelles telles que l'acide acétyl-salicylique ou aspirine. Ces découvertes signent une rupture radicale, dans l'histoire de la pharmacie, passant des plantes médicinales - souvent accompagnées de pratiques plus magiques que rationnelles - aux médicaments proprement dits, élaborés grâce aux techniques chimiques (10).

La pharmacologie continue de prendre de l'essor au 20^{ème} siècle avec, notamment, la première étude pharmacocinétique rapportée chez l'homme en 1919. Cette dernière, menée avec de la teinture de digitale, avait permis de démontrer l'intérêt de l'adaptation individuelle de posologie (13).

Le 20^{ème} siècle voit, également, l'explosion de l'industrie pharmaceutique avec l'invention de drogues nouvelles, notamment, la synthèse du premier sulfamide, en 1936 (8).

En 1983, l'insuline, initialement extraite du pancréas de porc, est le premier médicament, synthétisé par de nouvelles méthodes, à être mis sur le marché et ouvre l'ère des biotechnologies (8).

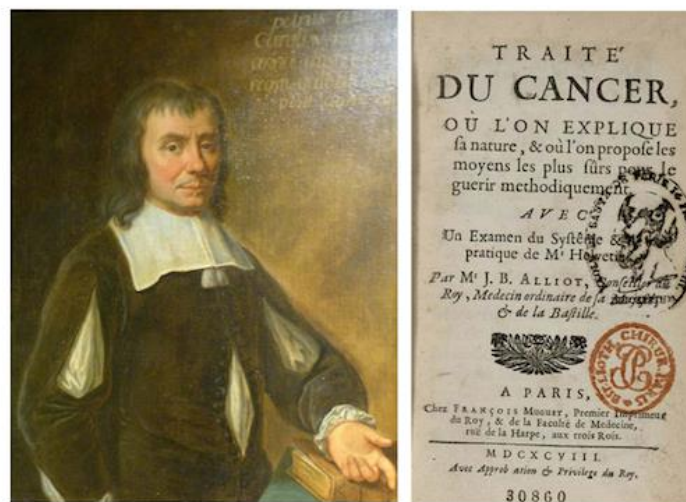
I.2. Thérapie anticancéreuse

Les premières thérapies ciblées sont mises sur le marché entre la fin du 20^{ème} et le début du 21^{ème} siècle. La lutte contre le cancer, qui n'est devenue réalité qu'au cours des deux derniers siècles, s'est alors vue dotée de médicaments révolutionnaires.

Les premières traces des écrits sur les tumeurs cancéreuses remontent à environ 2800 ans avant J-C ; Hérodote évoque le cancer, dès le 5^{ème} siècle avant J-C, et Hippocrate y fait, également, plusieurs allusions, un siècle plus tard (14). Les moyens de lutte contre cette maladie restent inchangés pendant plus de 3000 ans, à savoir exérèse, applications locales et cautérisation (15).

C'est pendant la seconde moitié du 19^{ème} siècle et le début du 20^{ème} siècle que les progrès de la médecine et les actions contre le cancer s'accélérent avec, notamment, la découverte des rayons X par Röntgen en 1895, puis celle du radium par Pierre et Marie Curie, en 1898, qui mène à la naissance de la radiothérapie, en juin 1901, appelée, à l'époque, « radiumthérapie » ou « Curiethérapie » (14).

La chimiothérapie anticancéreuse, quant à elle, ne se développe qu'une fois le rôle des métastases reconnu dans la mortalité par cancer. Elle émerge au cours de la première guerre mondiale et, plus encore, pendant et immédiatement après la seconde guerre mondiale (16). Auparavant, seuls les dérivés arsenicaux avaient fait l'objet d'observations relatant leur potentiel anti-tumoral, principalement anti-leucémique (15), notamment depuis que Pierre Alliot a proposé son remède secret, « la poudre d'Alliot » à base d'arsenic, pour le traitement des tumeurs malignes (figure 2) (17).



**Figure 2 : (a) Portrait de Pierre Alliot (1610-1685), inventeur de la poudre d'Alliot
(b) Page de garde de garde du « traité du cancer » de Pierre Alliot**

Rudimentaires au départ, les premiers ciblage s'orientent, progressivement, vers les chromosomes, puis vers l'ADN qui les constitue, permettant ainsi de développer plusieurs médicaments comme les agents alkylants (cyclophosphamide), les antimétabolites (méthotrexate) traitant les leucémies, les analogues des acides nucléiques (5-fluorouracile) ou encore, les poisons du fuseau (vinblastine et taxanes) (16). Tous ces produits agissent selon une propriété commune à la plupart des proliférations malignes, mais, également, aux cellules saines à renouvellement rapide, d'où l'appellation de cytotoxiques. En parallèle, les progrès de l'endocrinologie permettent de développer une approche encore plus ciblée de certains cancers, l'hormonothérapie (15).

Les insuffisances liées au manque de spécificité des cytotoxiques et les impasses thérapeutiques ont conduit les chercheurs à développer de nouveaux concepts thérapeutiques plus prometteurs : les thérapies ciblées (14).

I.3. L'imatinib : première thérapie ciblée orale

Au 21^{ème} siècle, une nouvelle ère de la pharmacothérapie s'ouvre avec la mise sur le marché des thérapies ciblées : l'imatinib, première thérapie ciblée orale, mis sur le marché dès 2001, révolutionne le monde de l'oncologie (8) en stoppant la progression d'une forme rare de leucémie, la leucémie myéloïde chronique ou LMC (18).

Les deux premiers cas de leucémie myéloïde chronique avaient été décrits, simultanément, en France et en Allemagne, par Bennett et Virchow, il y a près de deux siècles, suite à l'observation de l'apparence blanchâtre du sang des malades (19-21). Mais l'élément inaugural de l'histoire de l'imatinib est sans doute la description, en 1960, par Nowel et Hungerford, d'un chromosome plus court que la normale, dans le sang de nombreux patients atteints de LMC ; ils l'appelèrent, d'abord, « chromosome minute » puis « chromosome Philadelphie », en référence à la ville de sa découverte. C'est la première anomalie chromosomique à avoir été associée au cancer (19, 20, 22).

Treize ans plus tard, Rowley montre qu'il s'agit d'une translocation équilibrée entre les chromosomes 9 et 22. Dix autres années passent avant que Bartram et Groffen établissent que cette translocation t(9,22) est à l'origine de la juxtaposition de deux gènes : *ABL* (Abelson) et *BCR* (Breakpoint Cluster Region), au niveau du bras long du chromosome 22, donnant le gène chimérique *BCR-ABL* (18-20).

En 1990, il est démontré, chez la souris, que l'équivalent moléculaire du chromosome Philadelphie est responsable de la LMC. La cible du traitement de la LMC est alors identifiée et validée : il s'agit de la protéine chimérique BCR-ABL à activité tyrosine kinase accrue (20). Auparavant, les traitements de la LMC visaient à détruire l'activité prolifératrice des cellules plutôt qu'à cibler une protéine spécifique.

L'arsenic et la radiothérapie étaient, initialement, considérés comme les traitements les plus efficaces contre le LMC (19). Puis, des molécules telles que le busulfan, l'hydroxyurée puis l'interféron- α , associé ou non à la cytarabine ont été utilisées. Leur emploi a, cependant, soulevé deux problèmes : d'une part, le problème de l'efficacité vu les faibles taux de survie, et d'autre part, l'exposition conséquente à leur toxicité.

De son côté, le recours à la greffe de moelle osseuse, restreinte aux patients jeunes ayant un donneur compatible, avait donné des résultats positifs et permis de plus longues survies (20, 21) mais n'était pas non plus dénuée de risques (19).

Le cumul de connaissances relatives à la LMC, pousse les scientifiques à poursuivre leurs recherches. Avec la découverte révolutionnaire qu'une seule enzyme peut causer la LMC (22) et la mise en évidence préalable du rôle fondamental des réactions de phosphorylation dans le contrôle de la plupart des activités cellulaires, par Krebs et Fisher en 1966 (23), l'objectif est désormais clair.

Les premières tentatives de conception rationnelle d'inhibiteurs de tyrosine kinases sont entreprises par Alex Levitzki qui démontre, en 1992, la capacité inhibitrice d'une molécule nommée erbastine sur BCR-ABL. Cette molécule n'est toutefois pas retenue pour une application clinique (19).

Le potentiel thérapeutique des inhibiteurs de tyrosine kinases devenant indéniable, une équipe de chercheurs du laboratoire Ciba-Geigy, devenu Novartis après sa fusion avec Sandoz, travaille alors sur un programme visant à cribler de nombreuses molécules dans le but de mettre au point des inhibiteurs de tyrosine kinases (19-22).

Deux chercheurs de cette équipe s'intéressent plus précisément à la structure d'une molécule capable d'inhiber sélectivement la poche ATP de la protéine BCR-ABL, tout en préservant le fonctionnement d'autres kinases, physiologiquement nécessaires à la bonne marche des cellules saines. Ainsi, Jürg Zimmerman, chimiste, est chargé de synthétiser de nouveaux composés tandis qu'Elisabeth Buchdunger vérifie leur spécificité vis-à-vis des cellules leucémiques (20). Environ 400 molécules sont ainsi créées et testées (22).

De son côté, Brian Druker, autre membre de l'équipe, quitte Ciba-Geigy et crée son propre laboratoire mais collabore, à nouveau, avec cette équipe qui lui envoie des composés à tester sur des cultures cellulaires (24).

Au cours du printemps 1993, une molécule récemment synthétisée, semblant non toxique (20,21), appelée d'abord CGP 57148B (CGP pour Ciba Geigy Product) puis renommée, par la suite, STI 571 (Signal Transduction Inhibitor-571) (25), lors du développement de la forme orale (26), est présentée à Brian Drucker, de passage à Bâle. Il s'agit de l'imatinib. Deux à trois années de collaboration, entre ce dernier et le groupe de Bâle, permettent d'arriver à la conclusion que cette molécule est, exceptionnellement, active sur les cellules leucémiques tout en préservant les cellules saines (20,21). L'utilisation de modèles animaux apporte une preuve supplémentaire du potentiel anti-leucémique de cette molécule (20).

En 1996, Druker et Lydon (un des membres ayant rejoint l'équipe de Ciba-Geigy en 1986), découvrent, sur cultures cellulaires, puis confirment, chez la souris, que l'imatinib tue des cellules dont la multiplication in vitro dépend de BCR-ABL mais ne touche pas à une autre lignée cellulaire qui dépend d'une autre tyrosine kinase. Des échantillons de patients fournissent alors des résultats, particulièrement, enthousiasmants (24).

Le défi relevé par ces chercheurs est triple. En plus de trouver une molécule, à la fois, active et suffisamment sélective pour minimiser sa toxicité, ils parviennent à l'administrer par voie orale.

Il faut, cependant, attendre six années après la synthèse de l'imatinib, en 1992, pour que débutent les premiers essais cliniques de phase I, en juin 1998, aux Etats-Unis. La fusion de Ciba-Geigy avec Sandoz pour former Novartis constitue, en effet, un frein car la direction du laboratoire est réticente à donner le feu vert pour l'entame de ces essais. Druker, convaincu et déterminé, joue un rôle majeur auprès de la Direction de Novartis pour autoriser les essais cliniques et prend la tête de l'équipe en charge de les mener. Il est aidé pour cela de Charles Sawyers, autre élément clé de l'équipe (20,22,24).

L'exceptionnelle collaboration entre industrie pharmaceutique et chercheurs universitaires a permis de réunir les conditions nécessaires à l'entame de ces essais cliniques et à leur bon déroulement (20,22).

Les résultats des essais de phase I sont remarquables pour ce produit dont la toxicité est, aussitôt, apparue minime et les articles traitant de cette molécule sont acceptés dans des revues à fort facteur d'impact. Les essais de phase II et III suivent rapidement (20).

Le succès des premiers essais cliniques est tel qu'une patiente répondant au nom de Suzan McNamara, n'ayant pas pu s'y inscrire, fait circuler une pétition demandant à Novartis d'élargir le nombre de participants aux essais cliniques. Elle récolte quelque 4000 signatures et intègre les essais. Son témoignage est bouleversant : « Une minute, je regardais la mort. La suivante, je regardais toute ma vie devant moi » (22). Plus de 12000 patients auront, finalement, été traités dans le cadre du programme de développement clinique de l'imatinib (27).

Fait rare et exceptionnel, moins de 3 ans après le lancement des études cliniques, l'imatinib, qualifié de « vague de l'avenir », est approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) et obtient sa première AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) aux Etats-Unis, le 10 mai 2001, sous le nom de Gleevec®, et ce à peine 10 semaines après que Novartis en ait formulé la demande (22). Novartis propose, initialement, l'appellation de « Glivec » mais la FDA, craignant la confusion avec le « Glyset® », un sulfamide antidiabétique répondant à la DCI (Dénomination Commune Internationale) de glimépiride, suggère à la firme de changer d'orthographe. Ainsi, le « Glivec® » devient « Gleevec® » aux USA (28).

L'information fait la une du célèbre magazine new-yorkais TIME qui présente le Gleevec® comme la nouvelle arme de lutte contre le cancer (figure 3) (29).



Figure 3 : Une du magazine TIME du 28 mai 2001



Figure 4 : Photo de Charles Sawyers, Brian Druker et Nicholas Lydon recevant le prix Lasker en 2009

La découverte de l'imatinib permettra à Brian Druker, Nicholas Lydon et Charles Sawyers d'obtenir, en 2009, le prix de recherche clinique Lasker-DeBakey (figure 4) (24).

L'EMA (European Medicine Evaluation Agency) emboite le pas à la FDA, en octroyant l'AMM au Glivec®, en novembre 2001 (20). L'imatinib est enregistré, pour la première fois, en Algérie, le 28 septembre 2005, sous la même appellation qu'en Europe (30).

L'utilisation de l'imatinib contre d'autres tumeurs présentant une surexpression de protéines à activité tyrosine kinase, est, rapidement, envisagée.

De nouvelles demandes d'AMM de l'imatinib, pour d'autres indications que la LMC, sont déposées et accordées, notamment dans les GIST (Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales) et dans certaines formes de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) (22).

Les génériques de l'imatinib ne tardent pas à arriver sur le marché. En Algérie, le premier générique du Glivec®, l'Imatib® est enregistré, en 2006, tandis qu'une troisième spécialité, l'Imalek®, arrive sur le marché, en 2012 (30). Tous deux sont des génériques indiens.

En avril 2013, Novartis perd un procès historique, intenté, 7 ans plus tôt, contre l'état indien, pour obtenir un brevet sur la reformulation du Glivec, en mettant en avant le passage de la forme brute de l'imatinib à la forme cristalline bêta du mesylate d'imatinib. La Cour Suprême de New-Delhi, jugeant que la nouvelle formulation de l'imatinib ne remplit pas le critère d'innovation exigé par la loi indienne pour obtenir un brevet, déboute le laboratoire suisse (31).

Parallèlement, la question de l'amélioration du rapport coût/efficacité de l'imatinib, par la détermination de ses concentrations plasmatiques, chez chaque patient, se pose au sein de la communauté scientifique. Des recherches sur le sujet sont lancées malgré les réticences des producteurs à financer des recherches pouvant aboutir à diminuer les doses chez certains patients (18).

Au-delà de son succès propre, l'imatinib ouvre la voie aux autres inhibiteurs de protéines kinases dont plus d'une trentaine sont commercialisés à ce jour (32), à commencer par les inhibiteurs de tyrosine kinases de deuxième puis de troisième génération, mis au point pour lutter contre certaines résistances observées avec l'imatinib.

Lors de sa mise sur le marché, le Gleevec, destiné alors à un nombre restreint de patients, choque par son prix de vente exorbitant, justifié, par la firme, par le coût de développement du médicament (18).

Initialement « orphelin », l'imatinib devient extrêmement rentable, en moins de deux décennies, grâce aux extensions d'AMM et à l'augmentation du nombre de patients traités avec succès ; avec des ventes en tête du palmarès de Novartis, frôlant les 5 milliards de dollars US en 2015, devenant ainsi le blockbuster de la dernière décennie (32).

La collaboration internationale et la relation particulière entre scientifiques et industriels qu'a connu le développement de l'imatinib, représente une configuration quasi-unique dans le développement de nouvelles molécules anticancéreuses.

L'imatinib a inauguré une nouvelle ère de la pharmacothérapie des affections malignes. Sa mise sur le marché restera une date clé de l'histoire de la thérapie ciblée des cancers (20).

Chapitre II

Thérapies ciblées anticancéreuses

Globalement, les objectifs du traitement du cancer sont d'améliorer la survie ou de limiter la progression tumorale tout en maintenant la qualité de vie du patient.

La stratégie thérapeutique repose sur la chirurgie, la radiothérapie, et les traitements médicamenteux (33).

Durant plusieurs décennies, la chimiothérapie cytotoxique, également désignée comme chimiothérapie « classique » ou « conventionnelle », a représenté le seul traitement médicamenteux disponible contre le cancer. Cependant le manque de spécificité (sélectivité) des médicaments utilisés en chimiothérapie classique, altérant, à la fois, les cellules tumorales et les cellules saines, en limite l'utilisation.

Aujourd'hui, le développement de la biologie moléculaire a permis d'approfondir la connaissance du processus tumoral et d'identifier des cibles thérapeutiques nouvelles (34). Grâce au progrès parallèle de la pharmacologie, une nouvelle classe de médicaments anticancéreux plus « modernes » a pu voir le jour, les « thérapies ciblées » ou « targeted therapies », également, retrouvées sous l'appellation de « thérapies moléculaires ciblées ».

Ces thérapies ciblées développées dans le cadre de la « médecine de précision » ont inauguré une nouvelle ère de la pharmacothérapie des cancers.

II.1. Définition

Les chimiothérapies dites « ciblées », par opposition aux chimiothérapies conventionnelles, correspondent à l'utilisation de médicaments dont le mode d'action principal s'adresse aux mécanismes mêmes de l'oncogenèse, avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses ou leur microenvironnement (33,35).

En effet, le premier véritable tournant dans la définition d'une cible plausible fut la découverte, à la fin de la décennie 70 des oncogènes, puis des anti-oncogènes rebaptisés, aujourd'hui, gènes suppresseurs de tumeurs (16).

Les thérapies ciblées visent, donc, à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant, spécifiquement, à certaines de leurs anomalies (35), qualifiées de « cibles moléculaires ».

Cette catégorie de médicaments anticancéreux regroupe des molécules hétérogènes qui ont, notamment, comme points communs l'application d'un schéma thérapeutique au long cours ainsi que l'existence de phénomènes de résistance acquise et d'hétérogénéité tumorale quant à l'expression de leurs cibles pharmacologiques (35).

Le développement de la majorité des thérapies ciblées anticancéreuses est lié à l'identification de biomarqueurs moléculaires détectables grâce à des tests diagnostiques, aujourd'hui appelés « tests compagnons » (34) ; leur utilisation dépend de l'expression de cette cible moléculaire au sein de la tumeur.

II.2. Particularités de la cellule cancéreuse et mécanismes oncogéniques

La cellule cancéreuse est une cellule génétiquement instable (36) qui se divise de manière incontrôlée et échappe à toute régulation (37).

En effet, la survenue et la progression de la tumeur maligne résultent d'une accumulation d'événements génétiques complexes altérant le fonctionnement de certains gènes qui contrôlent la prolifération et la division de la cellule normale (37), et ce par le biais des protéines oncogéniques et des suppresseurs de tumeurs.

Une protéine oncogénique est une protéine dont la surexpression, l'expression ectopique ou l'activation participent à la transformation maligne. A l'inverse, les suppresseurs de tumeurs contrôlent, négativement, le processus tumoral : leur perte d'expression ou leur activation est associée à la cancérogénèse (16).

Une notion importante a, certainement, contribué au développement des thérapies ciblées. Il s'agit de la notion d'addiction de mutation ou addiction oncogénique, selon laquelle la cellule tumorale, qui présente une anomalie moléculaire, dépend, fortement, de la persistance de cette anomalie pour survivre (38). Autrement dit, l'activité continue d'un oncogène donné est, parfois, responsable de la survie anormale d'une cellule. Il s'agit là d'anomalies « conductrices » par opposition aux anomalies « passagères », pour lesquelles l'aberration génétique n'est présente qu'en raison de l'instabilité génétique des cellules tumorales, sans contribuer aux mécanismes de l'oncogénèse (35).

Huit capacités distinctives acquises par les cellules cancéreuses ont été décrites (figure 5) :

- Autosuffisance en signaux de croissance : alors que la cellule normale nécessite un signal pour sortir de la phase de quiescence, des oncogènes sont capables de mimer ces signaux de croissance, induisant la prolifération cellulaire.
- Insensibilité aux signaux antiprolifératifs, inhibiteurs de la croissance : absence de freins à la croissance.
- Capacité à éviter l'apoptose : immortalité.
- Capacité à se répliquer indéfiniment : division cellulaire infinie.

- Induction de l'angiogenèse : mise en place d'un système vasculaire permettant à la cellule tumorale de disposer de nutriments et d'interagir avec le réseau vasculaire.
- Capacité à former des métastases : invasion tissulaire et dissémination.
- Dérégulation du métabolisme énergétique cellulaire.
- Echappement au système immunitaire (37,38).

Deux autres caractéristiques, qui ne sont pas considérées comme des capacités distinctives mais comme favorisant les cancers, ont, également, été mises en évidence :

- Inflammation.
- Instabilité et mutations du génome (38).

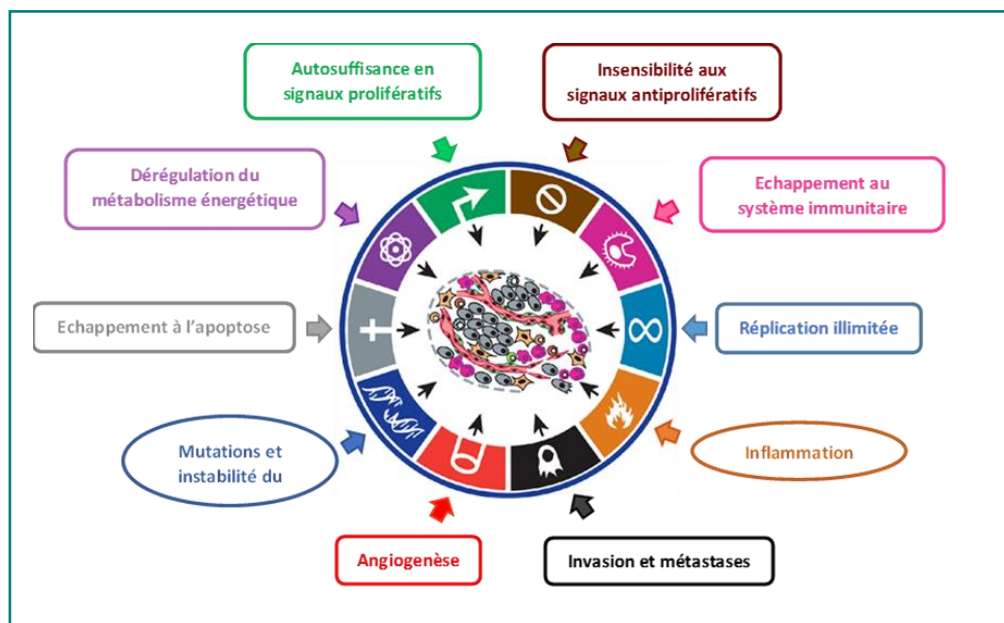


Figure 5 : Schéma récapitulatif des caractéristiques acquises des cellules cancéreuses

Toutes les voies de signalisation impliquées dans la prolifération et la différenciation, dans l'adhésion et la migration, dans la survie et la mort, pourront servir de support à des altérations oncogéniques, faisant du cancer une maladie de la signalisation cellulaire (36).

II.3. Place des thérapies ciblées dans le traitement du cancer

A la fin du siècle passé, les premières thérapies ciblées sont venues compléter un arsenal thérapeutique jusqu'alors limité.

Des différentes catégories de thérapies ciblées, les petites molécules inhibitrices de protéines kinases arrivent en tête des développements, avant même les anticorps monoclonaux. En janvier 2015, l'Institut Research and Markets estimait le nombre de ces molécules, en cours de développement dans les indications oncologiques, à 590 alors que près d'une trentaine d'autres étaient déjà commercialisées (32,39).

En France, plus de 60 % des AMM initiales dans le cancer, ont été octroyées à des thérapies ciblées entre 2012 et 2015. A la fin de l'année 2015, le nombre de thérapies ciblées, autorisées par les agences de santé du médicament (EMA ou European Medicine Agency et ANSM ou Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé), était estimé à 43 (entre AMM et ATU). Trente-quatre d'entre elles étaient de petites molécules et neuf, des anticorps monoclonaux ou des protéines de fusion (35).

En Algérie, pas moins de 43 spécialités, correspondant à 25 DCI de thérapies ciblées anticancéreuses, sont actuellement enregistrées, sans inclure les immunothérapies spécifiques. Dix-sept DCI sur les 25, soit 68 % d'entre elles, sont des petites molécules, parmi lesquelles 16 sont inhibitrices de protéines kinases (40). Il est cependant possible que des médicaments enregistrés, même depuis plusieurs années, n'aient pas encore fait leur apparition sur le marché.

Par ailleurs, plus d'un quart des thérapies ciblées disposant d'une AMM, fin 2015, se sont vues accorder la désignation de « médicament orphelin » par la Commission Européenne (35).

Ces thérapies ciblées intéressent un large éventail de cancers avec 18 localisations tumorales visées par une ou plusieurs molécules, recensées, fin 2015. Le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer du rein, les hémopathies malignes, dont la leucémie myéloïde chronique fait partie, et le cancer du sein, représentent les localisations disposant du plus grand nombre de thérapies ciblées autorisées pour leur traitement.

A cette même date (fin 2015), une centaine d'indications thérapeutiques étaient autorisées pour l'ensemble des thérapies ciblées ; 20 mécanismes distincts étaient recensés (35).

En 2017, les thérapies ciblées représentaient, environ, un tiers de l'ensemble des anticancéreux. Ce chiffre devrait être revu à la hausse, étant donné que la plupart des essais cliniques en cours, concernaient des thérapies ciblées (34).

II.4. Classification des thérapies ciblées

Il n'est pas aisé de donner une classification univoque des thérapies ciblées anticancéreuses. La raison en est l'absence de consensus sur le périmètre des thérapies ciblées, vu l'hétérogénéité de ce groupe de médicaments, ainsi que le fait que certaines molécules peuvent appartenir à plusieurs classes, à la fois, par leur action simultanée sur plusieurs fonctions cellulaires,

La classification des thérapies ciblées est donnée selon leur composition ou leur cible.

La figure 6 fait ressortir les principales classes de thérapies ciblées au sein des médicaments anti-cancéreux.

II.4.1. Classification en fonction de la composition

En fonction de leur composition, les thérapies ciblées peuvent être classées en 2 catégories :

- Anticorps monoclonaux.
- Petites molécules.

II.4.1.1. Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont de grandes molécules se liant, spécifiquement, à certains éléments extra-cellulaires (38).

Classés également comme des biomédicaments, ils peuvent être nus ou conjugués à des isotopes radioactifs ou à des agents cytotoxiques (33,35).

En fonction de leur nature, les anticorps monoclonaux sont reconnus par divers suffixes ayant un radical commun « mab » (pour Monoclonal Anti-Body) :

- ✓ Anticorps totalement murins : suffixe « omab » (Ex. Blinatumomab).
- ✓ Anticorps murins chimériques (30 % murins) : suffixe « ximab » (Ex. Cétuximab).
- ✓ Anticorps murins humanisés (10 % murins) : suffixe « zumab » (Ex. Bévacizumab).
- ✓ Anticorps totalement humains : suffixe « (m)umab » (Ex. Panitumumab) (41).

Des protéines de fusion, structurellement apparentées à des anticorps, peuvent, également, être assimilées à cette classe. Elles sont identifiables par le suffixe « -cept » (pour récepteur), qui termine, le plus souvent, leur nom (Ex. Aflibercept).

II.4.1.2. Inhibiteurs kinases

Les petites molécules, d'origine chimique, dites « inhibitrices kinases » sont capables de pénétrer à l'intérieur des cellules. Elles sont, le plus souvent, administrées par voie orale et reconnaissables par le suffixe « ib » ou « inib » (pour inhibiteur), utilisé dans leur dénomination (Ex. imatinib) (34, 38, 42).

Les inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK), dont l'imatinib est le chef de file, sont les principaux représentants de cette classe.

Ces 2 classes constituent la base des 2 principales stratégies ciblées anti-cancéreuses (§ 2.6).

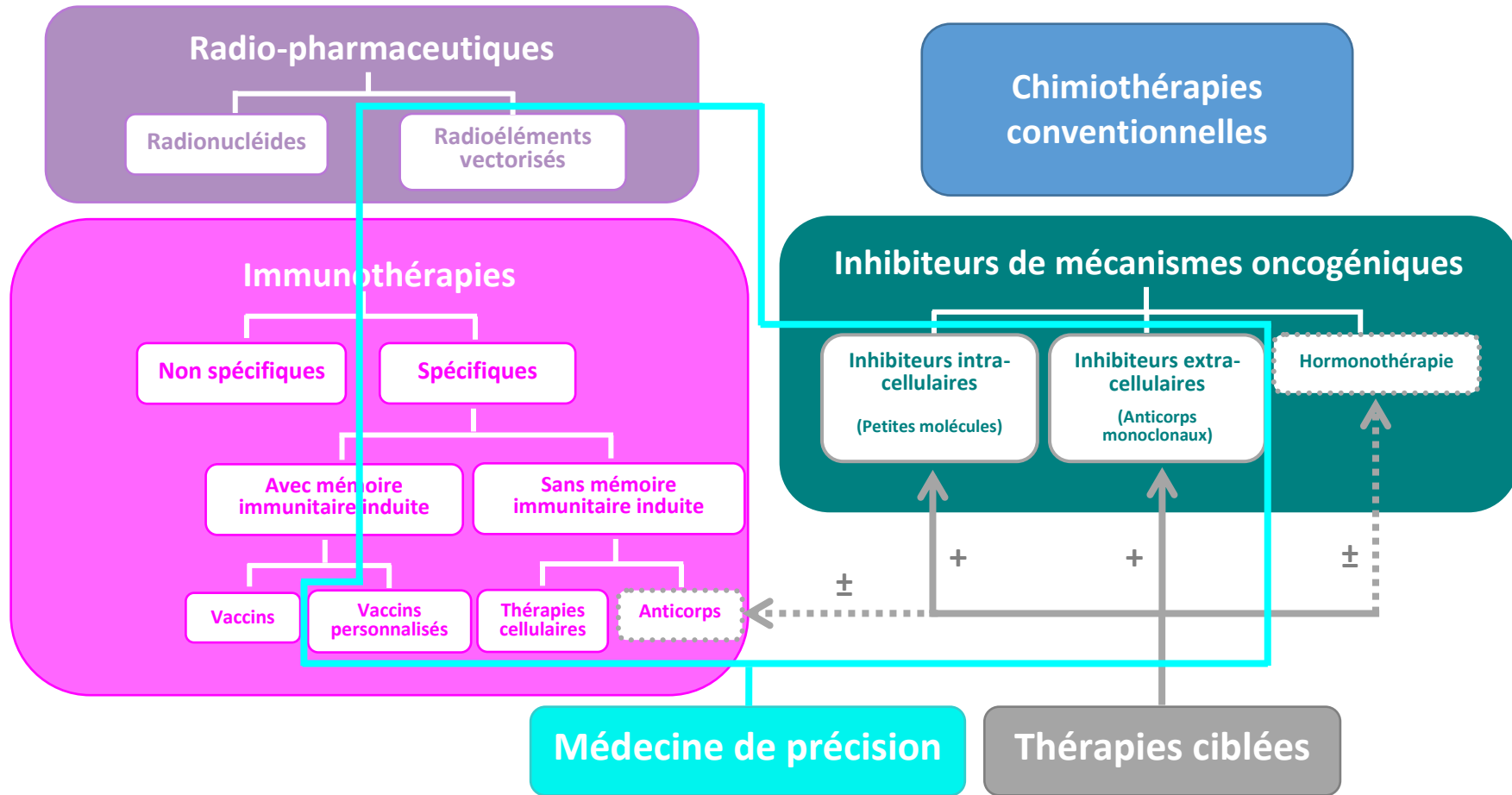


Figure 6 : Place des thérapies ciblées au sein des médicaments anti-cancéreux et périmètre de la médecine de précision

II.4.2. Classification en fonction de la cible

Les thérapies ciblées anti-cancéreuses peuvent également être classées en fonction des cibles considérées en :

- Médicaments agissant sur des **cibles exprimées par les cellules cancéreuses elles-mêmes**.
- Médicaments agissant sur le **microenvironnement tumoral**.
- Médicaments agissant sur le **système immunitaire**.

II.4.2.1. Cibles exprimées par les cellules cancéreuses elles-mêmes

Ces cibles peuvent être des récepteurs membranaires, des kinases intra cellulaires, des antigènes de surface, ... (34).

Plusieurs familles de médicaments appartiennent à cette classe parmi lesquelles les inhibiteurs de BCR-ABL tel que l'imatinib.

II.4.2.2. Microenvironnement tumoral

Il s'agit, plus communément, des « anti-angiogéniques » dont l'action s'exerce, principalement, sur les cellules endothéliales dont ils inhibent la prolifération ainsi que sur d'autres cellules du stroma (34).

Les anti-angiogéniques sont, le plus souvent, des inhibiteurs de tyrosine kinases ou des anticorps monoclonaux : le bévacizumab a constitué le premier traitement anti-angiogénique mis sur le marché.

II.4.2.3. Système immunitaire

Il s'agit de l'« immunothérapie anti-cancéreuse » proprement dite. Celle-ci est basée sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux, développés pour réactiver le système immunitaire (Ex.Ipilimumab) (34)(102-Faure-2017).

Compte tenu du fait qu'ils ne bloquent pas une voie de signalisation oncogénique, ces médicaments ne répondent pas, totalement, à la définition des thérapies ciblées et peuvent ne pas être considérés comme des thérapies ciblées (35).

Il est à noter que l'expression « immunothérapie anti-cancéreuse » est, parfois, utilisée au sens large, pour désigner tout traitement anti-cancéreux à base d'anticorps monoclonaux, ce qui inclut tous les anticorps monoclonaux, y compris ceux se liant à la cellule cancéreuse ou au micro environnement tumoral.

Remarque

- L'hormonothérapie peut être, également, considérée comme faisant partie des thérapies ciblées. Elle consiste en une inhibition de l'action ou de la production d'hormones pro-oncogéniques ; elle est utilisée dans le traitement de certaines tumeurs hormono-sensibles qui expriment des récepteurs hormonaux (33,35).
- Certains agents photosensibilisants ou agents de thérapie photodynamique sont, parfois, cités parmi les thérapies ciblées. Ces molécules telles que le profimère ou l'aminolévulinate de méthyle, se concentrent dans les tissus tumoraux où, activées par une lumière d'une longueur d'onde déterminée, elles entraînent la nécrose des cellules par un mécanisme dépendant de la lumière et de l'oxygène (33, 43).
- D'autres médicaments peuvent être assimilés à des thérapies ciblées, parmi lesquels (33,34) :
 - ✓ Thalidomide, lénalidomide et pomalidomide : molécules immuno-modulatrices pour lesquelles des propriétés anti-angiogéniques ont été mises en évidence.
 - ✓ Rétinoïdes : certains dérivés de la vitamine A tels que la trétinoïne peuvent induire la différenciation des cellules cancéreuses indifférenciées.

II.5. Exemples de familles de médicaments appartenant aux thérapies ciblées

A partir des classifications données, ressortent plusieurs exemples de familles de thérapies agissant sur différentes cibles moléculaires :

- Inhibiteurs de BCR-ABL (Breakpoint Cluster Region - Abelson).
- Inhibiteurs d'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) ou récepteur du facteur de croissance épidermique.
- Inhibiteurs des tyrosine kinases des VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) ou récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.
- Anticorps monoclonaux et apparentés neutralisants extra-cellulaires du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ou facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.
- ...

II.6. Stratégies ciblées anti-cancéreuses

Il est évident que l'ADN, qui est au cœur de tous les processus prolifératifs et qui présente une synthèse, particulièrement rapide, donc vulnérable, constitue, dans les cellules cancéreuses, une première cible logique ; il n'en demeure pas moins que cette cible, largement répandue, est partagée avec les tissus sains (16).

Alors que les chimiothérapies classiques ou cytotoxiques visent, préférentiellement, le cycle cellulaire, les nouvelles thérapies dites « ciblées » exercent leurs effets sur le microenvironnement tumoral, de manière beaucoup plus spécifique (44).

Cette spécificité d'action envers les cellules tumorales permet aux thérapies ciblées d'avoir des index thérapeutiques plus larges et, par conséquent, une moindre toxicité (45).

Le développement des thérapies ciblées repose sur une nouvelle approche thérapeutique qui consiste à partir de la lésion, au niveau moléculaire, pour aboutir au traitement adapté. Le point de départ est, donc, une anomalie moléculaire qui se traduit par l'altération d'une ou de plusieurs voies de signalisation jouant un rôle dans la transformation néoplasique de la cellule cancéreuse. Un ou plusieurs acteurs altéré(s) de cette voie ou de ces voies de signalisation sont, alors, ciblés (38).

Le ciblage devrait permettre de reconnaître, d'abord et de détruite, ensuite, les cellules tumorales, au milieu des cellules saines où qu'elles se trouvent. Cela suppose que l'anomalie qui les distingue soit assez spécifique de la cellule cancéreuse pour assurer sa reconnaissance et, suffisamment, déterminante dans le processus cancéreux pour que l'atteinte de cette cible moléculaire puisse entraîner la destruction de la cellule cancéreuse (16).

Il semble difficile de présenter les mécanismes d'action détaillés des thérapies ciblées tant cette catégorie est complexe et tant le nombre de cibles est important (tableau I).

Deux stratégies ciblées anticancéreuses sont globalement distinguées (figure 7) :

- Le ciblage extra-cellulaire.
- Le ciblage intra-cellulaire.

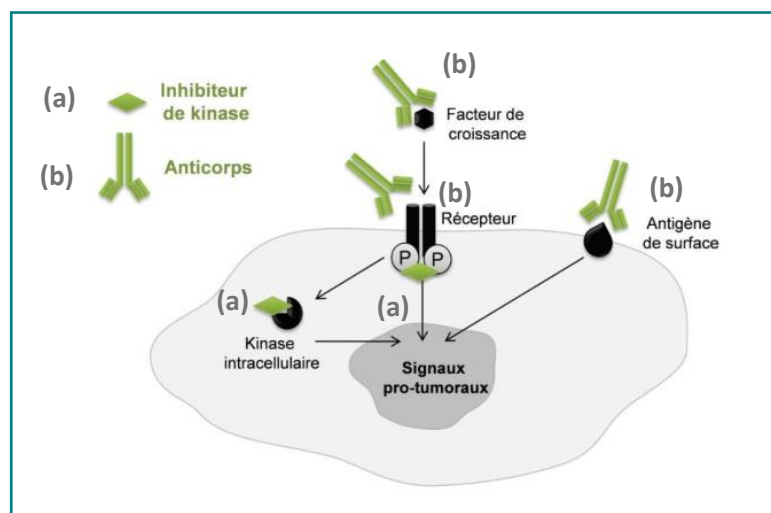


Figure 7 : Stratégies ciblées anti-cancéreuses

(a) Ciblages intra- ou (b) extra-cellulaire des thérapies ciblées
(D'après 34)

II.6.1. Ciblage extra-cellulaire

Cette stratégie utilise des anticorps monoclonaux ou des protéines de fusion qui ne pénètrent pas à l'intérieur de la cellule mais se lient, spécifiquement, à certaines protéines présentes à la surface des cellules cancéreuses ou sur des cellules de l'environnement tumoral ou stroma (38).

La stratégie repose sur le blocage d'un ligand (facteurs de croissance dont certains activent des récepteurs à activité tyrosine kinase) ou du domaine extra-cellulaire d'un récepteur surexprimé dans la cellule tumorale (à activité tyrosine kinase, le plus souvent), ou, encore, sur la reconnaissance d'un antigène de surface (34)

Ainsi, la transduction des signaux se trouve perturbée, ce qui bloque la prolifération des cellules tumorales.

Certains anticorps monoclonaux n'agissent pas, directement, sur la cellule cancéreuse ou son microenvironnement mais par activation d'un mécanisme immunitaire.

Il faut noter que le couplage des anticorps monoclonaux permet de renforcer leurs effets. Le couplage d'un anticorps monoclonal et d'un agent cytotoxique constitue, par exemple, un moyen de conférer à des molécules trop toxiques pour être utilisables chez l'Homme, une sélectivité pour les cellules tumorales ; le couplage peut, également, renforcer la puissance d'anticorps ayant une faible activité tumorale intrinsèque (33).

Les anticorps monoclonaux sont, généralement, administrés par voie intraveineuse.

II.6.2. Ciblage intra-cellulaire

Cette stratégie utilise de petites molécules, administrées par voie orale, dites « inhibitrices kinases » (34), qui sont capables de pénétrer à l'intérieur des cellules cancéreuses ou dans les cellules environnantes (38) où elles agissent par blocage compétitif d'un site kinase ATP-dépendant. Cette stratégie, qui visait, initialement, des protéines à activité tyrosine kinase, s'est développée et touche, également, aujourd'hui, des protéines à activité sérine-thréonine kinase (34).

Cette activité kinase peut être portée par :

- Un récepteur membranaire tel que VEGFR.
- Une protéine intracellulaire telle que la protéine de fusion BCR-ABL (34).

Ces inhibiteurs sont, rarement, totalement sélectifs d'une kinase et peuvent cibler plusieurs mécanismes oncogéniques en interagissant avec différentes cibles d'intérêt thérapeutique, en oncologie. Les expressions « inhibiteurs multi-kinase » ou « inhibiteurs multi-cibles » sont alors utilisées. L'Imatinib est ainsi utilisé comme inhibiteur de BCR-ABL, dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique et comme inhibiteur de kit PDGFR, dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (34,35).

Les anticorps quant à eux, restent toujours spécifiques d'une seule voie (35).

Par ailleurs, il faut noter qu'un mécanisme oncogénique donné peut être ciblé par une ou plusieurs molécules pouvant avoir des utilisations thérapeutiques communes mais des profils d'effets indésirables, non totalement, superposables. Il s'agit des médicaments « me too ».

Ces dernières années, des molécules, dites de nouvelle génération, ont été développées dans le but d'augmenter l'intensité de l'effet, d'améliorer le profil de toxicité ou de pallier à des résistances acquises avec les molécules des générations précédentes (35). C'est le cas de l'imatinib, molécule « first in class », au sein des inhibiteurs de BCR-ABL, pour laquelle 4 premiers « me too » sont arrivés sur le marché, le dasatinib, le nilotinib, le bosutinib puis le radotinib classés comme molécules de seconde génération, et un cinquième « me too », de troisième génération, le ponatinib.

II.7. Mise en évidence des cibles

Actuellement, la prescription des thérapies ciblées est guidée, dans la mesure du possible, par les caractéristiques moléculaires de la tumeur de chaque patient, autrement dit, par l'expression de la cible moléculaire, au sein de la tumeur (33,35).

Même si ce n'est pas systématique, des biomarqueurs peuvent être associés aux traitements ciblés, permettant de tester les patients afin de savoir s'ils sont porteurs ou non d'une altération moléculaire donnée. C'est ce qui caractérise la médecine dite « stratifiée ». Certains cancers sont, également, fragmentés en plusieurs entités définies par la présence ou non d'une altération moléculaire donnée (35).

Le statut de ces marqueurs tumoraux, qui sont prédictifs de la résistance ou de la réponse à une thérapie ciblée, doit être déterminé avant la prescription des thérapies ciblées. L'étude de ces biomarqueurs s'effectue par différentes approches techniques, relevant, essentiellement, de la biologie moléculaire (46).

C'est dans ce cadre que les tests compagnons sont évoqués. Un test compagnon est défini comme étant un test diagnostique permettant de sélectionner uniquement, les patients chez lesquels le traitement est susceptible d'apporter un bénéfice. Le test est ainsi considéré comme « compagnon » d'utilisation du traitement.

La mise en œuvre de la plupart des thérapies ciblées anticancéreuses dépend du résultat d'un test compagnon correspondant. Les traitements anti-angiogéniques et l'immunothérapie ne sont pas concernés puisqu'ils ciblent, principalement, des cellules saines et ne cherchent pas à corriger une anomalie génétique (34).

Plus de la moitié des thérapies ciblées disposent d'un biomarqueur associé (35).

Trois conditions sont requises pour démontrer l'utilité clinique d'un test :

- Interaction « marqueur/ traitement » : le marqueur identifié par le test doit modifier l'effet du traitement.
- Le traitement doit être efficace chez les patients présentant un test positif.
- Le traitement doit être sans intérêt clinique chez les patients présentant un test négatif (35).

Tableau I : Principaux mécanismes oncogéniques inhibés par les thérapies ciblées

Cibles	Thérapies ciblées			Inhibiteurs extracellulaires
	Inhibiteurs intracellulaires			
ALK	Crizotinib*	Céritinib		
BCR-ABL	Imatinib* Bosutinib	Dasatinib* Nilotinib*	Ponatinib	
BRAF	Régorafénib*	Vemurafénib*		
BTK	Ibrutinib*			
CDK	Bortézomib*	Palbociclib*		
KIT	Imatinib* Bosutinib Cabozantinib Dasatinib*	Lenvatinib Nilotinib* Pazopanib* Ponatinib	Régorafénib* Sorafénib Sunitinib*	
EGFR	Afatinib* Erlotinib*	Géfitinib* Osimertinib	Vandétanib	Cétuximab Panitumumab*
HEDGEHOG	Vismodegib			
HER	Afatinib*	Lapatinib*		Pertuzumab* Trastuzumab* Trastuzumab Emtansine*
JAK	Ruxolitinib			
MEK	Cobimetinib	Tramétinib		
MET	Crizotinib*	Cabozantinib		
m-TOR	Évérolimus*	Temsirolimus		
PARP	Olaparib			
PDGFR	Imatinib* Bosutinib Dasatinib* Lenvatinib	Nilotinib* Nintédanib Pazopanib* Ponatinib	Régorafénib* Sorafénib Sunitinib*	
PI3K	Idévalisib			
BRAF	Dabrafénib Régorafénib	Sorafénib	Vémurafénib	
RANK				Dénosumab*
RET	Cabozantinib Lenvatinib	Ponatinib Régorafénib*	Sunitinib* Vandétanib	
ROS1	Crizotinib*			
VEGF/VEGFR	Axitinib* Cabozantinib Lenvatinib Nintédanib	Pazopanib* Ponatinib Régorafénib*	Sorafénib Sunitinib* Vandétanib	Aflibercept* Ramucirumab*
Cibles	Immunothérapies et autres médicaments parfois assimilés à des thérapies ciblées			Inhibiteurs extracellulaires
	Inhibiteurs intracellulaires			
CD19 et CD3				Blinatumomab*, **
CD20				Rituximab*, ** Tositumomab**
CD30				Brentuximab Vedotin*, **
PD1				Nivolumab*, ** Pembrolizumab*, **
Protéasome	Bortézomib*	Carfilzomib*		

* Molécules enregistrées en Algérie

** Immunothérapies

Le traitement de la leucémie myéloïde chronique par les inhibiteurs de BCR-ABL, est, par exemple, initié suite à l'emploi d'un test compagnon à la recherche du chromosome Philadelphie, de la translocation *BCR-ABL* ou des transcrits *BCR-ABL*. Le taux de transcrits bcr-abl représente, également, un marqueur de choix pour le suivi de la maladie et de la réponse au traitement. La recherche de mutations, en cas de résistance au traitement, notamment celle T315I, est, aussi, considérée comme un test compagnon (34,46).

Tableau II : Exemples de tests compagnons

Pathologie	Biomarqueurs	Thérapies ciblées associées
LMC	Détection de <i>BCR-ABL</i> Mutations d' <i>ABL</i>	Imatinib* Bosutinib Dasatinib* Nilotinib* Ponatinib
GIST	Mutations de <i>KIT</i>	Imatinib*
	Mutations de <i>PDGFR-A</i>	
Cancer du sein	Amplification de <i>HER2</i>	Lapatinib* Pertuzumab* Trastuzumab*
Cancer de l'estomac	Amplification de <i>HER2</i>	Trastuzumab*
Cancer colorectal	Mutations de <i>KRAS</i> Mutations de <i>NRAS</i>	Cétuximab Panitumumab*
Cancer du poumon	Mutations d' <i>EGFR</i>	Afatinib* Erlotinib* Géfitinib*
	Translocation d' <i>ALK</i>	Céritinib Crizotinib*
	Translocation de <i>ROS1</i>	Crizotinib*
Mélanome	Mutation de <i>BRAF V600</i>	Dabrafénib Cobimétinib Tramétinib Vémurafénib*

* Molécules enregistrées en Algérie

II.8. Association des thérapies ciblées

La majorité des thérapies ciblées sont utilisées en monothérapie, en particulier, les inhibiteurs de protéine kinase.

Les thérapies ciblées peuvent, cependant, être combinées à d'autres traitements, lorsqu'une efficacité supérieure a été démontrée avec l'association (35). Plusieurs types d'associations peuvent être retrouvés :

- Association concomitante ou administrée, immédiatement, après une chimiothérapie cytotoxique (35). Ceci permet d'obtenir une action synergique des deux modes de traitement (45). Lorsqu'elles sont utilisées en association à une chimiothérapie conventionnelle, les thérapies ciblées sont, fréquemment, poursuivies seules, après l'arrêt du cytotoxique (103).
- Association de thérapies ciblées entre elles d'emblée ou après échec de la première thérapie ciblée (35).
- Association à une hormonothérapie (34,35).
- Association à une immunothérapie spécifique (35).
- Utilisation des anticorps monoclonaux comme des vecteurs, par conjugaison avec des isotopes radioactifs ou des agents cytotoxiques (33,34).

II.9. Voie orale et thérapies ciblées

La majorité des anticancéreux sont administrés par voie intraveineuse. Cependant, les chimiothérapies administrées par voie orale sont de plus en plus nombreuses (33). Les thérapies ciblées, notamment, les petites molécules inhibitrices de kinases, représentent un parfait exemple de chimiothérapie orale.

En effet, parmi les médicaments anticancéreux destinés à l'administration par voie orale, disponibles en France, fin 2015, la classe des thérapies ciblées était prépondérante. Plus des trois quarts des thérapies ciblées étaient destinées à l'administration par voie orale, ce qui représente 40 % de l'ensemble des médicaments anticancéreux administrés per os (35).

En Algérie, 68 % des thérapies ciblées anticancéreuses enregistrées sont destinées à l'administration par voie orale. Il s'agit des 17 petites molécules inhibitrices intracellulaires, parmi lesquelles plus de 80 % sont des ITK (14 DCI sur 17) (40).

L'usage de la voie orale a contribué au développement de la prise en charge ambulatoire des patients atteints de cancer mais doit, cependant, tenir compte du risque de non observance et de la nécessité de gérer les effets indésirables et les interactions médicamenteuses. L'éducation thérapeutique du patient trouve, particulièrement, sa place dans les chimiothérapies orales en ambulatoire (33), notamment, celle de l'imatinib.

II.10. Exemple : les inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK)

Il n'est pas possible de décrire, dans ce travail, toutes les cibles identifiées comme pouvant, potentiellement, faire l'objet d'un développement pharmacologique en cancérologie, ni toutes les molécules faisant partie des thérapies ciblées. Nous avons choisi de n'évoquer, dans cette partie, que les tyrosine kinases et leurs inhibiteurs auxquels appartient l'imatinib.

II.10.1. Tyrosine kinases (TK)

Les protéines kinases sont constituées par un ensemble de protéines qui catalysent le transfert spécifique de phosphate, à partir de l'adénosine triphosphate (ATP) vers des protéines effectrices, impliquées dans divers processus de régulation cellulaire (45). Autrement dit, elles catalysent la phosphorylation d'un résidu d'acide aminé au sein d'une protéine (47). Ces acides aminés, auxquels un groupement phosphate est greffé, sont, en général, une sérine, une thréonine ou une tyrosine (23, 43). Les protéines kinases jouent un rôle important dans la transduction du signal et interviennent dans la régulation des activités cellulaires telles que la prolifération, la survie, la migration et la différenciation (48).

Chez l'Homme, plus de 500 protéines kinases ont été décrites et regroupées sous le nom de « kinome », parmi lesquelles quelque 90 tyrosine kinases (38,47-49). Une soixantaine de ces tyrosine kinases sont des récepteurs transmembranaires tandis que la trentaine restante sont des protéines cytoplasmiques couplées à des récepteurs de facteurs de croissance (47,48).

Les tyrosine kinases possèdent un domaine tyrosine kinase dont la structure est très conservée. Ce domaine comporte deux lobes (N et C) séparés par une zone charnière qui permet la rotation d'un lobe par rapport à l'autre. Ce domaine comprend le site de fixation de l'ATP (boucle P), le site de fixation du substrat ou site catalytique (boucle C) ainsi qu'une boucle d'activation, comprenant le site majeur d'autophosphorylation (boucle A) (50). Les TK peuvent, en effet, phosphoryler des résidus tyrosine portés par elles-mêmes (51).

Les domaines TK peuvent être soit dans une conformation inactive, la boucle d'activation étant repliée vers l'intérieur, soit dans une conformation active, la boucle d'activation étant dépliée vers l'extérieur (figure 8).

Seule, la conformation active peut fixer l'ATP, pour accueillir, ensuite, la protéine substrat qui y sera phosphorylée (50).

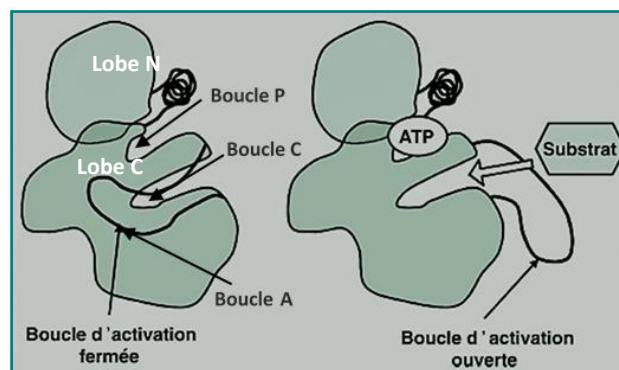


Figure 8 : Représentation schématique du domaine kinase d'une tyrosine kinase
(D'après 50)

L'activité kinase peut être portée par un récepteur membranaire ou par une protéine intracellulaire, comme c'est le cas pour la protéine BCR-ABL (34). Dans les deux cas, l'activation de ces enzymes aboutit à l'induction de la prolifération et de la croissance cellulaire tumorale, la répression de l'apoptose et la promotion de l'angiogenèse et de la diffusion métastatique (34, 45).

Il faut noter que les tyrosine kinases, qui représentent des enzymes clés du contrôle positif de la multiplication cellulaire (52), sont impliquées aussi bien dans la prolifération cellulaire normale que dans la transformation maligne et que leur implication dans la genèse du cancer est connue depuis la mise en évidence d'une augmentation de l'activité tyrosine kinase au sein des cellules néoplasiques (48).

En effet, les mutations de proto-oncogènes en oncogènes sont, fréquemment, dues à des mutations du domaine kinase, qui rendent l'activité tyrosine kinase constitutive et donc non régulable. La leucémie myéloïde chronique - au cours de laquelle, la translocation *BCR-ABL* conduit à l'expression de la protéine de fusion BCR-ABL qui possède une activité tyrosine kinase permanente – illustre, parfaitement, cette situation (48,52).

Parallèlement à l'activation des tyrosine kinases, par le biais de facteurs de croissance, leur auto-activation, liée à l'acquisition d'anomalies génétiques au cours de l'oncogenèse, est un phénomène, fréquemment, observé. Ces observations ont mené à des efforts intenses en pharmacologie anticancéreuse pour développer des inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) (45).

II.10.2. Inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK)

Les inhibiteurs de tyrosine kinases représentent une sous-classe des inhibiteurs de protéines kinases. En se référant à l'acide aminé sur lequel les kinases ciblées greffent le groupement phosphate, les inhibiteurs de protéines kinases peuvent être répartis en plusieurs sous-classes.

Par souci de simplification, ils ont été divisés en deux catégories selon la classification des thérapies ciblées de la cancérologie. Ainsi, l'expression « inhibiteurs de tyrosine kinases » est accordée aux inhibiteurs des protéines capables de phosphoryler la tyrosine ; la désignation « d'inhibiteurs de protéines kinases » est donnée aux inhibiteurs d'une protéine kinase dont l'activité s'étend à la phosphorylation d'autres acides aminés. Ces derniers inhibiteurs sont, le plus souvent, des inhibiteurs de sérine-thréonine kinases (23,43).

Les ITK sont de petites molécules, de bas poids moléculaire, appartenant à diverses familles chimiques. Ils diffusent à travers la membrane cellulaire et ciblent la partie intracellulaire ou domaine tyrosine kinase des récepteurs tyrosine kinases ou les tyrosine kinases cytoplasmiques. Ils inhibent, ainsi, de façon spécifique, l'activité kinase de ces enzymes en se fixant, de manière compétitive, au niveau du site de liaison de l'ATP, rendant impossible la phosphorylation de substrats protéiques, nécessaire à certains effets tels que la prolifération (48).

Les inhibiteurs de BCR-ABL, dont l'imatinib est le chef de file, représentent une classe d'ITK cytoplasmique ; elle regroupait 5 molécules, jusqu'à un passé récent : imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib et ponatinib. Depuis, un sixième médicament, le radotinib, dernière molécule de seconde génération, approuvée en Corée du Sud, est venu compléter cette liste (34, 53).

Toutes les molécules, appartenant à cette classe, sont utilisées dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC).

Seuls, l'imatinib, le dasatinib et le nilotinib sont commercialisés, en Algérie ; la molécule la plus prescrite dans la LMC, est l'imatinib (30).

Les ITK peuvent être classés, selon leur sélectivité, en agents monofonctionnels spécifiques d'une tyrosine kinase particulière ou agents multifonctionnels capables de cibler plusieurs tyrosine kinases différentes. La nature de leur liaison avec leur cible, permet, également, de les classer en inhibiteurs réversibles ou irréversibles. En pratique, ils sont associés aux principales protéines kinases mises en évidence dans la cellule néoplasique (48).

En 2014, plus d'une quinzaine d'ITK étaient utilisés comme thérapies ciblées en oncologie (43). Ce nombre continue à évoluer (tableau III).

Tableau III : ITK enregistrés en Algérie en 2020 et autres exemples d'ITK

ITK enregistrés en Algérie en 2020		Autres exemples d'ITK	
Molécule	Voie d'administration	Molécule	Voie d'administration
Afatinib	vo	Alectinib	vo
Axitinib	vo	Bosutinib	vo
Crizotinib	vo	Brigatinib	vo
Dasatinib	vo	Cabozantinib	vo
Erlotinib	vo	Céritinib	vo
Géfitinib	vo	Lenvatinib	vo
Ibrutinib	vo	Nintédanib	vo
Imatinib	vo	Osimertinib	vo
Lapatinib	vo	Ponatinib	vo
Nilotinib	vo	Ribociclib	vo
Palbociclib	vo	Ruxolitinib	vo
Pazopanib	vo	Sorafénib	vo
Régorafénib	vo	Vandétanib	vo
Sunitinib	vo	Osimertinib	vo

II.11. Thérapies ciblées orales en Algérie - Application à l'imatinib

II.11.1. Spécialités à base d'imatinib commercialisées en Algérie

Comme c'est, probablement, le cas dans le reste du monde, l'imatinib a été la première thérapie ciblée orale, et par là-même, le premier ITK enregistré en Algérie.

Les circuits empruntés par les spécialités renfermant de l'imatinib, comme pour les autres médicaments, diffèrent d'un pays à l'autre, selon la réglementation locale.

Dans notre pays, le premier enregistrement d'une spécialité à base d'imatinib date de 2005. Le princeps Glivec[®], en comprimé à 100 mg, a ouvert la voie à 4 autres spécialités à base d'imatinib (tableau IV). Depuis le début de 2019, ne subsistent que 3 spécialités enregistrées.

Il faut noter que le princeps Glivec[®], en comprimé à 400 mg, n'a jamais été enregistré, en Algérie. Il a, cependant, été disponible, uniquement, sur ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation), avant l'enregistrement, en 2009, du générique indien, Imatib[®], de même dosage. La procédure générale d'enregistrement est détaillée en annexe 1.

Aujourd'hui, il ne reste plus que des génériques indiens sur le marché algérien (40). Une étude, publiée par une équipe algérienne, a validé l'imatinib indien, et plus précisément l'imatib[®] à 100 mg, compte tenu de résultats thérapeutiques satisfaisants, de sa tolérance et de l'avantage économique consistant que présente son coût, 10 fois moindre que celui du princeps (54).

En effet, le traitement journalier, à la posologie standard de 400 mg/j, revenait à 496,44 DZD, pour le générique imatib[®] à 100 mg contre 5029,36 DZD, pour le princeps Glivec[®] de même dosage ; au dosage de 400 mg, le traitement revenait à 528,81 DZD, pour le générique imatib[®], contre 9318,70 DZD, pour le princeps Glivec[®], qui, de surcroît, n'était disponible que sur ATU (55).

Tableau IV : Spécialités à base d'imatinib commercialisées en Algérie (2005 à 2020)

Spécialité	Forme Dosage	Conditionnement	Numéro d'enregistrement	Laboratoire détenteur de la décision d'enregistrement	Date d'enregistrement initial
Glivec[®] 100	Comprimé 100 mg	Boite/60	068/ 05 A 105 /05	NOVARTIS S.A.S	28/09/2005
Imatib[®] 100	Gélule 100 mg	Boite/120	182/ 05 A 105 /06	Cipla Limited (Inde)	25/04/2006
Imatib[®] 400*	Comprimé 400 mg	Boite/30	182/ 05 C 113 /09/16	Cipla Limited (Inde)	12/07/2009 Renouvelée en 2017
Imalek[®] 100*	Comprimé 100 mg	Boite/10	330/ 05 C 105 /12	Sun Pharmaceuticals Industries LTD (Inde)	10/01/2012
Imalek[®] 400*	Comprimé 400 mg	Boite/06	330/ 05 C 113 /12	Sun Pharmaceuticals Industries LTD (Inde)	10/01/2012
Glivec[®] 400	Comprimé 400 mg	Boite/60	Disponible sous ATU avant 2009	NOVARTIS S.A.S	/

* Spécialités encore enregistrées au 31/12/2019

II.11.2. Approvisionnement et dispensation

En Algérie, les spécialités à base d'imatinib, sont à dispensation hospitalière stricte. C'est donc, la Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH) qui est chargée de l'approvisionnement des structures sanitaires publiques, en ces médicaments.

Les bons de commandes, émanant des pharmacies hospitalières étant toujours rédigés en DCI (Dénomination Commune Internationale), les hôpitaux sont approvisionnés, tantôt par une spécialité, tantôt par une autre. Il arrive, même, que, selon le dosage, ils soient approvisionnés par des spécialités provenant de laboratoires différents.

S'agissant de spécialités enregistrées pour des pathologies spécifiques, non vendues en officine car faisant partie des médicaments à usage hospitalier strict, les produits à base d'imatinib sont délivrés nominativement, en dispensation ambulatoire, toujours à partir d'une structure hospitalière publique. Plus rarement, ils peuvent être administrés à des patients hospitalisés.

Les patients sous imatinib, peuvent être suivis dans la structure de leur choix mais leur couverture thérapeutique doit être assurée par un hôpital dépendant de leur lieu de résidence. L'établissement ayant initié le traitement, doit alors transmettre, à l'établissement du lieu de résidence du patient, un rapport médical justifiant la prescription d'imatinib (56).

Chapitre III

Pharmacologie de l'imatinib

L'imatinib, archétype des inhibiteurs de tyrosine kinases, a, indéniablement, révolutionné le traitement de la leucémie myéloïde chronique, la faisant passer du stade de maladie considérée comme mortelle à celui de maladie chronique. Cet agent pharmacologique est le meilleur exemple de l'apport de l'onco-pharmacologie à la modernisation des traitements des cancers.

Ses propriétés pharmacocinétiques, alliées à son mécanisme d'action ciblé, ont donné un nouveau souffle aux patients atteints de leucémie myéloïde chronique et d'autres cancers, comme aux hématologues et aux oncologues.

III.1. Propriétés physico-chimiques

L'imatinib est commercialisé sous forme d'un sel, le mesylate d'imatinib.

Nom chimique

(méthanesulfonate de 4-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-N-[4-méthyl-3[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]-phényl]benzamide) (57).

Nom de l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry)

Mesylate d'imatinib : Methanesulfonic acid ; 4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-N-[4-methyl-3-[(4-pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]phenyl]benzamide (58).

Imatinib : 4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-N-[4-methyl-3-[(4-pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]phenyl]benzamide (59).

Formule moléculaire

Mesylate d'imatinib : $C_{29}H_{31}N_7O \cdot CH_4SO_3$ (57).
ou $C_{30}H_{35}N_7O_4S$ (58).

Imatinib : $C_{29}H_{31}N_7O$ (59).

Formule développée

La formule développée du mesylate d'imatinib est présentée en figure 9.

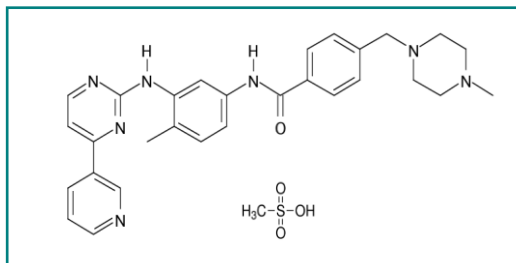


Figure 9 : Formule développée du mesylate d'imatinib

Poids moléculaire

Mesylate d'imatinib : 589,7 g/mol (57, 58).

Imatinib : 493.6 g/mol (59).

Description

« Poudre blanche ou blanchâtre pouvant être teintée de brun ou de jaune » (57).

Solubilité

Très soluble ou librement soluble dans l'eau et les solutions aqueuses de faible pH, soit dans les tampons aqueux de pH $\leq 5,5$ (57,58).

Très légèrement soluble dans des tampons aqueux neutres à alcalins. La solubilité diminue à mesure que le pH du tampon aqueux augmente (éventail de 5,5 à 8,0) (57,58). Insoluble à pH élevé (8,0) (57).

Librement soluble à très soluble dans le diméthylsulfoxyde, le méthanol et l'éthanol ; insoluble dans le n-octanol, l'acétone et l'acétonitrile (58).

pKa : 7,8 - 3,8 - 3,3 (57).

III.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'imatinib possède des propriétés pharmacocinétiques intéressantes, permettant une administration orale uni-quotidienne, mais qui appellent beaucoup d'attention car certaines d'entre elles font l'objet d'une variabilité inter-individuelle importante (60,61).

Fait encore plus rare et important pour un médicament anticancéreux, les études, visant à déterminer la pharmacocinétique de l'imatinib, ont porté, aussi bien, sur des volontaires sains que sur des patients (62-64).

Les données les plus complètes, relatives à la pharmacocinétique de l'imatinib, sont issues d'un essai clinique de phase 1 ayant inclus 64 patients atteints de LMC. Les paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés, 24 heures après la première administration puis au steady-state, après administration répétée de doses allant de 25 à 1000 mg. De nombreuses publications consacrées à la pharmacocinétique de l'imatinib, ont révélé que celle-ci était mieux représentée par un modèle à un compartiment (61,62,65,66).

III.2.1. Absorption

III.2.1.1. Site d'absorption

L'imatinib est soluble dans l'eau (60,67), se dissout rapidement en milieu acide et présente une perméabilité intrinsèque élevée (68,65). Après administration orale, il est, rapidement et quasi-totalement, absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal avec un pic plasmatique obtenu en 2 à 4 heures (T_{max}) (60-,62,65,69).

Le site exact d'absorption de l'imatinib, au niveau du tractus gastro-intestinal, ne semble pas encore connu. Pour certains observateurs, il semblerait que l'absorption ait lieu sur une portion, relativement, longue de ce tractus et que le rectum y participe (70).

III.2.1.2. Exposition

A. Biodisponibilité

L'imatinib présente une excellente biodisponibilité absolue (F), supérieure à 98 % (pour la forme sèche) (7,60-63,71), qui indique l'absence d'effet de premier passage hépatique (FPH ou First Pass Hepatic) ou intestinal (61,62). Cette biodisponibilité est conservée quelle que soit la dose administrée (63), qu'il s'agisse d'une dose de 100 ou de 400 mg (64,70).

L'absorption est identique pour les formes comprimé et gélule (62,67).

En solution orale, l'imatinib présente une biodisponibilité absolue de 97,2 % (62).

La biodisponibilité absolue de l'imatinib semble, donc, être indépendante de la dose administrée et du support galénique (7).

Avec une biodisponibilité absolue (F) frôlant les 100 % ainsi qu'un C_{max} et des AUC (pour Area Under Curve ou ASC pour Aire Sous la Courbe) similaires pour les formes gélule et solution orale, l'absorption orale de l'imatinib n'est donc pas limitée par les étapes de désintégration et de dissolution. Ces résultats sont concordants avec le profil de dissolution in vitro des comprimés d'imatinib qui montre une dissolution quasi-complète en moins de 10 minutes (71). Il faut noter que l'étude d'où ces résultats sont issus a été réalisée avec le princeps.

La pharmacocinétique de l'imatinib est linéaire sur l'intervalle de doses allant de 25 mg à 1 g, cependant certains auteurs ont décrit son absorption par une cinétique d'ordre 0 (61,66,68).

L'exposition à l'imatinib, représentée par l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC ou AUC pour Area Under Curve) calculée sur 24 heures augmente proportionnellement à la dose administrée aussi bien à J1 qu'après obtention de l'état d'équilibre (62,65), ce qui suggère l'absence de phénomène de saturation pour les processus d'absorption et d'élimination. Ces résultats ont été obtenus après administration de doses variant de 25 mg à 1 g. Le poids et la surface corporels ne semblent pas influencer de manière significative l'aire sous la courbe de l'imatinib, justifiant l'utilisation d'une posologie fixe chez l'adulte. Le sexe ne semble pas non plus influencer la pharmacocinétique de l'imatinib (62,64).

B. Concentration plasmatique résiduelle

Les concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib (C_{\min} , $C_{\text{résid}}$ ou C_0) sont très variables d'un sujet à l'autre. Parmi des patients qui se sont vus administrer la même dose de 400 mg d'imatinib, les C_{\min} rapportées varient entre 140 et 3910 ng/ml (72).

Ces importantes différences de concentrations plasmatiques chez des patients soumis à un même schéma posologique traduit une importante variabilité inter-individuelle de ce paramètre (4,5,7,60,67). En effet, les coefficients de variation (CV) inter-individuels des C_{\min} d'imatinib sont importants et différentes valeurs de ce paramètre sont rapportées dans la littérature, avoisinant souvent les 60 % (4,60,61,73,74), et dépassant même parfois les 100 % (7).

La variabilité intra-individuelle semble, au contraire, beaucoup plus faible (4,60,75).

C. Administrations répétées

Suite à des administrations répétées en prise uni-quotidienne, la cinétique de l'imatinib n'est pas modifiée par rapport à une prise unique mais une augmentation de l'exposition d'un facteur de 1,5 à 3 est observée à l'état d'équilibre (45,65).

Cependant, d'autres auteurs ont rapporté une diminution de l'exposition à l'imatinib lorsqu'il est administré à long terme, au même dosage. Ce phénomène a été expliqué par le fait que l'imatinib est un substrat et activateur de l'ABCG2 (ATP Binding Cassette G2), également appelée BCRP (Breast Cancer Resistant Protein) ou MXR (MultiXenobiotic Resistance Protein) qui est une protéine d'efflux. L'imatinib augmente l'expression de cette pompe à efflux au niveau intestinal, ce qui se traduit par une diminution de son absorption au fil du temps (69).

Des études ont rapporté l'existence d'une relation entre le polymorphisme génétique de l'ABCG2 et la pharmacocinétique ainsi que la réponse clinique à l'imatinib (72).

Chez les patients atteints de GIST, l'exposition à l'état d'équilibre est 1,5 fois supérieure à celle observée à la même dose de 400 mg/jour chez des patients atteints de LMC (45).

III.2.1.3. Modification de l'absorption

L'absorption de l'imatinib est peu ou pas affectée par la prise d'aliments (7,45,60,62,64,73,76). Une diminution de 11 % de C_{max} ainsi qu'un allongement de T_{max} de 1,5 heure et une réduction minimale de l'AUC de 7,4 %, suite à la consommation d'un repas riche en graisses, ont été rapportés avec une dose d'imatinib de 400 mg, versus une prise à jeun. Ces différences n'étaient cependant pas statistiquement significatives et leur impact clinique est considéré comme insignifiant (64).

Une étude de pharmacocinétique clinique menée sur des volontaires sains a montré que l'absorption de l'imatinib n'est pas significativement affectée par la consommation concomitante d'antiacides à base de sels de magnésium et d'aluminium (70,77).

Des anomalies anatomiques gastro-intestinales ou certains états pathologiques peuvent modifier l'absorption de l'imatinib, ce qui doit être pris en compte lors du dosage plasmatique de l'imatinib (60).

Une diminution des concentrations plasmatiques d'imatinib a, par exemple, été rapportée chez 2 patients obèses ayant subi une gastrectomie. Dans le premier cas, cette concentration était divisée par 2 tandis que dans le second, elle était divisée par 6, ce qui est en faveur d'une variation de la biodisponibilité chez ces patients (69).

III.2.1.4. Cas particulier de l'enfant

Chez l'enfant, l'imatinib est également rapidement absorbé après administration orale.

Des concentrations plasmatiques équivalentes aux doses de 400 et 600 mg chez l'adulte ont été obtenues après administration de doses respectivement égales à 260 et 340 mg/m²/jour. Après administration répétée, l'exposition à l'imatinib, représentée par l'AUC calculée sur 24 heures, est augmentée d'un facteur de 1,7 par rapport à sa valeur à J1 (45,64,62).

III.2.2. Distribution

III.2.2.1. Liaison au niveau sanguin

Des études menées in vitro ont révélé que le pourcentage de liaison de l'imatinib aux protéines plasmatiques avoisine les 95 % aux concentrations cliniquement pertinentes.

Un taux de liaison aux protéines plasmatiques de 99 % a même été rapporté chez des patients atteints de LMC. L'imatinib se lie principalement à l'albumine et à l' α 1-glycoprotéine acide (AGP) (7,61-64,67).

L'influence de l'AGP sur la pharmacocinétique de l'imatinib a été évoquée mais ce point est controversé. L'AGP est augmentée chez les patients atteints de LMC. Cette protéine liant fortement l'imatinib, il pourrait en résulter une diminution de la fraction libre, donc pharmacologiquement active du médicament, avec pour conséquence une diminution des concentrations intra-cellulaires d'imatinib, donc une moindre distribution de la molécule au niveau de ses cibles intra-cellulaires, ce qui pourrait favoriser le développement d'une résistance à l'imatinib. Cette hypothèse a pu être vérifiée par certaines études alors que d'autres travaux ont démontré le contraire (63,64).

L'influence de l'albuminémie sur les paramètres pharmacocinétiques de l'imatinib a également été évoquée (4,39).

Les études in vitro ont également démontré que l'imatinib possède une certaine affinité pour les éléments figurés du sang, y compris les leucocytes (64).

III.2.2.2. Volume de distribution (V_d)

Le Volume de distribution (V_d) de l'imatinib est élevé. Des V_d de l'ordre de 200 à 300 litres, soit largement supérieurs à 0,6 litre/kg, ont été rapportés chez des patients ayant reçu une dose de 400 mg d'imatinib, aussi bien en administration unique que répétée, ce qui est en faveur d'une excellente distribution tissulaire. Ces V_d élevés sont également retrouvés aux autres posologies d'imatinib (entre 25 mg et 1 g/24 heures). Des volumes de distribution allant jusqu'à 590 litres ont été rapportés. Ces volumes de distribution élevés qui traduisent une grande capacité de diffusion dans les tissus, expliquent en partie les demi-vies d'élimination relativement longues de l'imatinib et des autres inhibiteurs de tyrosine kinases (7,61,65,69).

III.2.2.3. Protéines d'influx et d'efflux

Pour atteindre sa cible, l'imatinib est dépendant de transporteurs, notamment de pompes à influx telles que h-OCT1 (Human Organic Cation Transporter ou transporteur de cations organique humain) qui lui permet d'entrer dans la cellule (5,78).

Il semble que ce transporteur contribue à la pénétration cellulaire de l'imatinib plutôt qu'à l'exposition à l'imatinib (72).

Ce transporteur est considéré comme le principal transporteur d'influx impliqué dans la pénétration de l'imatinib dans les cellules leucémiques (79).

Des études ont montré que l'imatinib franchit très peu la barrière hémato-encéphalique (BHE), avec un rapport de concentration entre le LCR (Liquide Céphalo-Rachidien) et le plasma inférieur à 5 %. Cela peut s'expliquer par le fait que l'imatinib soit un substrat pour un transporteur d'efflux codé par le gène MDR 1 (Multi-Drug Resistance) : la Glycoprotéine P ou PGP, également appelée ABCB1 (ATP Binding Cassette B1), qui diminue les concentrations intra-cellulaires d'imatinib et limite son passage à travers la BHE (4,61,62).

Il faut noter que cette pompe d'efflux (PGP) est exprimée au niveau leucocytaire d'une part et que d'autre part, elle peut influencer la pharmacocinétique de certains médicaments administrés par voie orale en empêchant leur passage à travers les cellules épithéliales du tractus digestif et elle est impliquée dans les processus d'élimination (excrétion biliaire, sécrétions rénales et intestinales). Il faut cependant souligner qu'au vu de l'excellente biodisponibilité orale de l'imatinib, la PGP exprimée au niveau du pôle apical des entérocytes ne semble pas impacter sensiblement son absorption orale (61,62), du moins, en l'absence d'interactions médicamenteuses.

Des études ont rapporté l'existence d'une relation entre le polymorphisme génétique de l'ABCB1 et la pharmacocinétique de l'imatinib mais également entre le polymorphisme génétique de l'ABCB1 et la réponse clinique à l'imatinib (72).

L'imatinib est également un substrat pour une autre protéine d'efflux, la BCRP ou MXR ou encore ABCG2, évoquée dans le § 3.2.1.2. L'imatinib est tantôt cité comme activateur de cette pompe d'efflux, tantôt au contraire comme inhibiteur de son expression. Il semble également inhiber l'expression de la PGP (4,7,60,61,69,70,76).

In vitro, les cellules Caco-2 (Cancer coli-2) exposées à l'imatinib, présentent une augmentation de l'expression de la BCRP, et dans une moindre mesure, de la PGP (69).

III.2.3. Elimination

III.2.3.1. Biotransformation

A. Enzymes de biotransformation

L'imatinib subit un métabolisme hépatique sous l'influence du cytochrome P450 (CYP450) dont l'activité est génétiquement déterminée (5,61). La principale iso-enzyme impliquée dans sa biotransformation est le CYP3A4 (60-62,64,80). D'autres isoformes, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 et CYP2C19, contribuent également à son métabolisme, mais à un moindre degré (4,60,64,80). L'intervention de l'isoforme CYP3A5 dans le métabolisme de l'imatinib a également été évoquée par ailleurs (5,61,64,72).

Cependant, l'importance exacte des enzymes hépatiques jouant apparemment un rôle mineur dans les voies métaboliques des ITK, ne semble pas bien connue. Ainsi, il a été démontré que les patients déficitaires en CYP2D6 présentent une altération de la pharmacocinétique de l'imatinib, en dépit du fait que ce cytochrome n'intervient que très minoritairement dans le métabolisme de ce médicament (7).

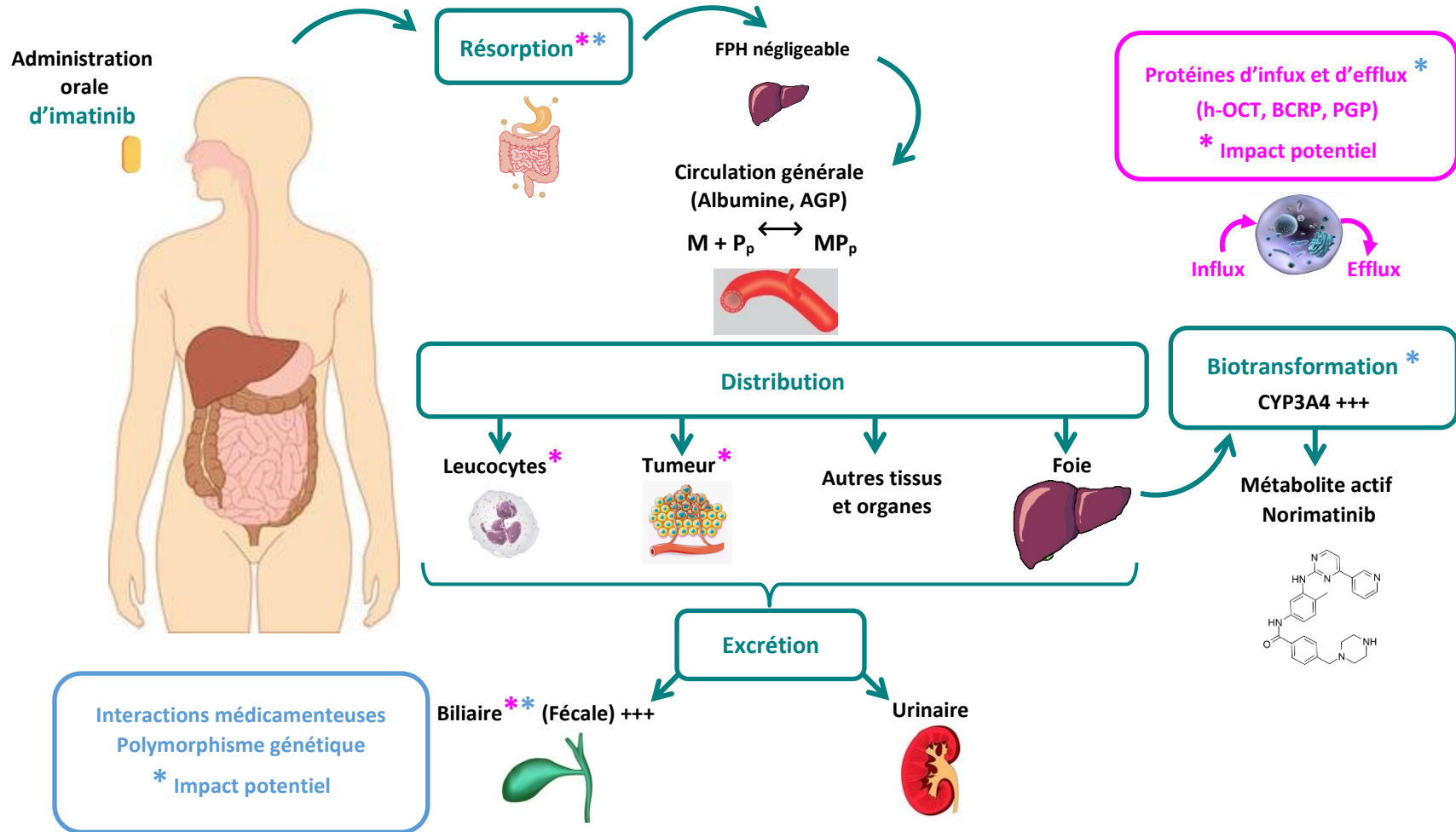


Figure 10 : Schéma illustrant les étapes de la pharmacocinétique de l'imatinib (original)

Il a également été démontré que les inducteurs et les inhibiteurs du CYP3A4 pouvaient modifier la pharmacocinétique et l'activité de l'imatinib (65,76,80). Le tabagisme ne modifie pas l'exposition à l'imatinib, ce qui indique l'intervention mineure du CYP1A2 dans son métabolisme (70).

Il semble par ailleurs que l'imatinib est un inhibiteur du CYP3A4 et du CYP2D6. L'inhibition du CYP2C9 par l'imatinib a été observée *in vitro*, mais à des concentrations plus élevées que celles attendues aux doses usuelles (45,57,70). En plus d'être un inhibiteur compétitif des substrats marqués des CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4 *in vitro*, l'imatinib est également évoqué comme un inhibiteur compétitif du CYP3A5, rendant possible la survenue d'interactions médicamenteuses (45,57).

L'imatinib inhibe, *in vitro*, la glucuroconjugaison du paracétamol (57).

L'importante variabilité inter-individuelle de l'activité du CYP3A4 peut, en partie, contribuer à la variation de l'exposition à l'imatinib chez les patients. Il y a lieu de penser que les polymorphismes génétiques affectant l'isoforme 3A4 influence l'exposition à l'imatinib (39,60).

B. Principal métabolite

Le principal métabolite de l'imatinib, le N-déméthyl-imatinib (norimatinib), également appelé CGP 74588, est pharmacologiquement actif (4, 60-62). Ce métabolite, issu des réactions de biotransformation de phase 1 est formé au niveau hépatique sous l'influence du CYP3A4 (7,72). L'affinité pour les protéines plasmatiques et l'activité pharmacologique de ce métabolite sont similaires à celles de l'imatinib (45). L'AUC du norimatinib représente environ 16 % de celle de la molécule mère (4,45,60). Certains auteurs évoquent une valeur de d'AUC de 20 %, d'autres de 10 % (64,68,72). Un ratio des concentrations plasmatiques Norimatinib/Imatinib de l'ordre de 15 à 20 % a été rapporté par un auteur tandis qu'une autre équipe a retrouvé un ratio de 0,268 (61,80). L'imatinib et ce métabolite N-déméthylé représentent environ 65 % des espèces circulantes (45). Le temps de demi-vie d'élimination du norimatinib, compris entre 85 et 95 heures, est plus long que celui de la molécule mère (72). Certains auteurs ont évoqué une demi-vie de 40 heures pour le norimatinib (4,80).

C. Influence de la fonction hépatique

Un dysfonctionnement hépatique peut conduire à une variabilité plus importante des concentrations plasmatiques d'imatinib et une augmentation modérée de son AUC. Merlin a cependant rapporté en 2008, que chez des patients qui présentaient une altération de la fonction hépatique à des degrés variables, l'exposition moyenne à l'imatinib n'était pas augmentée, comparativement à ceux ayant une fonction hépatique normale (45,61).

III.2.3.2. Excrétion

A. Excrétion fécale versus excrétion urinaire

L'imatinib est principalement excrété dans les fèces, majoritairement sous forme de métabolites (64). L'excrétion de l'imatinib est donc essentiellement biliaire. Elle est lente, avec approximativement 67 % de la dose orale de la molécule marquée, administrée à des volontaires sains, retrouvée dans les fèces au bout de 7 jours et 13 % dans les urines, ce qui signifie qu'environ 80 % de la dose administrée est éliminée en une semaine. Le ratio excrétion fécale / urinaire est d'environ 5/1. (45,61,64,68,81)

L'imatinib est retrouvé dans les fèces où il représente 23 % de la dose administrée, contre 11 % pour le norimatinib tandis que dans les urines, moins de 5 % d'imatinib et environ 2 % de norimatinib sont excrétés en 72 heures. D'autres auteurs rapportent que moins de 10 % de la dose administrée d'imatinib est retrouvée sous forme inchangée dans les urines. L'imatinib et ses métabolites ne sont donc pas excrétés de manière significative par le rein (45,61,81).

B. Demi-vie d'élimination

La demi-vie d'élimination de l'imatinib est d'environ 18 heures (45,64,76). Ce paramètre montre des valeurs plus élevées après administration répétées qu'après administration unique (en moyenne 19,3 heures versus 14,8 heures après administration de 400 mg). Des temps de demi-vie moyens d'environ 23 heures ont été rapportés à certaines posologies. Le plateau d'équilibre des concentrations plasmatiques ou steady-state est atteint au bout d'une semaine (65), ou moins pour l'imatinib et d'environ 2 semaines pour le norimatinib (65,80).

L'existence d'un cycle entéro-hépatique qui pourrait contribuer à la lenteur de l'élimination de l'imatinib, a été évoquée (81).

C. Clairance

La clairance corporelle totale de l'imatinib est d'environ 200 ml/mn (soit 12 litres/h). Une étude clinique a fait ressortir des clairances moyennes de 12,5 litres/h à J1 aux doses de 400 et de 800 mg, et des valeurs allant de 11,2 à 13,3 litres/h après administration répétée de ces mêmes doses. La clairance rénale de l'imatinib étant négligeable, sa clairance totale est principalement représentée par la clairance hépatique qui englobe la clairance du métabolisme hépatique et la clairance d'excrétion biliaire.

Chez l'enfant, une clairance moyenne de 128 ml/min/m² a été rapportée pour différentes posologies d'imatinib. Cette clairance à l'état d'équilibre apparaît identique à celle de l'adulte (52,62,65).

Le tableau V présente un résumé des principales données pharmacocinétiques de l'imatinib.

Tableau V : Principales données pharmacocinétiques de l'imatinib

T_{max}	C_{max}	C_{min}	AUC_{0→24h}	Biodisponibilité absolue (F)
2 - 4 h	1740 - 3910 ng/ml (400 mg) 3390 - 6760 ng/ml (600 mg)	140 - 3910 ng/ml (400 mg)	19,9 - 40,1 mg/l.h (400 mg) 39,7 - 99,7 mg/l.h (600 mg)	> 97 %
Liaison aux protéines plasmatiques	V_d	Cl	t_{1/2}	Excrétion
95 - 99 %	182,1 - 590 l	200 ml/mn	14,8 h (prise unique) 19,3 h (prise répétée) (400 mg)	Fécale : 68 % (bile) Urinaire : 13 % Ratio : 5/1 Molécule mère : 23 % dans fèces < 5 % dans urines
Principales liaisons au niveau plasmatique		Protéines d'influx	Protéines d'efflux	
Albumine AGP	Affinité pour les leucocytes	h-OCT1 Substrat	PGP Substrat Inhibiteur	BCRP Substrat Inducteur/Inhibiteur
Enzymes de biotransformation				Métabolite actif
CYP3A4	CYP2D6 / CYP3A5 / CYP2C9	CYP1A2 / CYP2C19	Glucurono-conjugaison du paracétamol	N-déméthyl-imatinib (norimatinib)
Substrat +++ Inhibiteur	Substrat Inhibiteur	Substrat	Inhibiteur (in vitro)	10 - 20 % de l'AUC de l'imatinib
Influence de l'alimentation	FPH	CEH	Dialyse	Administration fonction séance de dialyse
Non significative	Absence	Présence	Non dialysable	Indépendante

D. Influence de la fonction rénale

La fonction rénale a très peu d'influence sur la pharmacocinétique de l'imatinib (61) et les altérations de la fonction rénale ne devraient donc pas motiver de diminuer la posologie d'imatinib. Il faut cependant noter qu'un risque de surexposition a été évoqué en cas d'insuffisance rénale modérée, entraînant une recommandation de réduction de posologie chez ces patients (7,61). Ceci pourrait être lié à l'augmentation des taux circulants d'alpha1-glycoprotéine acide.

Chez le patient hémodialysé, l'absence de modification de la pharmacocinétique de l'imatinib ainsi qu'une efficacité et une bonne tolérance ont été rapportées. Par contre, une augmentation d'un facteur de 2 et 1,5 a été décrite chez des patients insuffisants rénaux terminaux non dialysés pour, respectivement, l'AUC et la demi-vie du métabolite actif de l'imatinib. Ceci n'a cependant pas eu d'impact sur la tolérance au traitement. Il ne paraît donc pas nécessaire de réduire la posologie initiale d'imatinib chez les patients hémodialysés. La dose recommandée correspond donc à la dose usuelle. De plus, cette molécule n'étant pas dialysable, le médicament peut être administré indépendamment de la séance, avant ou après dialyse (82).

III.3. Relation structure-activité

La structure de base ou pharmacophore de l'imatinib est représentée par la 2-phenylaminopyrimidine ou PAP (52,61,62,83-85).

Ce noyau de base avait, initialement, servi au développement de molécules ayant pour cible la protéine kinase C (PKC) qui fait partie des sérine-thréonine-kinases, cependant, une faible puissance et un manque de spécificité avaient été observés. En effet, l'inhibition portait aussi bien sur les sérine-thréonine kinases que sur les tyrosine kinases (84,86,87).

Une série de modifications sur la PAP a abouti à la molécule d'imatinib (figure 11) :

- L'addition d'un groupement 3'-pyridyl en position 3' de la pyrimidine renforce l'activité au niveau cellulaire, aboutissant à une importante inhibition de la PKC (84,88).
- L'adjonction d'un groupement benzamide, au niveau du noyau phénol, procure une activité inhibitrice vis-à-vis des tyrosine kinases. Pour certains auteurs, cette activité inhibitrice est, parfois, attribuée à la présence du simple groupement amide (84,87,88).
- Les substitutions, en position 6, du cycle diaminophényl ou anilino-phényl, entraînent la perte de l'activité inhibitrice vis-à-vis de la PKC, considérée comme indésirable puisqu'elle amoindrit la spécificité (84,87,88).

L'introduction d'un groupement méthyl à cette position supprime, donc, l'activité inhibitrice sur la PKC, d'une part, mais induit et/ou renforce l'activité inhibitrice vis-à-vis des tyrosine kinases, d'autre part. Une augmentation de la sélectivité pour la protéine kinase ABL est à noter (84,88,89).

- L'addition d'une chaîne latérale, fortement polaire d'une amine tertiaire de type N-méthylpipérazine, augmente, considérablement, la solubilité dans l'eau et confère une excellente biodisponibilité orale. La présence de ce groupement fait de l'imatinib une base organique (84,87-90).

De plus, ce groupement participe, également, à la liaison avec la protéine kinase ABL avec laquelle il interagit fortement en formant des liaisons hydrogène au niveau de deux acides aminés (l'isoleucine 360 et l'histidine 361) (88).

- En raison du potentiel mutagène de l'aniline, un groupement intercalaire est introduit entre le phényl et l'atome d'azote (88), autrement dit, entre le benzamide et la chaîne latérale.

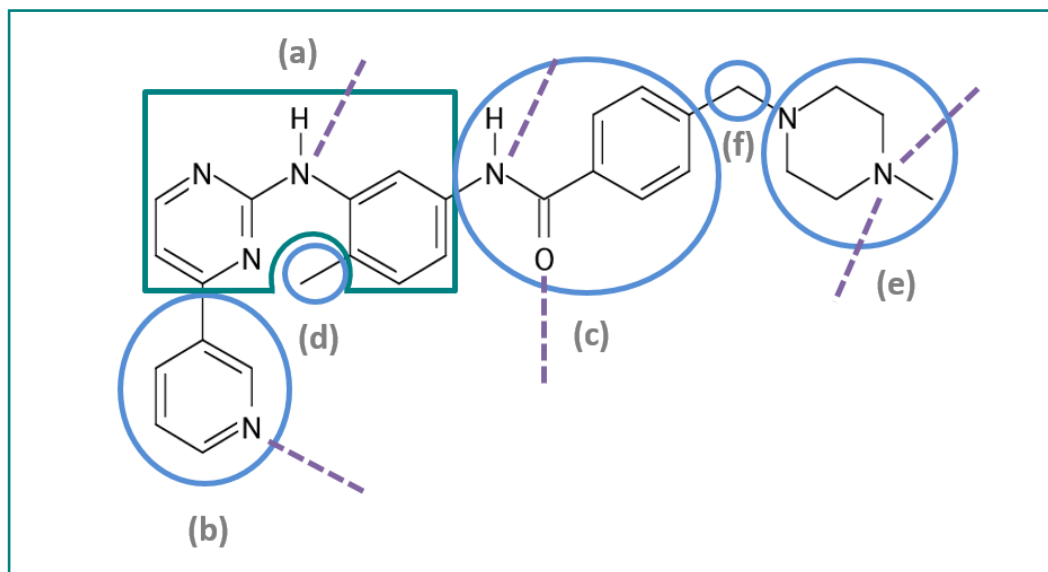


Figure 11 : Formule chimique développée de l'imatinib avec mise en évidence des groupements impliqués dans la relation structure-activité

(a) Pharmacophore (2-phénylaminopyrimidine) en vert - (b) Groupement 3'-pyridyl - (c) Groupement benzamide - (d) Radical méthyle - (e) Chaîne latérale N-méthylpipérazine - (f) Groupement intercalaire - (----) Position des liaisons hydrogène établies avec la protéine kinase BCR-ABL

III.4. Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

L'imatinib, appartenant à la classe des inhibiteurs de tyrosine kinases, il emprunte un mécanisme d'action commun aux molécules de cette classe.

Sa petite taille lui permet de diffuser à travers la membrane plasmique des cellules et d'interagir au niveau du site de fixation de l'ATP des tyrosine kinases cibles. Il entre, donc, en compétition avec l'ATP pour ses sites de fixation, au niveau de la boucle P et entraîne un blocage-compétitif de ces sites de fixation ATP-dépendants, empêchant la phosphorylation de protéines cibles, en aval de la kinase (figure 12) (26,51,86,88).

Il inhibe, également, l'auto-phosphorylation de certaines tyrosine kinases. Il y a, de ce fait, diminution ou disparition totale de l'activité enzymatique de la tyrosine kinase. Les substrats nécessaires à la multiplication cellulaire n'étant pas phosphorylés, le processus d'activation qui conduit à la prolifération, est bloqué). Il faut noter que l'imatinib se lie au site de fixation de l'ATP du domaine kinase, uniquement lorsque la protéine est dans sa forme inactive (26,50,52,88,91).

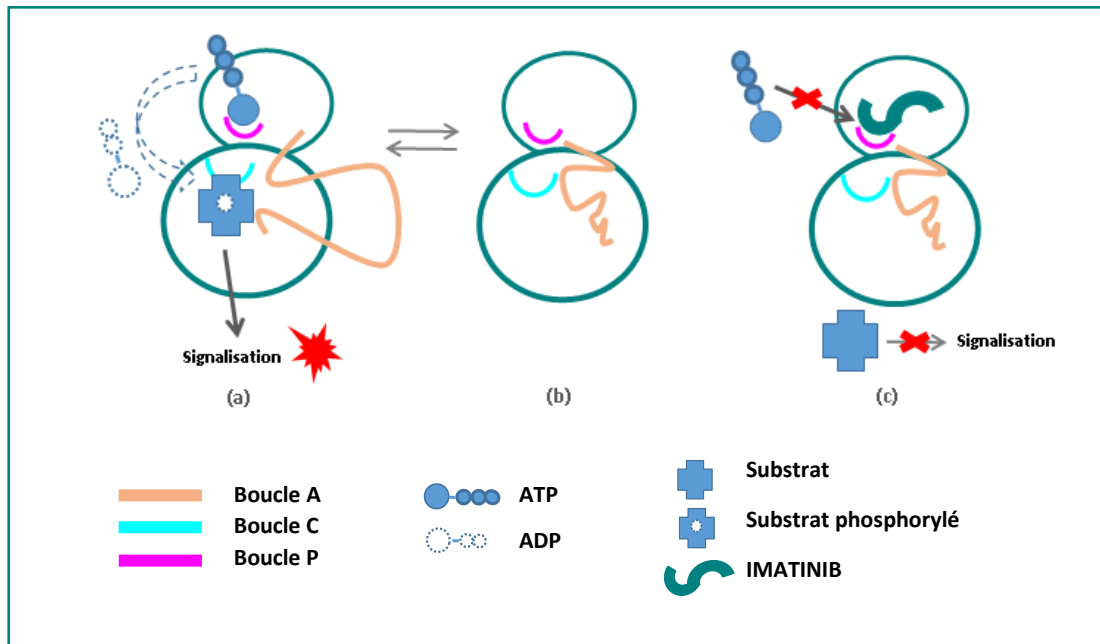


Figure 12 : Mécanisme d'action de l'imatinib - Exemple de l'inhibition de la tyrosine kinase BCR-ABL dans la LMC (Original)

(a) Domaine kinase d'ABL actif - (b) Domaine kinase d'ABL inactif - (c) Blocage de l'activation de la protéine kinase BCR-ABL par l'imatinib suite à sa liaison avec la forme inactive du domaine kinase d'ABL

Il a été démontré, *in vitro*, que l'imatinib inhibe l'autophosphorylation d'au moins, 3 kinases, essentiellement BCR-ABL, c-KIT (Transmembrane Tyrosine Kinase receptor) et PDGFR (Platelet Derived Growth Factor-Receptor) (88).

L'imatinib est, en fait, un inhibiteur multikinase, à spectre étroit. Il est, particulièrement, efficace pour inhiber la protéine ABL (Abelson), le PDGF-R et le récepteur c-KIT du SCF (Stem Cell Factor). Il est, également, très spécifique des protéines de fusion dont l'activité kinase résulte de translocations, comme BCR-ABL qu'il inhibe fortement (25,51,52,69,86,87).

Ce dernier point explique l'inhibition sélective de la prolifération des cellules leucémiques et l'induction d'une apoptose dans les lignées cellulaires *BCR-ABL* positives, retrouvées dans la grande majorité des leucémies myéloïdes chroniques (52).

Ces effets ont été observés *in vivo*, *in vitro* et *ex vivo*. Ces effets ont, en effet, été décrits sur des cellules leucémiques prélevées chez des patients porteurs du chromosome Philadelphie (Ph+), atteints de LMC ou de LAL (45,57,83,85,87).

In vivo, l'imatinib inhibe la croissance tumorale des lignées myéloïdes murines transfectées avec le gène *BCR-ABL* (57).

In vitro, la CI50 (Concentration inhibitrice 50) de l'imatinib, vis-à-vis de l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL, est de 0,25 µMol pour l'auto-phosphorylation et de 0,025 µMol pour la phosphorylation de substrats. Fait important : aux doses actives sur la protéine c-ABL, l'imatinib n'impacte pas la prolifération cellulaire normale, ce qui est compatible avec l'hypothèse selon laquelle la prolifération des cellules normales n'exigerait pas l'intervention de la tyrosine kinase c-ABL (62,85).

Il a été démontré que l'imatinib inhibe la protéine kinase ABL en s'y liant de manière très spécifique alors qu'elle se trouve sous une conformation inactive (figure 12). L'imatinib stabilise, donc, la kinase, sous cette forme inactive, après que sa portion PAP se soit liée à l'emplacement auquel se lie, habituellement, la partie adénine de l'ATP et qu'il ait interagi avec 21 acides aminés du domaine catalytique de la protéine ABL, formant 6 liaisons hydrogène mais, également, des interactions de Van Der Waals (25,87-89).

Par contre, l'imatinib n'a pas d'activité sur les sérine-thréonine kinases (84,86).

Les données cliniques relatives à l'imatinib sont très nombreuses et résultent de multiples études cliniques effectuées, majoritairement, dans le cadre du traitement de la LMC. Cela en fait le produit le plus étudié de tous les ITK (92). Les principaux résultats de ces études seront présentés au chapitre 4 (§ 4.3).

L'imatinib a été approuvé dans le traitement des LMC et des Leucémies Aiguës Lymphoïdes (LAL) Ph+ mais, également, dans le traitement des GIST (Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales) présentant une mutation activatrice de *c-KIT*, de syndromes myélodysplasiques avec réarrangement du gène *PDGFR* (Platelet Derived Growth Factor Receptor) et de certains syndromes hyperéosinophiliques incluant des fusions de *PDGFR* (87).

III.5. Indications

L'imatinib, inhibiteur multikinase, présente pas moins de 8 indications, pour 6 pathologies différentes (43).

Les résumés des caractéristiques des produits (RCP) et la formulation des indications, qui y sont mentionnées, peuvent, quelque peu, différer d'un pays à l'autre et d'un laboratoire pharmaceutique à l'autre, notamment, par certaines nuances dans une même indication.

Les indications rapportées dans ce travail sont, principalement, celles contenues dans les RCP des spécialités enregistrées en Algérie.

III.5.1. Pathologies hématologiques

Concernant les pathologies hématologiques, l'imatinib est indiqué dans le traitement des :

- ✓ Patients adultes et enfants atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie (*BCR-ABL*) positive (Ph+) nouvellement diagnostiquée, lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme traitement de première intention (93-95).
Les RCP de différentes spécialités à base d'imatinib, commercialisées en France, reprennent cette même formulation (96-98).

Au Canada, la monographie du Gleevec® donne une formulation différente pour cette indication. Il y est seulement mentionné, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant : « ... porteurs du chromosome Philadelphie qui ont récemment reçu un diagnostic de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique », sans préciser que cette indication est valable si la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme traitement de première ligne. Cette dernière formulation correspond plus à la réalité du terrain, avec l'utilisation de l'imatinib en première intention.

En effet, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est actuellement limitée aux patients résistants / intolérants aux ITK, ou en phase avancée de la maladie (57,99, 100).

- ✓ Patients adultes et enfants atteints de LMC Ph+ en phase chronique après échec du traitement par l'interféron-alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique (93-95).
Là encore, la réalité du terrain ne correspond pas exactement à cette formulation, notamment en phases chronique et accélérée, où l'imatinib est prescrit en première intention, indépendamment d'un éventuel traitement préalable par l'interféron alpha (99).
- ✓ Patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie.
- ✓ Patients adultes atteints de LAL Ph+ réfractaire ou en rechute, en monothérapie (93-95).
- ✓ Patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène codant pour le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) (93-95).
- ✓ Patients adultes atteints d'un syndrome hyperéosinophilique (SHE) à un stade avancé et/ou d'une Leucémie chronique à éosinophiles (LCE) associés à un réarrangement FIP1L1-PDGFR- α (93-95).

III.5.2. Pathologies non hématologiques

L'imatinib est également prescrit dans les indications non hématologiques suivantes :

- ✓ Traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résécables et/ou métastatiques, exprimant *KIT* (CD 117) (93-95).
- ✓ Traitement adjuvant des patients adultes qui présentent un risque important de rechute suite à la résection d'une GIST *KIT* (CD117) positive. Les patients qui présentent un risque faible ou très faible de récurrence ne devraient pas recevoir de traitement adjuvant (93-95).

Aucune indication liée aux GIST ne figure dans le RCP de certains génériques de l'imatinib, commercialisés en France (96,97).

- ✓ Traitement des patients adultes atteints de dermato-fibrosarcome protuberans (DFSP) non résécable et des patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique, non éligibles pour un traitement chirurgical (93-95).

III.6. Interactions médicamenteuses

La quasi-totalité des interactions médicamenteuses décrites avec l'imatinib sont d'ordre pharmacocinétique.

Ces interactions sont principalement reliées au CYP450 et aux protéines d'efflux et d'influx.

Le rôle et la pertinence clinique exacte de certaines interactions restent néanmoins à confirmer (92).

III.6.1. Interactions médicamenteuses impliquant la biotransformation

Les mises en garde concernent particulièrement la coadministration de l'imatinib avec les puissants inhibiteurs du CYP3A4 et les substrats de cette isoforme ayant un index thérapeutique étroit, ce qui implique un grand nombre de médicaments (70).

Plusieurs cas de figure peuvent alors se présenter selon que les médicaments impliqués dans l'interaction modifient la pharmacocinétique de l'imatinib ou l'inverse.

III.6.1.1. Médicaments susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques d'imatinib

Les inhibiteurs du CYP3A4 tels que les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, ...) ou certains macrolides (érythromycine, clarithromycine, ...) peuvent ralentir la biotransformation de l'imatinib et entraîner l'augmentation de sa concentration plasmatique. Chez des sujets sains qui avaient simultanément reçu de l'imatinib et une dose unique de kétoconazole, une augmentation significative de l'exposition à l'imatinib a été observée (augmentation de 26 % de C_{max} et de 40 % de l'AUC). Les inhibiteurs de protéase tels que l'indinavir et le ritonavir pourraient également avoir ces effets. Le jus de pamplemousse fait partie de ces inhibiteurs de CYP3A4 (52,57,93-95,98).

III.6.1.2. Médicaments susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques d'imatinib

Les inducteurs du CYP3A4 (dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampine, phénobarbital, ...) peuvent accélérer le métabolisme de l'imatinib et entraîner la baisse de sa concentration plasmatique, ce qui se traduit par la réduction significative de l'exposition à ce médicament, augmentant le risque d'échec thérapeutique (57,70,93-95).

Ces inducteurs enzymatiques n'interagissent pas directement avec les enzymes mais activent des récepteurs nucléaires qui agissent comme des facteurs transcriptionnels, régulant l'expression des gènes codant pour le CYP450 et les transporteurs. Les médicaments qui activent ces récepteurs nucléaires agissent comme des inducteurs pléiotropiques, ce qui explique pourquoi les inducteurs de CYP3A sont également des inducteurs de la PGP (62).

Chez des volontaires sains, l'administration répétée de rifampine à raison de 600 mg/jour, suivie d'une seule dose de 400 mg d'imatinib a multiplié par 3,8 la clairance de la dose orale d'imatinib et abaissé les valeurs moyennes de C_{max} et d'AUC, de 54 % et d'environ 70 % respectivement. L'AUC du norimatinib a, quant à elle, augmenté de 23,9 %. Des résultats similaires ont été enregistrés chez des patients avec des antiépileptiques inducteurs d'enzymes, tels que la carbamazépine, la phénytoïne ou le phénobarbital ainsi qu'avec un produit renfermant du millepertuis (57,62,93-95).

III.6.1.3. Médicaments pour lesquels l'imatinib est susceptible de modifier les concentrations plasmatiques

L'imatinib ayant été reconnu comme un puissant inhibiteur compétitif des isoenzymes CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 et CYP3A5 *in vitro*, la survenue d'interactions médicamenteuses avec les substrats de ces isoformes est donc probable, notamment par augmentation de leurs concentrations plasmatiques (45,57).

L'effet inhibiteur de l'imatinib sur le CYP3A4 a été étudié dans le cadre d'une étude d'interaction avec la simvastatine. L'imatinib augmente la C_{max} et l'AUC de cette dernière, en les multipliant respectivement par 2 et 3,5, tandis qu'il réduit sa clairance de 70 %, ce qui indique un effet inhibiteur fort et cliniquement pertinent du CYP3A4 (70,93-95).

L'emploi simultané de l'imatinib et de substrats de l'isoenzyme 3A4 ayant une marge thérapeutique étroite (ciclosporine, tacrolimus, fentanyl, alfentanil, quinidine, ...) doit donc se faire avec prudence (57,93-95).

L'administration d'imatinib avec le metoprolol, un substrat CYP2D6, a entraîné une augmentation de l'exposition au métoprolol de 23 %, due à l'inhibition de son métabolisme par le CYP2D6. La prudence est donc de mise lors de l'emploi de l'imatinib avec des substrats du CYP2D6 à index thérapeutique étroit (57,70,93-95).

Parmi les substrats du CYP2D6 figurent des antidépresseurs (tricycliques et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou ISRS), des neuroleptiques, des antiarythmiques, ... (52).

En raison de l'accroissement du risque hémorragique lors de l'administration concomitante d'imatinib et de dérivés coumariniques tels que la warfarine, une surveillance attentive de l'INR (International Normalized Ratio) des patients sous warfarine, est recommandée. L'administration d'une HBPM (Héparine de Bas Poids Moléculaire) ou d'une héparine standard est également recommandée. La warfarine étant un substrat du CYP2C9 et du CYP3A4, des augmentations ainsi que des diminutions de l'INR ont été signalées après le début du traitement par imatinib (57,70,93-95).

L'imatinib inhibe, *in vitro*, la glucuroconjugaison du paracétamol et devrait donc augmenter l'exposition générale au paracétamol lorsque ces 2 molécules sont administrées conjointement. Une étude clinique, réalisée sur des patients atteints de LMC, a montré que l'administration concomitante d'imatinib à raison de 400 mg par jour, en présence d'une dose unique de paracétamol de 1000 mg à J8, n'a modifié ni la pharmacocinétique du paracétamol, ni celle de l'imatinib.

Il n'existe cependant pas de données de pharmacocinétique ou d'innocuité relatives à l'administration concomitante de paracétamol et d'imatinib à des doses supérieures à 400 mg par jour, ou à l'emploi prolongé concomitant de paracétamol et d'imatinib. Il convient donc de faire preuve de prudence lors de l'utilisation concomitante d'imatinib et de paracétamol, en particulier avec de fortes doses de paracétamol (52,57,93-95).

Chez les patients thyroïdectomisés sous lévothyroxine, l'exposition plasmatique à cette dernière peut être réduite lorsque l'imatinib est administré conjointement, ce qui implique la prudence. Le mécanisme de cette interaction reste cependant inconnu (93-95).

Tableau VI : Récapitulatif des principales interactions pharmacocinétiques impliquant l'imatinib

Interactions impliquant la biotransformation		
Médicaments influençant la biotransformation de l'imatinib		Médicaments dont la biotransformation est influencée par l'imatinib (augmentation des concentrations)
Médicaments augmentant l'exposition à l'imatinib	Médicaments diminuant l'exposition à l'imatinib	
Antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole) Métronidazole Macrolides (érythromycine, clarythromycine) Inhibiteurs de protéases (indinavir, ritonavir) Jus de pamplemousse	Antiépileptiques (phénoïne, phénobarbital, carbamazépine) Dexaméthasone Rifampicine Millepertuis	Simvastatine Ciclosporine Tacrolimus Fentanyl Alfentanil Quinidine β -bloquants (métoprolol) Antidépresseurs tricycliques et ISRS Neuroleptiques Dérivés coumariniques (warfarine) Paracétamol (in vitro)
Interactions impliquant les transporteurs		
Inhibiteurs de la PGP influençant l'imatinib	Substrats de la PGP et de la BCR2	
itraconazole Ciclosporine	Nilotinib	

III.6.2. Interactions médicamenteuses impliquant les transporteurs

Les inhibiteurs de la protéine d'efflux PGP (itraconazole, ciclosporine) peuvent réduire l'excrétion biliaire de l'imatinib ou améliorer son passage à travers la BHE (62).

La pénétration cellulaire du nilotinib est accrue par l'administration conjointe d'imatinib en raison de l'inhibition par ce dernier de la PGP et potentiellement de l'ABCG2 (70).

III.6.3. Autres interactions médicamenteuses

Enfin, il existe une expérience clinique de coadministration d'imatinib et chimiothérapie chez des patients atteints de LAL Ph+, mais les conséquences d'éventuelles interactions médicamenteuses ne sont pas bien caractérisées. Les effets indésirables de l'imatinib tels qu'hépatotoxicité, myélocompression ou autres, peuvent être accrus (93-95).

III.7. Effets indésirables - Toxicité

Même si elles ne sont pas dénuées d'effets indésirables, les thérapies ciblées n'induisent pas ceux habituellement observés avec les chimiothérapies cytotoxiques, tels que les alopecies et leur profil de tolérance est jugé favorable (101).

L'imatinib fait partie des ITK à spectre étroit. Ces derniers ont un bon profil de tolérance, contrairement à d'autres ITK qui, en raison de leur large spectre d'inhibition, ont un profil de tolérance moins favorable (69). Il est à noter qu'aucun nouvel effet indésirable tardif grave de l'imatinib n'a été enregistré depuis plus de 20 ans que cette molécule est utilisée (53), ce qui est plutôt rare pour un médicament à index thérapeutique étroit, dont les doses standards utilisées en thérapeutique sont proches des doses maximales tolérées (102). La dose maximale tolérée de 400 mg 2 x /j n'a pas été atteinte lors des essais de phase 1 pour la LMC (67). Elle a été mise en évidence lors des essais relatifs aux GIST, de même que la dose toxique limitante évaluée à 500 mg 2 x /j.

L'imatinib est donc généralement bien toléré, l'intolérance étant définie comme une toxicité de grade 3 ou 4, répétée et persistante malgré des co-médications appropriées ou des règles hygiéno-diététiques adaptées (3,103,104).

La plupart des toxicités dues à l'imatinib sont de grade inférieur à 2 et la majorité des patients continuent leur traitement sans interruption. De plus, le profil des effets secondaires tend à s'améliorer avec le temps (103). En effet, c'est surtout au cours des 6 premiers mois de traitement que les effets indésirables sont les plus fréquents (3). L'apparition d'effets indésirables pourrait être un indicateur d'une réponse lente au traitement (68).

Lors d'études portant sur la LMC, le traitement a été interrompu suite à des effets indésirables graves dans 1 à 5 % des cas, selon la phase de la maladie (52).

Au cours de l'étude internationale multicentrique IRIS, chez des patients atteints de LMC, traités par imatinib et suivis sur une période de 5 ans, le traitement a été interrompu dans 4 % des cas en raison de la survenue d'effets indésirables (68,105).

Une étude algérienne portant sur des patients atteints de LMC et traités par imatinib a révélé qu'après un suivi médian de 48 mois, environ 10 % des patients ont été switchés vers un ITK de deuxième génération pour intolérance (104).

Une autre étude algérienne, incluant elle aussi des patients atteints de LMC suivis par imatinib, a montré qu'après un suivi médian de 76 mois, seuls 2,25 % des patients ont présenté une intolérance définitive à l'imatinib (3).

Les effets indésirables sont globalement semblables dans toutes les indications, à quelques exceptions près, probablement liées à la pathologie sous-jacente (93-95).

III.7.1. Etude IRIS

Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés par Druker et al. (105), semblent identiques à ceux décrits dans d'autres études. Ils sont cités dans le tableau VII.

Tableau VII : Effets indésirables de l'imatinib rapportés lors de l'étude IRIS

Effet indésirable		Fréquence de survenue
Œdèmes périphériques et péri-orbitaux		60%
Nausées		50%
Crampes musculaires		49%
Douleurs musculo-squelettiques		47%
Diarrhées		45%
Rashs cutanés - Autres manifestations cutanées		40%
Asthénie		39%
Douleurs abdominales		37%
Migraines		37%
Douleurs articulaires		31%
Insuffisance cardiaque congestive		< 1 % (1 patient)
Grades 3 et 4	Neutropénies	17%
	Thrombopénies	9%
	Anémies	4%
	↑ enzymes hépatiques	5%
	Autres	17%

L'apparition de nouvelles toxicités hématologiques ou biochimiques de grade 3 ou 4 et l'aggravation de ces toxicités sont signalées comme rares au-delà de 2 années de traitement.

L'incidence des toxicités hématologiques semble liée à la dose utilisée. Par ailleurs, des aplasies prolongées ont pu être observées chez 1 % des patients atteints de LMC en phase blastique et des auteurs ont rapporté que l'importance et la durée de la myélosuppression induite par l'imatinib étaient inversement proportionnelles à la qualité de la réponse cytogénétique (91,92).

III.7.2. Etudes algériennes

Des fréquences de survenue différentes et d'autres effets secondaires sont donnés par les études algériennes, comme rapporté dans le tableau VIII

Tableau VIII : Effets indésirables de l'imatinib rapportés par les études algériennes

Effet indésirable	Fréquence de survenue		
	Selon 104 (Djouadi et al., 2017)	Selon 3 (Abdennebi et al., 2017)	
Prise de poids	35%	NP*	
Œdèmes péri-orbitaux	30%	NP*	
Crampes musculaires	24%	NP*	
Douleurs ostéo-articulaires	18%	NP*	
Toxicité hépatique	18%	10%	
Nausées	14%	/	
Epigastralgies	13,3%	/	
Diarrhées	10,2%	/	
Œdèmes des membres inférieurs	8,4%	/	
Vomissements	8,3%	/	
Rash cutanés	7,5%	5%	
Conjonctivites allergiques	2,3%	/	
Pigmentations des ongles	1,4%	/	
Autres (prurits, asthénies, céphalées)	10,6%	/	
Toxicités hématologiques	Neutropénies	21,7% (18,5% G3-4)**	85% (35% G3-4)**
	Thrombopénies	25,5% (9,2% G3-4)**	62% (9,2% G3-4)**
	Anémies	26,4% (2% G3-4)**	/

* NP : Fréquence non précisée.

** G3-4 : toxicités de grades 3 et 4.

III.7.3. Autres données

D'autres effets indésirables de l'imatinib sont rapportés dans la littérature (tableau X).

Une toxicité pulmonaire est possible sous imatinib, se manifestant notamment sous forme de pneumopathies interstitielles. L'imatinib est également cité lors de la survenue de pleurésies ou épanchements pleuraux, résultat d'une rétention hydrique de grades 3 et 4 qui pourrait aussi provoquer des épanchements péricardiques, une ascite ou un œdème pulmonaire. Ces effets semblent être liés à l'activité anti-PDGFR. La prise de poids rapide constitue également une manifestation de la rétention hydrique (42,52,92).

L'imatinib est également incriminé dans la survenue de diverses toxicités orales, suggérant un examen endobuccal systématique des patients traités. Des réactions lichénoïdes survenant le plus souvent après plusieurs mois de traitement mais ne nécessitant pas l'arrêt de ce dernier sont décrites. Des pigmentations palatines de couleur « gris-bleutée », ne nécessitant pas de traitement particulier, sont également rapportées chez quelques patients. Des dysgueusies pouvant interférer avec l'alimentation et induire un amaigrissement progressif ont aussi été associées à la prise d'imatinib (101).

La possible survenue d'un syndrome de lyse tumorale impose de vérifier l'absence d'un taux élevé d'acide urique ou d'une déshydratation avant d'instaurer le traitement par imatinib (92).

La photosensibilisation est aussi évoquée parmi les toxicités de l'imatinib. Elle est liée au rôle du récepteur c-KIT dans la mélanogenèse et l'homéostasie du mélanocyte (42).

Parmi les effets sur le muscle squelettique, de rares cas de rhabdomyolyse sont mentionnés dans les RCP de l'imatinib (57,93-95).

L'introduction de l'imatinib chez les patients atteints de LMC a été associée à des lésions rénales aiguës potentiellement irréversibles. De plus, le traitement à long terme peut entraîner une diminution cliniquement pertinente du débit de filtration glomérulaire et une insuffisance rénale chronique (106).

L'hypothyroïdie, particulièrement évoquée avec l'imatinib, impose une surveillance régulière des patients thyroïdectomisés sous lévothyroxine (92).

Dans le cadre d'une analyse rétrospective, il n'a pas été démontré d'accroissement de la fréquence globale des affections malignes chez les patients traités par le mésylate d'imatinib par comparaison à la population générale. Ces données restent insuffisantes pour tirer des conclusions car les études précliniques orientent vers un potentiel effet cancérigène de l'imatinib chez le rat (57).

Une enquête réalisée dans la Province de Hubei en Chine rapporte une prévalence de COVID-19 neuf fois plus élevée chez les personnes atteintes de LMC recevant un traitement par ITK que dans la population générale (0,9 % versus 0,1 %) et suggèrent qu'une incidence et une prévalence plus élevées de l'infection par le SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), ainsi que des taux de mortalité plus importants pourraient être attendus chez cette catégorie de patients par rapport à la population générale. Le fait que la thérapie par ITK est immunosuppressive a été évoqué pour expliquer cela, de même que la controverse sur la question de savoir si les personnes atteintes de LMC sont immunodéprimées ou pas. De plus, il a été rapporté une différence significative entre les taux de patients infectés selon la génération d'ITK utilisée (5 % avec les ITK de 3^{ème} génération, 1 % avec l'imatinib et 0 % soit aucun patient infecté avec les ITK de 2^{ème} génération), suggérant la possibilité de risques différents en fonction de la génération d'ITK.

Les auteurs rappellent qu'il n'y a pas de données indiquant que les ITK de troisième génération sont plus immunosuppresseurs que les autres ITK et soulignent, d'une part la nécessité de confirmer ces données, et reconnaissent d'autre part l'existence de biais, notamment de sélection (107).

Tableau IX : Autres effets indésirables et toxicités de l'imatinib

Autres effets indésirables et toxicités de l'imatinib	Remarques
Toxicité pulmonaire : - Pneumopathies interstitielles - Pleurésies - Epanchements pleuraux - Œdèmes pulmonaires	Souvent liés à une rétention hydrique de grades 3 et 4
Epanchements péricardiques	
Ascite	
Toxicité orale : - Réactions lichénoïdes - Pigmentations palatines - Dysgueusies - Mucite	
Toxicité rénale : - Lésions aiguës - ↓ du débit de filtration glomérulaire - Insuffisance rénale chronique	
Syndrome de lyse tumorale	
Photosensibilisation	
Rhabdomyolyse	
Hypothyroïdie	
Réactivation du virus de l'hépatite B	
Hypophosphatémie	
Hémorragies	En cas de thrombopénie associée
Symptômes de sevrage de l'imatinib : Douleurs musculo-squelettiques	A l'arrêt du traitement
↑ du risque d'infection et de la mortalité par SARS-CoV2	A confirmer
Autres : - Vertiges - Fièvres - Dyspnées - Epistaxis - Insomnies	

Des réactivations du virus de l'hépatite B ont été signalés en post-commercialisation (57).

L'hypophosphatémie a été rapportée comme un effet indésirable rare de l'imatinib qui pourrait apparaître rapidement après le début du traitement (103).

Des hémorragies sont évoquées dans les RCP de l'imatinib mais ce dernier ne semble augmenter le risque hémorragique qu'en cas de thrombopénie associée (92).

D'autres effets tels que vertiges, fièvre, mucite, dyspnée, épistaxis ou insomnie ont été évoqués (52).

Symptômes de sevrage de l'imatinib : des cas de douleurs musculo-squelettiques, survenant à l'arrêt du traitement à long terme par l'imatinib, à une fréquence de 18 à 46 % chez les patients atteints de LMC, ont été rapportés. Ces manifestations peuvent persister durant plusieurs mois (53,57).

III.8. Contre-indications

En dehors de l'hypersensibilité à l'imatinib ou à l'un des excipients contenus dans la spécialité, aucune contre-indication n'est mentionnée dans les RCP des médicaments à base d'imatinib (57, 93-95). En revanche, des précautions d'emplois sont à respecter, notamment en raison des différentes toxicités de l'imatinib et des interactions médicamenteuses possibles.

III.9. Populations particulières

III.9.1. Femmes en âge de procréer, femmes enceintes et allaitantes

Des effets tératogènes et des fausses-couches dues à l'imatinib ont été observés chez le rat lors des études précliniques (57). Les données cliniques sont cependant peu nombreuses.

Seuls des case reports ou des séries de cas ont été décrits dans la littérature. Une revue de littérature qui reprend les données de 179 grossesses de femmes traitées par imatinib rapporte, chez ces patientes, des taux de fausses couches et d'anomalies congénitales semblables à ceux retrouvés dans la population générale. Les auteurs considèrent les données issues de cette revue de littérature comme rassurantes quant à la prise d'imatinib chez la femme enceinte, y compris au cours de la période d'organogenèse (premier trimestre) et expliquent que la majorité des données cliniques relatives à l'imatinib seraient plutôt en faveur de la prise du traitement au regard de la balance bénéfique maternel versus risque fœtal. Ils soulignent cependant le fait que les données de littérature relatives à la toxicité embryo-fœtale de l'imatinib sont discordantes (taux de malformations allant jusqu'à 10 % des grossesses) et la probabilité que des doses d'imatinib supérieures à celles reçues par les patientes de l'étude pourraient avoir un impact délétère sur le fœtus (108).

Les RCP de l'imatinib précisent, en Algérie, que celui-ci ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si cela est vraiment nécessaire et que la patiente doit alors être informée du risque potentiel pour le fœtus. L'un d'entre eux précise même de conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et dans les quelques semaines suivant son arrêt (34, 93-95,109).

Par ailleurs, l'imatinib et son métabolite actif pouvant tous deux être excrétés dans le lait maternel, et des cas d'exposition à l'imatinib durant l'allaitement ayant été recensés dans l'espèce humaine avec des rapports lait/plasma pouvant aller jusqu'à 0,5 pour l'imatinib et jusqu'à 0,9 pour son métabolite, l'exposition totale du nourrisson devrait avoisiner les 10 % de la dose thérapeutique et l'allaitement est donc contre-indiqué au cours du traitement par imatinib et durant au moins 15 jours après l'arrêt de celui-ci (57,93-95).

Remarque

En ce qui concerne la fertilité masculine, des données précliniques témoignent de plusieurs altérations, notamment de la spermatogenèse, qui ne semblent cependant pas entraîner de baisse de la fertilité chez l'animal.

Chez l'homme, les données de la littérature sont contradictoires entre oligospermie d'un côté et maintien de la fertilité masculine de l'autre. Certains auteurs préconisent une contraception efficace pour le couple si l'homme est traité par un ITK tandis que le groupe GAT-LMC évoque, dans ses recommandations de 2018, l'absence d'effets sur la fertilité masculine tout en conseillant un spermogramme avant tout traitement car des anomalies pré-existantes pourraient s'aggraver sous traitement par ITK, sans pour autant entraîner d'effets secondaires sur la grossesse. Ces recommandations algériennes rejoignent celles de l'ELN (34,53,57,99,109)

III.9.2. Population pédiatrique

Par extension de ce qui est préconisé avec les thérapies ciblées, l'utilisation de l'imatinib n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent, en raison du manque de données relatives à son efficacité et à sa tolérance. L'exception est cependant faite pour les indications hématologiques tels que la LMC (34,109).

Des rapports de cas ont démontré des retards de croissance chez des enfants et des préadolescents qui étaient sous imatinib. Il n'y a pas eu d'études menées à cet égard et les effets à long terme du traitement prolongé par imatinib sur la croissance des enfants demeurent inconnus (57).

III.9.3. Sujets âgés

Des patients âgés de plus de 65 ans ont participé aux essais cliniques relatifs au traitement de la LMC par imatinib. Des études relatives aux GIST ont également enregistré la participation de sujets dont l'âge dépassait les 65 ans. L'efficacité d'emploi étaient comparable chez les patients, indépendamment de leur âge dans les 2 cas.

Les études portant sur les GIST ont même montré qu'aucune différence n'avait été décelée entre les patients âgés de plus de 65 ans et les patients plus jeunes, en ce qui concerne l'innocuité. Aucune recommandation particulière relative à la posologie n'est donc requise chez le sujet âgé (52,57,95).

III.9.4. Insuffisants hépatiques

Les données relatives à la prise d'imatinib chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique étant contradictoires (voir § 3.2.3.1), une surveillance biologique étroite est recommandée chez ces patients et la dose recommandée peut être réduite si le patient développe une toxicité (52).

III.9.5. Insuffisants rénaux

La fonction rénale ayant peu d'influence sur la pharmacocinétique de l'imatinib qui n'est pas dialysable rappelons le, ainsi que la bonne tolérance au traitement rapportée chez les insuffisants rénaux, qu'ils soient dialysés ou non, n'imposent pas de réduire la posologie initiale d'imatinib, ni d'administrer ce dernier en fonction de la séance d'hémodialyse (voir § 3.2.3.2). La prudence est toutefois recommandée (52,61).

Chapitre IV

Place de l'imatinib dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique

Longtemps resté sombre, le pronostic de la LMC a été, nettement, amélioré ces deux dernières décennies, par l'introduction de nouvelles thérapies dites « ciblées », représentées par les inhibiteurs de Tyrosine Kinases (ITK).

L'imatinib, paradigme des ITK, a été enregistré pour la première fois en Algérie, en 2005 (30). Il a révolutionné le traitement de la LMC et permis d'obtenir des résultats thérapeutiques impressionnants partout dans le monde (5,91,92,110,111).

A l'heure actuelle, il représente, encore, en Algérie et dans d'autres pays, le traitement de référence et de première intention de la LMC à chromosome Ph+.

IV.1. Leucémie myéloïde chronique

IV.1.1. Définition

La leucémie myéloïde chronique est une hémopathie maligne appartenant au groupe des syndromes myéloprolifératifs chroniques (49,92). Cette pathologie acquise de la cellule souche hématopoïétique est rare et classée parmi les maladies orphelines (25,92,110,112,113). Elle consiste en une prolifération clonale maligne du tissu myéloïde, prédominante sur la lignée granuleuse, avec conservation de la capacité de maturation (86,92,114).

La LMC se caractérise par la présence d'une anomalie cytogénétique acquise clonale, le chromosome Philadelphie (Ph) et son équivalent moléculaire, le réarrangement *BCR-ABL*, à l'origine de la néosynthèse d'une protéine hybride à activité kinase dérégulée (25,52,92,114).

Cette prolifération maligne touchant un précurseur hématopoïétique pluripotent, le chromosome Philadelphie, est présente dans les mitoses des précurseurs des granuleux, des monocytes, des érythroblastes, des mégacaryocytes et des lymphocytes B mais absent pour les lymphocytes T et les cellules Natural Killer (NK) (52).

La LMC est l'une des hémopathies les plus étudiées et peut être considérée comme un modèle d'oncogenèse ayant conduit au développement de l'imatinib, premier inhibiteur de la tyrosine kinase *BCR-ABL* (92,113).

IV.1.2. Epidémiologie

La LMC est une pathologie rare, représentant 2 à 5 % des leucémies de l'enfant et autour de 15 % des leucémies de l'adulte. Certains auteurs présentent même le chiffre de 25 % de leucémies, chez l'adulte (25,52,92,112,115).

L'incidence de la leucémie myéloïde chronique dans le monde est estimée entre 0,6 et 2 cas / 100 000 habitants. Elle varie d'un pays à l'autre, la plus basse incidence étant retrouvée en Suède et en Chine, avec une valeur de 0.7 cas / 100 000 habitants et la plus élevée, retrouvée en Suisse et aux Etats Unis, avec une valeur de 1.7 cas / 100 000 habitants (112,116,117).

La prévalence de la LMC dans le monde est en progression depuis l'avènement des ITK (117) qui ont permis de rallonger, de manière spectaculaire, l'espérance de vie des personnes atteintes.

En Algérie, la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) occupe la 5^{ème} place des cancers les plus répandus avec quelques 1000 à 3000 patients atteints et une moyenne de nouveaux cas diagnostiqués par année, passée de 88 entre 1994 et 2004, à 155 entre 2005 et 2009 (2,116,118).

Le taux d'incidence de cette pathologie a, malheureusement, progressé pour passer de 0,19 cas / 100 000 habitants en 1994 à 0,48 cas / 100 000 habitants en 2014 (tableau X). Ce dernier chiffre est comparable à celui retrouvé en Tunisie, en 2014, soit 0,49 cas / 100 000 habitants. De même, l'incidence globale de 2010 à 2014 est comparable entre la population algérienne et celle tunisienne, avec des valeurs respectives de 0,53 et 0,50 cas / 100 000 habitants (116,117).

Tableau X : Evolution du taux d'incidence de la LMC en Algérie entre 1994 et 2014

Année	Taux d'incidence (/100 000 habitants)	Année	Taux d'incidence (/100 000 habitants)
1994	0,19	2005	0,37
1995	0,25	2006	0,45
1996	0,30	2007	0,50
1997	0,31	2008	0,54
1998	0,30	2009	0,44
1999	0,25	2010	0,56
2000	0,26	2011	0,56
2001	0,32	2012	0,50
2002	0,38	2013	0,57
2003	0,33	2014	0,48
2004	0,40		

La prévalence relative de la LMC en Algérie, en constante augmentation, également, est passée de 1,8 cas /100 000 habitants par an, en 2004 à 2,3 cas /100 000 habitants par an, en 2009 puis à 2,6 cas / 100 000 habitants, en 2014, soit, respectivement, des prévalences absolues de 472 cas, 806 cas et 1030 cas (116,117).

Une étude algérienne a révélé, chez les sujets atteints de LMC, un âge moyen, au diagnostic, de 43,5 ans, avec un pic de fréquence dans la tranche allant de 36 à 45 ans, faisant de la LMC une affection de l'adulte jeune. Une étude algéro-tunisienne a, de son côté, fait ressortir un âge médian, au diagnostic, de 48 ans avec des extrêmes allant de 3 à 90 ans et un pic, dans la tranche d'âge de 45 à 49 ans. Dans cette étude, le pic de fréquence se situe entre 45 et 49 ans, dans la population algérienne et entre 50 et 59 ans, dans la population tunisienne (116,117).

Enfin, la répartition en fonction du sexe, montre une légère prédominance masculine en Algérie, avec un sex-ratio H/F de 1 à 1,10, rapporté par une étude réalisée, entre 1994 et 2009. Un sex-ratio H/F de 1,2, a été retrouvé dans une étude algéro-tunisienne, réalisée entre 2010 et 2014. Ces valeurs sont inférieures à celles rapportées dans d'autres pays. En France, par exemple, le sex-ratio H/F est compris entre 1,5 et 2,1, avec une incidence d'environ 1 / 100 000 habitants, par an et un âge médian, au diagnostic, de 59 ans (49,52,115-117).

IV.1.3. Etiologie

Dans la grande majorité des cas, l'étiologie de la LMC est idiopathique (25), 99 % selon Treuil). Aucune prédisposition génétique n'est identifiée et le système d'histocompatibilité HLA (Human Leukocyte Antigen) n'intervient pas (52).

Les radiations ionisantes semblent, cependant, jouer un rôle. Cette hypothèse, initialement émise, suite à l'augmentation de l'incidence de la LMC, chez les survivants de la bombe atomique d'Hiroshima, a été confortée par des études menées, in vitro, montrant l'augmentation de la fréquence de détection de réarrangement BCR-ABL après irradiation de lignées cellulaires, initialement, *BCR-ABL* négatives (25,52,112,115).

L'exposition professionnelle aux dérivés benzéniques et aux pesticides semble, également, augmenter modérément le risque de développement d'une LMC (119).

Une étude épidémiologique algéro-tunisienne a retrouvé une notion d'exposition professionnelle à un toxique, principalement au benzène, dans 4 % des cas de LMC étudiés (117).

IV.1.4. Physiopathologie

IV.1.4.1. Chromosome Philadelphie et son équivalent moléculaire *BCR-ABL*

Le chromosome Philadelphie, marqueur chromosomique de la LMC, au niveau des cellules souches hématopoïétiques (92), résulte d'une translocation réciproque, c'est-à-dire d'un échange de matériel génétique sans perte de matériel, entre les bras longs des chromosomes 9 et 22, $t(9,22)(q34,q11)$ (52,86), aboutissant à la juxtaposition de deux gènes, le proto-oncogène *ABL* (Abelson), porté par le chromosome 9 en position 9q34 et le gène *BCR* (Breakpoint Cluster Region) localisé, au niveau du chromosome 22 en position 22q11 (figure 13).

A l'échelle moléculaire, le gène de fusion chimérique, ainsi formé, ou oncogène *BCR-ABL* est à l'origine de la néosynthèse d'une protéine hybride à activité kinase dérégulée. Ceci est dû à l'absence de domaines responsables de l'auto-inhibition de la kinase, combinée à la présence de domaines responsables de l'auto-activation. Ainsi, la protéine BCR-ABL est active de manière constitutive (92,120).

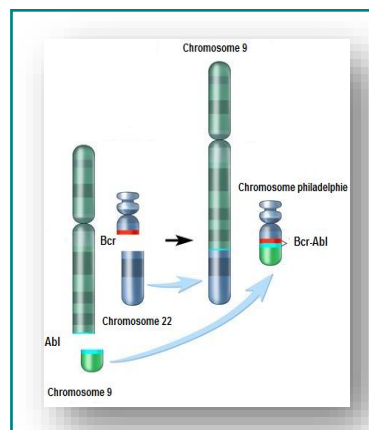


Figure 13 : Schématisation de la translocation $t(9,22)$ aboutissant à la formation du chromosome Philadelphie

Le chromosome Philadelphie n'est pas toujours retrouvé ; les chromosomes 9 et 22 apparaissant normaux dans moins de 5 % des cas ; le gène de fusion *BCR-ABL* est lui présent dans l'ensemble des LMC (26,120).

En fonction des points de cassure sur le gène *BCR*, le gène de fusion code pour diverses protéines ayant des poids moléculaires différents (112,120).

Les points de cassure interrompant *BCR* sont, dans la grande majorité des cas, situés dans une région appelée Major-Breakpoint Cluster Region (*M-BCR*) et les transcrits produits sont de type b3a2 et b2a2. La transcription de ce gène donne naissance à une protéine de 210 kDa, la P210. Ceci est retrouvé dans près de 95 % des LMC (25,112,120).

Dans moins de 5 % des cas, les points de cassure surviennent dans des régions alternatives, donnant naissance à des gènes de fusion et à des transcrits atypiques. Dans ces rares cas de LMC, ces gènes codent pour les protéines P190, P210 et P230 (112,120).

IV.1.4.2. Protéines BCR, ABL et BCR-ABL

Les protéines BCR et ABL sont, toutes deux, des protéines kinases dont le rôle physiologique n'est pas totalement connu (92).

Il faut noter que les protéines de la famille des tyrosine kinases renferment, généralement, plusieurs domaines SH (Src Homology), chacun jouant un rôle particulier (86).

Alors que la partie BCR serait à l'origine des différents phénotypes de la maladie, la partie ABL est quasi-constante, laissant penser qu'elle joue un rôle majeur dans la transformation leucémique (92).

La protéine BCR est organisée en plusieurs domaines fonctionnels, notamment la partie N-terminale qui contient un domaine d'oligomérisation et un domaine d'interaction avec les domaines SH2 d'autres tyrosine kinases ; la région centrale comporte, entre autres, un domaine à activité sérine-thréonine kinase ; la portion C-terminale est absente de la protéine de fusion BCR-ABL (86).

De son côté, la tyrosine kinase ABL est organisée en plusieurs domaines fonctionnels. Chez l'Homme, elle comporte un domaine kinase SH1 qui est le support de l'activité catalytique et un domaine SH3 N-terminal, encadrant un domaine SH2. SH1 est composé de 2 lobes contenant les boucles A, C et P (chapitre 2, § 2.10.1). Les domaines SH2 et SH3 possèdent des fonctions régulatrices et sont impliqués dans des interactions avec d'autres protéines.

Les 3 domaines sont, en fait, situés dans la région N-terminale, engagée dans l'inactivation de la kinase tandis que la région C-terminale renferme, principalement, des sites de fixation à l'ADN et au cytosquelette (86,112).

ABL semble impliquée dans la régulation de nombreux processus cellulaires tels que la croissance, survie, cycle cellulaire, ... La régulation spatio-temporelle de son activité est fondamentale, passant par des mécanismes d'auto-inhibition qui impliquent la région N-terminale. Sous l'influence d'une myristoylation, cette dernière se trouve rapprochée du domaine kinase et empêche l'ATP de s'y fixer, permettant à la protéine d'être sous forme inactive (86,112).

La translocation t(9,22) entraîne la disparition, en amont de SH3, du segment codant pour la portion NH2 d'ABL qui comporte le site de myristoylation responsable de l'auto-inhibition de la kinase. La protéine BCR-ABL comporte tous les domaines d'ABL, à l'exception de la portion N-terminale. L'activité tyrosine kinase d'ABL n'est plus régulée et la molécule est en permanence sous forme catalytique. Côté BCR, le motif de dimérisation représente la partie la plus importante. Le domaine CCD provoque la dimérisation de BCR-ABL, aboutissant à son auto-activation par transphosphorylation. De plus, le domaine de BCR, capable d'interagir avec la portion SH2 d'ABL, permettrait d'abolir la régulation négative qu'elle exerce (25,86,112).

Tous ces éléments expliquent l'activation permanente de la tyrosine kinase BCR-ABL.

Les nombreux partenaires d'ABL sont, à leur tour, phosphorylés au niveau de leurs résidus tyrosine et les cascades d'activation, qui en découlent, s'emballent (86,92).

C'est au niveau de la boucle P, située sur le domaine SH1 de la partie ABL de la protéine de fusion BCR-ABL, que se fixe l'imatinib pour bloquer l'activité tyrosine kinase de cette dernière (figure 14) (chapitre 3, § 3.4).

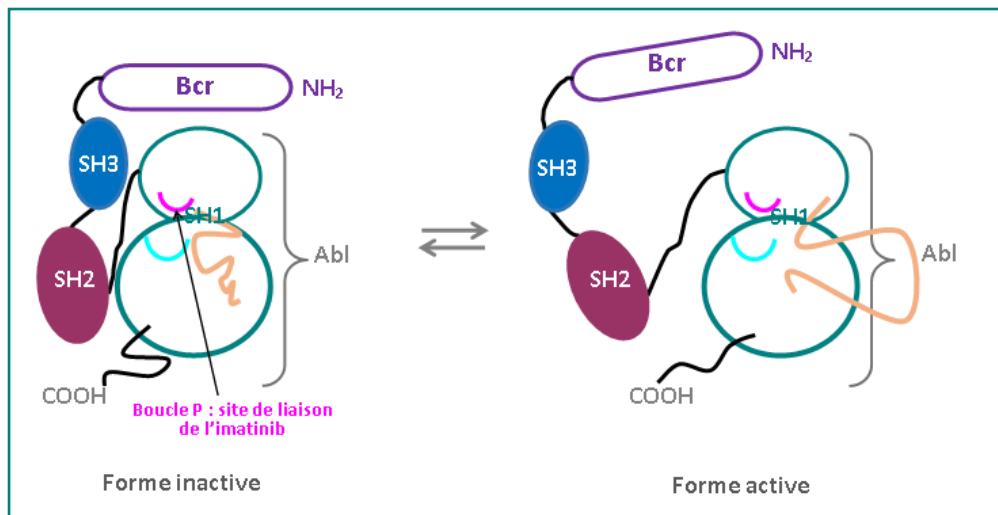


Figure 14 : Représentation schématique des formes active et inactive de la protéine BCR-ABL (Original)

IV.1.4.3. Leucémogénèse

Ce qui distingue une cellule leucémique d'une cellule normale est sa propriété de phosphoryler un nombre très important de substrats. L'auto-activation et la perte de régulation de l'activité tyrosine kinase entraînent, en effet, l'activation directe ou indirecte et le recrutement de diverses voies de signalisation dont il est difficile d'établir un schéma définitif et de distinguer celles essentielles au processus oncogénique. Ces voies de signalisation sont impliquées dans divers processus et leur désorganisation par BCR-ABL est à la base des effets cellulaires observés, avec essentiellement : défaut d'adhésion, production autocrine de facteurs de croissance, prolifération cellulaire accrue et défaut d'apoptose (25,112).

Les principaux mécanismes impliqués dans la transformation maligne peuvent se résumer ainsi :

- Diminution de l'adhésion des cellules tumorales immatures *BCR-ABL* aux cellules du stroma de la moelle osseuse et à la matrice extra-cellulaire, avec des conséquences sur la prolifération cellulaire (25,92).

- Activation de signaux mitotiques induisant une perte de contrôle de la myéloprolifération mais maintien de la différenciation. Cette activation des voies de signalisation mitogéniques est, notamment, due à l'auto-phosphorylation d'un résidu tyrosine de la protéine BCR-ABL (25,92).
- Inhibition de l'apoptose et augmentation de la survie des cellules *BCR-ABL*, notamment par phosphorylation d'une protéine pro-apoptotique ou hyperexpression d'une protéine anti-apoptotique (25,92).
- Stimulation de l'activité du protéasome, entraînant la dégradation d'inhibiteurs physiologiques de l'activité catalytique ABL et de protéines impliquées dans la réparation de l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique), pouvant, en partie, expliquer l'instabilité génétique présentée par les cellules leucémiques *BCR-ABL* positives (92,112).

IV.1.4.5. Instabilité génétique et progression de la maladie

L'instabilité génétique dans la LMC peut faire intervenir plusieurs mécanismes, dépendant ou non de *BCR-ABL*. Elle est, probablement, responsable de l'apparition, à l'échelle chromosomique, d'anomalies cytogénétiques additionnelles (ACA) et explique la progression de la maladie (accélération ou crise blastique). A l'échelle moléculaire, diverses mutations ont été mises en évidence. Ces anomalies génétiques, combinées à des modifications épigénétiques, mènent à l'activation d'oncogènes ou à l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs qui jouent un rôle pivot dans le processus de transformation, en coopération avec *BCR-ABL* (25,112).

Il a été démontré que les progéniteurs de patients en phase blastique, pouvaient s'autorenouveler, alors que cette propriété est, normalement, propre et exclusive de la cellule souche (25).

IV.1.5. Phases de la LMC

La LMC est une maladie d'évolution lente. Les lignées myéloïdes ont une expansion progressive dans la moelle osseuse et le sang. En l'absence de traitement adapté, l'évolution naturelle de la maladie suit 3 phases : phase chronique, phase accélérée et crise blastique (92).

IV.1.5.1. Phase chronique

Il s'agit d'une phase d'installation progressive et d'évolution lente, au cours de laquelle le diagnostic est le plus souvent posé. Plus de 90 % des patients sont, en effet, diagnostiqués pendant cette phase qui dure, en moyenne, 4 à 5 ans. Les signes cliniques sont, souvent, insidieux et peu caractéristiques ; 40 % des patients sont asymptomatiques, au moment du diagnostic qui est, souvent, fortuit (25,52,92). Trois grands syndromes peuvent cependant se présenter :

- ✓ Altération de l'état général, en relation avec l'hypermétabolisme, associant asthénie, amaigrissement et, plus rarement, une fébricule et des sueurs nocturnes (25).
- ✓ Syndrome tumoral, caractérisé par une splénomégalie quasi-constante, asymptomatique dans 50 % des cas mais pouvant se traduire par une pesanteur au niveau de l'hypocondre gauche et pouvant être à l'origine d'une symptomatologie digestive. L'hépatomégalie est beaucoup moins fréquente (10 à 20 % des cas) et les adénopathies sont souvent absentes (25,92,112,115).
- ✓ Signes de leucostase exceptionnels, notamment représentés un priapisme ou autres complications inaugurales telles qu'une crise de goutte (25,112).

En se référant aux recommandations de l'ELN (European LeukemiaNet), les critères, définissant une phase chronique, sont déduits par élimination, à partir de ceux donnés pour les phases accélérée et blastique (120,121). Ainsi, tous les critères suivants doivent être réunis :

- Blastes sanguins et médullaires < 15 %,
- Blastes + promyélocytes, sanguins et médullaires < 30 %,
- Basophiles sanguins < 20 %.
- Plaquettes $\geq 100\ 000 / \text{mm}^3$, sauf si thrombopénie liée au traitement.
- Absence d'anomalies chromosomiques clonales sur cellules Ph + (ACA/Ph).

Les critères énumérés par l'OMS diffèrent, principalement, par la valeur du taux de blastes sanguins et médullaires, qui est fixée à 10 % au lieu de 15 %.

IV.1.5.2. Phase accélérée

Inconstante, elle peut être quasi-inexistante et correspond à la transition entre la phase chronique et la phase blastique. Sa durée moyenne est de 12 à 18 mois. Plusieurs critères sont, classiquement, décrits dans l'accélération de la LMC parmi lesquels, la réapparition ou la majoration de certains signes cliniques, l'évolutivité des anomalies de l'hémogramme et du myélogramme ou l'apparition d'anomalies chromosomiques additionnelles (25,26,92).

IV.1.5.3. Phase d'acutisation ou crise blastique

C'est la phase au cours de laquelle la leucémie devient aiguë, avec l'apparition de cellules blastiques dans la moelle et dans le sang. Elle dure 3 à 6 mois et peut se présenter comme une transformation myéloïde ou lymphoblastique, avec possibilité de retrouver des anomalies cytogénétiques additionnelles (ACA) au caryotype (25,52,92).

Sans traitement, la médiane de survie des patients atteints de LMC, est de 36 à 40 mois, avec une évolution inéluctable vers la transformation aiguë (52).

Les données de survie montrent que, grâce à l'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinases, parmi lesquels l'imatinib, les espérances de vie des patients atteints de LMC répondant bien au traitement, rejoignent celles de la population générale (2,53,112,122).

IV.1.6. Diagnostic

La démarche diagnostique de la LMC s'appuie sur l'interrogatoire, l'examen clinique et les examens biologiques.

Le diagnostic biologique de la LMC est triple : cytologique, cytogénétique et moléculaire (52).

IV.1.6.1. Diagnostic cytologique

L'examen cytologique du sang et de la moelle osseuse oriente vers une néoplasie myéloproliférative de type LMC ; cet examen est important pour déterminer la phase de la maladie. Le diagnostic de certitude de la LMC repose sur la mise en évidence du gène de fusion *BCR-ABL* par cytogénétique et/ou biologie moléculaire (112,120).

L'hémogramme révèle une hyperleucocytose franche à polynucléaires neutrophiles, souvent associée à une basophilie et à une éosinophilie, avec une myélémie équilibrée, caractérisée par la présence de tous les stades de la différenciation granuleuse, incluant les progéniteurs et les formes différenciées. L'hémoglobine est normale ou, modérément, abaissée et une thrombocytose est observée dans la moitié des cas (25,92,110,112).

En plus d'aider à déterminer la phase de la maladie, le myélogramme, le plus souvent effectué par ponction médullaire, permet de réaliser le caryotype. Il montre une augmentation majeure de la cellularité, confirmant l'hyperplasie myéloïde. La biopsie ostéo-médullaire n'est pas, quant à elle, indispensable au diagnostic (52,92,112).

IV.1.6.2. Diagnostic cytogénétique

Le diagnostic cytogénétique (figure 15) a pour but d'affirmer la présence du chromosome Ph. L'examen de référence est le caryotype par cytogénétique conventionnelle. Bien que non réalisé systématiquement, en Algérie, le caryotype médullaire est considéré comme indispensable au diagnostic par certains auteurs. En plus de mettre en évidence de chromosome Philadelphie, dans 95 % des cas, il permet de détecter des anomalies cytogénétiques additionnelles (ACA) et ce sur un prélèvement médullaire (25,52,112).

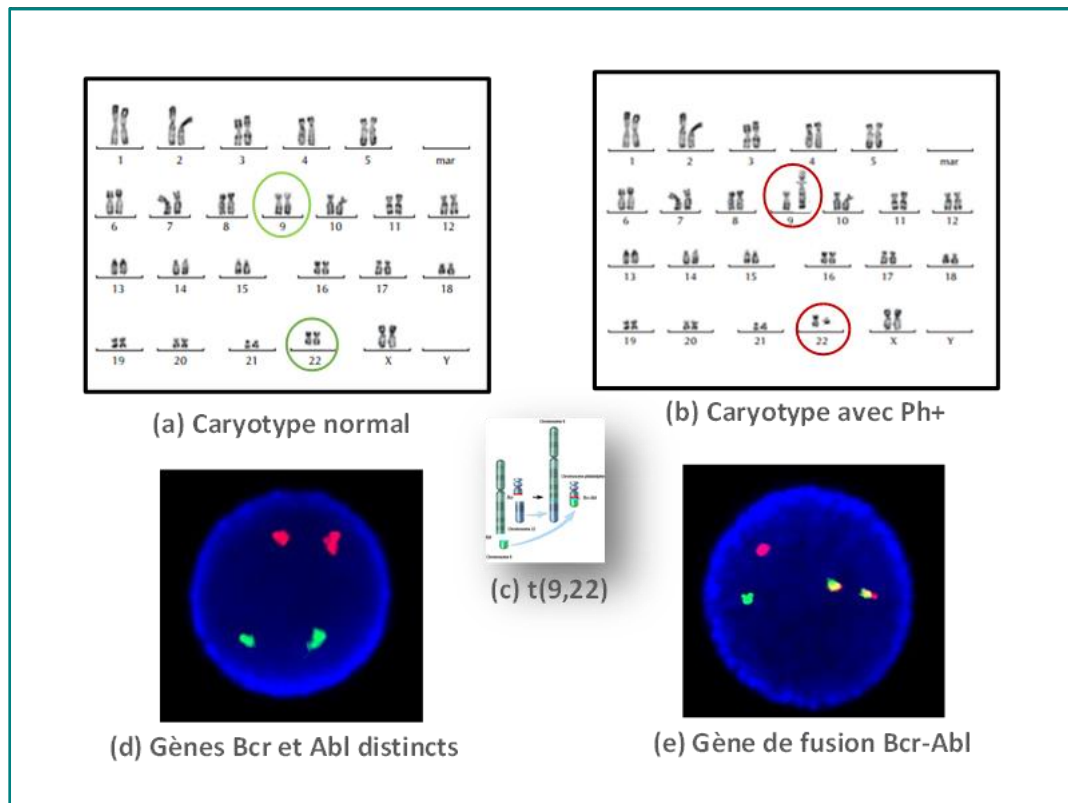


Figure 15 : Diagnostic cytogénétique de la LMC

- (a) Caryotype normal - (b) Caryotype mettant en évidence le chromosome Philadelphie au niveau de la paire 22 après translocation t(9,22) en (c) - (d) Absence de Gène de fusion *BCR-ABL* les gènes *BCR* et *ABL* apparaissant séparés par FISH - (e) Mise en évidence du gène de Fusion *BCR-ABL* par FISH (juxtaposition des gènes *BCR* et *ABL* en rouge et vert)

Dans 5 % des cas, le caryotype ne met pas en évidence le chromosome Ph qui est « masqué » ; l'utilisation de l'hybridation in situ fluorescente (FISH ou Fluorescent In Situ Hybridization), plus sensible que le caryotype, permet la détection du gène de fusion *BCR-ABL*, et ce, que la translocation soit visible au caryotype ou pas. En revanche, elle ne permet pas de mettre en évidence les ACA, mais peut être utile pour rechercher une délétion du chromosome 9, considérée comme facteur pronostic péjoratif (25,52,112). La FISH fait partie des techniques de cytogénétique moléculaire. Elle n'est pas, non plus, réalisée systématiquement dans notre pays.

IV.1.6.3. Diagnostic moléculaire

La PCR ou Polymerase Chain Reaction permet de mettre en évidence le transcrite du gène de fusion *BCR-ABL*, à partir d'un prélèvement sanguin (ou médullaire). Cette technique très sensible permet de prouver l'existence du réarrangement *BCR-ABL*, même lorsque le chromosome Ph est masqué, le caryotype faisant apparaître des chromosomes 9 et 22 normaux. Elle est même considérée comme la technique la plus sensible pour la recherche du gène *BCR-ABL* (25,26,92,120).

La PCR qualitative (RT-PCR ou Reverse Transcriptase PCR) est considérée comme indispensable au diagnostic de la LMC tandis que celle quantitative (nommée, par certains auteurs, RQ-PCR pour Real-time Quantitative PCR et RT-Q-PCR pour Quantitative Reverse Transcriptase PCR, par d'autres) est considérée comme technique de référence pour le suivi de la maladie résiduelle et l'évaluation de la réponse au traitement par inhibiteurs de tyrosine kinases, donc de son efficacité. Les avis sont divergents quant à la nécessité de réaliser une RT-Q-PCR d'emblée, au moment du diagnostic (25,52,92,120).

En Algérie, le diagnostic moléculaire de la LMC est, parfois, effectué par une technique automatisée de RT-PCR quantitative (99,123).

Les examens cytologiques, cytogénétiques et moléculaires, effectués au diagnostic, sont, régulièrement, réitérés au cours du traitement afin d'évaluer la réponse à ce dernier.

IV.1.7. Scores pronostiques

Plusieurs scores sont utilisés pour définir le pronostic initial des patients atteints de LMC. Ces scores pronostiques dont certains anciens, ont été validés à l'ère des nouveaux traitements ; ils sont au nombre de quatre : score de Sokal, score de Hasford, score EUTOS et score ELTS (92,110).

Ils sont calculés à partir de paramètres évalués au moment du diagnostic, avant toute thérapie.

IV.1.7.1. Score de Sokal

Proposé, en 1984, par Sokal *et al.*, ce score est calculé à partir de 4 paramètres (âge, taille de la rate, pourcentage de blastes sanguins et nombre de plaquettes) et permet de séparer les patients en 3 groupes, en fonction du risque d'évolution vers la transformation, pour lesquels la survie globale diffère significativement (tableau XI). Bien qu'antérieur aux thérapeutiques actuelles, le score de Sokal reste le plus utilisé en pratique. En Algérie, la classification pronostique selon le score de Sokal, reste la classification de base au diagnostic (25,99,112,124).

Tableau XI : Scores pronostiques pré-thérapeutiques et niveaux de risque correspondants

	Score de Sokal	Score de Hasford ou Euroscore	Score EUTOS	Score ELTS
Risque faible	< 0,8	≤ 780	≤ 87	< 1,5680
Risque intermédiaire	[0,8 - 1,2]]780 - 1480]	/	[1,5680 - 2,2185]
Risque élevé	> 1,2	> 1480	> 87	> 2,2185

IV.1.7.2. Score de Hasford

Développé en 1998, le score de Hasford ou Euroscore intègre 2 nouveaux paramètres aux quatre du score de Sokal. Ces paramètres susceptibles, d'après la littérature, d'impacter le pronostic, concernent le pourcentage de basophiles et d'éosinophiles dans la formule sanguine. Ce score permet, également, de séparer les patients en 3 groupes de risque (tableau XII) (112,124).

IV.1.7.3. Score EUTOS

Publié en 2011, le score EUTOS (European Treatment and Outcome Study) a été développé pour les patients traités par imatinib en première intention ; il dépend, uniquement, de la basophilie sanguine et de la taille de la rate. Il sépare les patients en 2 groupes de risque (faible et élevé), notamment, par rapport à la réponse cytogénétique, à 18 mois (tableau XII). Son utilité est remise en cause par certains auteurs (112,124).

IV.1.7.4. Score ELTS

Le score ELTS (EUTOS Long-Term Survival) utilise le score EUTOS mais définit 3 niveaux de risque (tableau XII), en rapport avec la probabilité de mourir de LMC, en tenant compte de l'âge, de la taille de la rate, du pourcentage de blastes sanguins et du nombre de plaquettes (53,110,125).

Il semble que, pour ces différents scores, les patients de risque intermédiaire n'aient pas d'évolution différente de ceux du groupe de faible risque (92).

IV.2. Traitement de la leucémie myéloïde chronique - Place de l'imatinib

IV.2.1. Evolution du traitement de la leucémie myéloïde chronique

IV.2.1.1. Traitements de la leucémie myéloïde chronique avant l'ère de l'imatinib

La prise en charge de la LMC demeura, essentiellement, palliative jusqu'à la fin du 20^{ème} siècle (112).

Les dérivés de l'arsenic et la radiothérapie, utilisés au 19^{ème} siècle et au début du 20^{ème} siècle, ne permettaient qu'un contrôle symptomatique limité.

Les agents alkylants leur ont succédé, avec à leur tête le busulfan, mais du fait de leur rôle potentiel dans l'accélération de la leucémie, leur utilisation a été, progressivement, mise en doute. L'action cytoréductrice de l'hydroxyurée qui leur a succédé, était intéressante mais ne permettait pas d'atteindre une réelle rémission hématologique.

Dans les années 1980, l'interféron α (IFN- α), dont l'action repose sur des mécanismes pro-apoptotiques, devient un traitement de référence de la LMC, en combinaison avec la cytarabine. Mais le bénéfice de l'IFN- α restait insuffisant et ses effets toxiques étaient notables (19,124,112).

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), qui se développa en parallèle, fut, alors, considérée comme seule option thérapeutique, potentiellement, curative, permettant d'obtenir une rémission sur le long terme, mais son impact positif dans la LMC est, en pratique, limité par sa forte nocivité et la restriction du nombre de patients pouvant en bénéficier (110,112,124).

IV.2.1.2. Traitement de la leucémie myéloïde chronique à l'ère de l'imatinib

La LMC est aujourd'hui traitée par les inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) de la classe des inhibiteurs de BCR-ABL, dont l'imatinib, premier ITK mis sur le marché, est le chef de file.

L'imatinib a, en effet, bouleversé la prise en charge et le pronostic des patients atteints de LMC dès les premiers essais cliniques en 1998, avec d'emblée, des résultats remarquables pour un produit dont la toxicité est, aussitôt, apparue réduite. L'imatinib a alors supplanté toutes les thérapeutiques antérieures (20, 124) ; il est devenu le traitement standard de la LMC et fait, encore, partie, à ce jour, des traitements recommandés, en première ligne, chez les patients atteints de LMC (53,67,110,126,127).

A l'heure actuelle, l'INF- α n'est plus utilisé, sauf dans des essais thérapeutiques ou chez des femmes enceintes. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est réservée aux patients en phase avancée de la maladie ou en cas d'échec des ITK, suite à des résistances croisées à ces derniers (110,112).

L'hydroxyurée, quant à elle, garde sa place sur de courtes périodes, chez certains patients, en attendant les résultats des tests spécifiques de diagnostic (53,92,99,112,113).

Des ITK de 2^{ème} (ITK2) puis de 3^{ème} génération (ITK3) ont été développés, notamment, pour faire face aux résistances à l'imatinib, bien que peu fréquentes ou à l'intolérance à celui-ci, bien que rare (20,52,124,113).

Avant de développer l'apport de l'imatinib au traitement de la LMC et la place qu'il occupe, aujourd'hui, au sein de la classe des inhibiteurs de BCR-ABL, il convient d'exposer les critères de suivi de la réponse au traitement et les principales recommandations de traitement de la LMC.

IV.2.2. Démarche thérapeutique

Les objectifs thérapeutiques de la LMC, notamment pour les patients en phase chronique, ont évolué avec le temps, en parallèle au développement de nouvelles molécules.

Le premier élément, sur lequel reposent ces objectifs, est la normalisation de tous les points ayant servi au diagnostic (52). De là découlent les autres objectifs thérapeutiques généraux qui peuvent se définir ainsi :

- Eviter la progression de la maladie.
- Assurer l'espérance de vie la plus longue.
- Garantir la meilleure qualité de vie.
- Eviter les complications inutiles.
- Atteindre une réponse moléculaire profonde et stable.
- Eventuellement, obtenir une guérison.
- Arrêter le traitement (53,92,127)

Il faut donc faire le choix d'une stratégie thérapeutique qui tend à satisfaire un maximum de ces critères, sans pour autant perdre de vue l'aspect pharmaco-économique qui impose le moindre coût.

La prise en charge thérapeutique de la LMC fait l'objet de recommandations nationales et internationales, le plus souvent, émises par des sociétés savantes et, régulièrement, actualisées en fonction de l'avancée des connaissances, des nouveaux traitements développés et des conditions locales.

En Algérie, la prise en charge des patients atteints de LMC se fait, principalement, suivant les recommandations de 2 associations : le groupe ELN (European LeukemiaNet) qui comprend des experts de diverses régions du monde (d'Europe, d'Amérique et des régions de l'Asie pacifique, pour les recommandations de 2020), et le groupe GAT-LMC (Groupe Algérien de Travail sur la LMC), qui représente l'un des groupes de travail de la SAHTS (Société Algérienne d'Hématologie et de Transfusion Sanguine) et qui est composé d'experts nationaux. Les recommandations du groupe GAT-LMC sont inspirées de celles de l'ELN, adaptées au contexte local.

L'ELN a publié ses premières recommandations en 2006. Une deuxième édition a vu le jour en 2009, puis une troisième, en 2013. Enfin, une quatrième édition a été publiée, en 2020 (53,92,121,128).

Les dernières recommandations du groupe GAT-LMC datent de 2018 (99).

IV.2.2.1. Traitement de la leucémie myéloïde chronique en phase chronique

L'hydroxyurée peut être administrée en cours de diagnostic, en cas d'hyperleucocytose et/ou d'hyperplaquetose, chez des patients symptomatiques et ce, sur de courtes périodes, en attendant les résultats des tests spécifiques de diagnostic ou même en début de traitement par les ITK. Elle permet une chute plus rapide de la leucocytose ; elle est, systématiquement, associée à des hypo-uricémiants (53,92,99).

A. Recommandations de l'ELN (129)

Les recommandations de l'ELN antérieures à 2013, préconisaient l'imatinib à 400 mg/j comme traitement standard de première ligne de la LMC en phase chronique, chez la majorité des patients, nouvellement, diagnostiqués (121,128).

En 2013, l'ELN aligne le dasatinib et le nilotinib aux côtés de l'imatinib et préconise, en traitement de première ligne de la phase chronique, l'utilisation de l'un de ces trois ITK, sans distinction, aux posologies de 400 mg/j en une prise unique pour l'imatinib, 100 mg/j en une seule prise pour le dasatinib et 600 mg/j répartis en 2 prises pour le nilotinib. Les experts précisent qu'il n'y a pas, a priori, de critère solide et reconnu pour orienter le choix parmi ces 3 molécules mais citent des exemples de critères cliniques : caractéristiques de la maladie (risque élevé, ACA) et relation entre les comorbidités du patient et le profil d'innocuité des différentes molécules.

En deuxième ligne, la marche à suivre diffère selon la raison ayant justifié le recours à un traitement de seconde intention. Il peut s'agir d'une intolérance à l'ITK choisi en première ligne ou d'un échec de celui-ci. Les différents cas de figure sont présentés dans la figure 16. Le bosutinib et le ponatinib font déjà leur apparition en deuxième ligne, en cas d'échec au traitement de première ligne. Les auteurs précisent que le changement d'ITK est préféré à l'augmentation de la dose d'imatinib et préconisent, lors du switch d'un ITK à l'autre, de tenir compte de la présence d'une éventuelle mutation et de son type, le cas échéant, des effets secondaires et de la toxicité de l'ITK objet du switch, ainsi que de l'impact des ITK proposés sur les différentes comorbidités.

En cas d'échec et/ou d'intolérance des 2 ITK, le traitement de troisième ligne repose sur l'utilisation de l'un des ITK restants. A ce stade, l'allogreffe de CSH est recommandée chez tous les patients répondant aux critères d'éligibilité.

A tout moment, la mise en évidence d'une mutation de type T315I impose de switcher vers le ponatinib, seul ITK actif chez les porteurs de cette mutation, ou de recourir à une allogreffe de CSH.

En revanche, l'ELN ne tranche pas quant au traitement des enfants et des adolescents. Les auteurs rappellent les préoccupations liées à la prise en charge de cette catégorie de patients pour lesquels les données sont limitées ; il est estimé et recommandé que les enfants doivent être gérés et traités comme des adultes.

Il faut noter que les dernières recommandations de l'ELN, qui datent de cette année 2020, préconisent, en première intention, l'utilisation de l'un des 4 ITK approuvés en première ligne, à savoir : imatinib, dasatinib, nilotinib ou bosutinib (53).

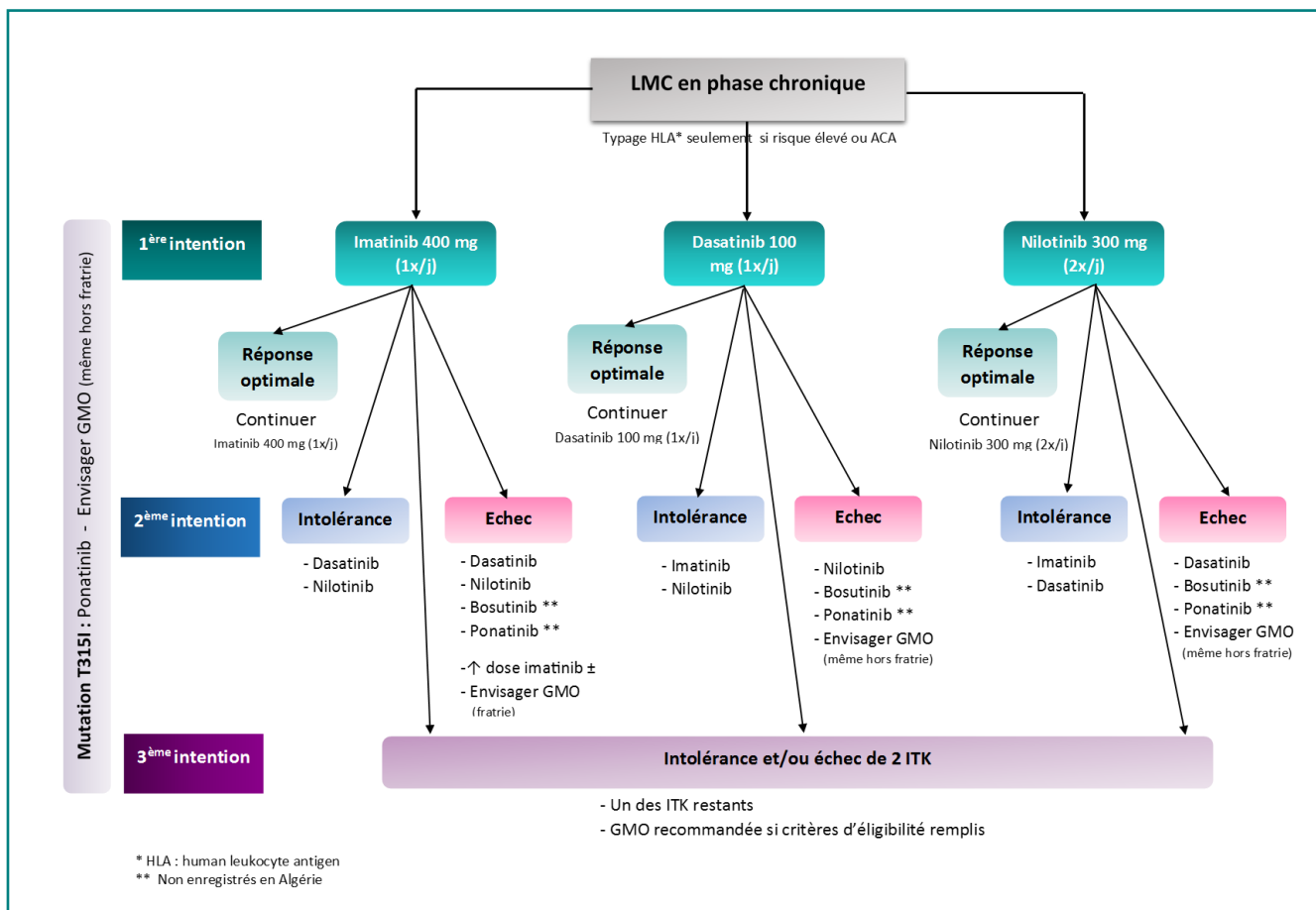


Figure 16 : Stratégie de traitement de la LMC en phase chronique selon ELN 2013

B. Recommandations du groupe GAT-LMC (99)

Les recommandations du groupe GAT-LMC tiennent compte des recommandations de l'ELN, adaptées au contexte et aux moyens locaux (104).

Même dans ses dernières recommandations qui datent de 2018, ce groupe de travail algérien a maintenu l'imatinib seul, comme traitement de première intention, chez les patients atteints de LMC en phase chronique, aux posologies suivantes (99) :

- Score de Sokal bas ou intermédiaire : imatinib à 400 mg/j.
- Score de Sokal élevé : imatinib 600 à 800 mg/j selon la tolérance, en débutant par des doses de 400 mg et en les augmentant, progressivement, de 100 mg, tous les 15 jours.

L'imatinib conserve donc sa place de gold standard dans le traitement de la LMC.

Le traitement de seconde ligne et au-delà, dépend du type d'évaluation pratiquée et de la réponse obtenue (voir § 4.2.3.2.B). En cas de réponse non optimale, la gestion de la thérapeutique médicamenteuse passe par l'augmentation de la posologie d'imatinib, d'abord à 600 mg, puis à 800 mg, avant de préconiser le changement d'ITK. Il faut préciser que les 2 ITK de seconde génération disponibles en Algérie, le dasatinib et le nilotinib, ont, tous deux, été approuvés dans le traitement de première ligne de la LMC.

En cas de rechute et si l'adhérence (ou adhésion) au traitement est bonne, il est préconisé d'augmenter, d'abord, la dose d'imatinib avant de passer à un ITK de deuxième génération, aussi bien en cas de rechute hématologique, non accompagnée de surveillance moléculaire, qu'en cas de rechute moléculaire.

En situation de résistance à l'imatinib (voir chapitre 5 § 5.4.2.1), le groupe GAT-LMC préconise, là encore, d'augmenter la posologie d'imatinib avant de passer à un ITK2, en cas d'absence de la réponse attendue (RHC, si résistance primaire ou autre réponse, si résistance secondaire). Si la réponse n'est toujours pas obtenue, il faut changer d'ITK2, puis rechercher la mutation T315I, s'il y a à nouveau échec. Il faudra alors recourir à la greffe de moelle osseuse (GMO) ou au ponatinib (non enregistré en Algérie), ou même penser à la greffe haplo-identique.

En cas d'intolérance majeure à l'imatinib, le switch vers un ITK de seconde génération est recommandé.

Chez l'enfant, le groupe GAT-LMC recommande, en première intention, l'imatinib à la posologie de 270 mg/m², sans dépasser les 400 mg/j, le switch vers un ITK de deuxième génération en deuxième ligne et la GMO, en cas d'échec aux ITK de première et de seconde génération.

IV.2.2.2. Traitement de la leucémie myéloïde chronique en phases accélérée et blastique

A. Recommandations de l'ELN

Chez les patients en phase accélérée ou blastique de la LMC, les recommandations thérapeutiques diffèrent selon que le patient ait déjà reçu des ITK ou non (figure 17). Là encore, l'imatinib trouve sa place dans la thérapeutique (129).

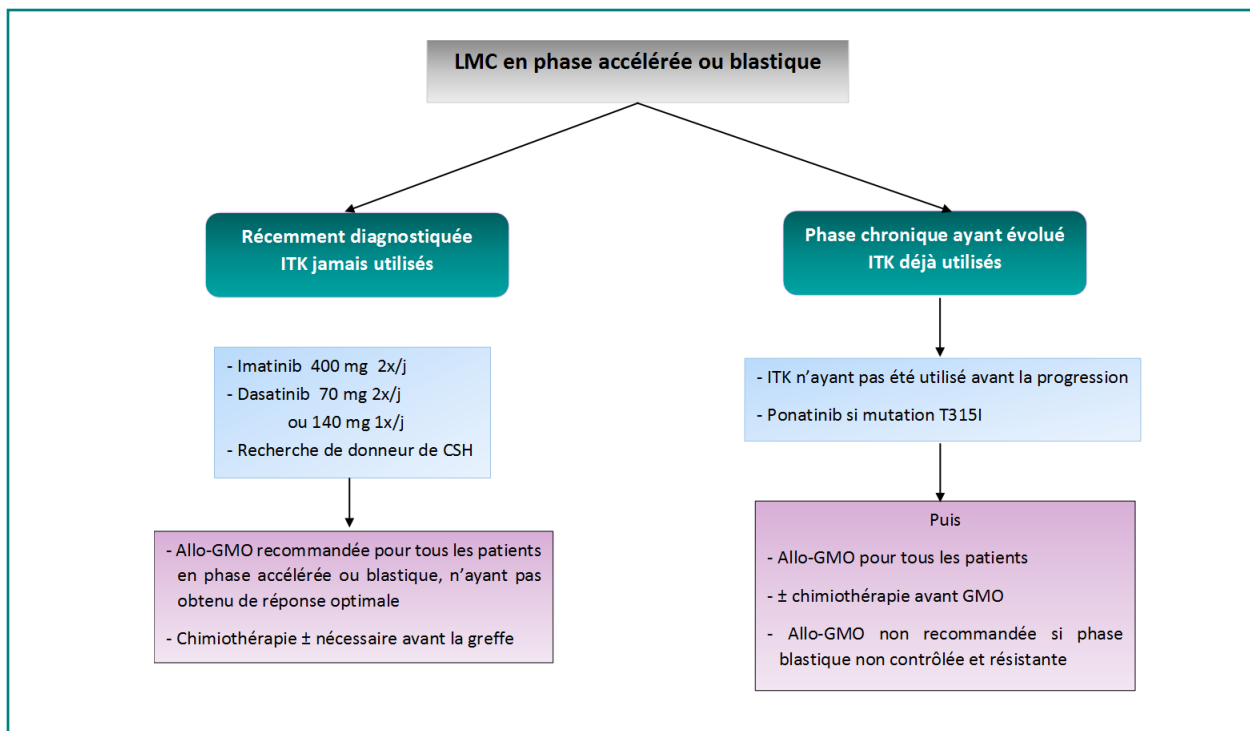


Figure 17 : Stratégie de traitement de la LMC en phases accélérée et blastique selon ELN 2013

B. Recommandations du groupe GAT-LMC

En phase d'accélération, l'imatinib reste le traitement de première ligne à la dose de 600 à 800 mg, en fonction de la tolérance. L'absence de réponse hématologique, à 3 mois, impose le switch vers un ITK2, puis la GMO, même haplo-identique ou l'introduction d'un ITK3 (Inhibiteur de Tyrosine Kinases de troisième génération) (99).

Il faut noter, qu'à ce jour, aucun ITK3 n'a été enregistré en Algérie (40).

En phase blastique, la prise en charge est plus complexe. Il est à retenir qu'un ITK, pouvant être l'imatinib, chez les patients naïfs de ce traitement, est associé à la chimiothérapie (99).

IV.2.3. Evaluation de la réponse au traitement par imatinib et autres ITK

Après la mise en route d'un traitement par ITK, l'évaluation de la réponse à ce dernier se fait régulièrement. Les résultats des évaluations et le type de réponse obtenue vont, directement, influencer la stratégie thérapeutique.

IV.2.3.1. Principales évaluations

A côté de la surveillance clinique (état général, taille de la rate, tolérance, modification du poids, ...), la surveillance biologique occupe une place capitale dans le suivi des patients traités par ITK. Elle suit, généralement, un rythme hebdomadaire durant le premier mois, puis bimensuel, au cours du second mois et mensuel ou plus espacé, à partir du troisième mois. Les paramètres biologiques à évaluer, aux différents moments, font l'objet de diverses recommandations. Il s'agit, notamment, de l'évaluation de la réponse hématologique, celle de la réponse cytogénétique et celle de la réponse moléculaire.

Les différentes évaluations et réponses possibles sont décrites, entre autres, dans les recommandations ELN 2013 (129) :

A. Evaluation hématologique

Une réponse hématologique complète (RHC) doit être obtenue, au plus tard, au 3^{ème} mois de traitement. Les critères définissant une RHC, sont présentés dans le tableau XII.

B. Evaluation cytogénétique

La réponse cytogénétique est évaluée en pourcentage de cellules résiduelles Philadelphie +. Une réponse cytogénétique complète (RCyC) correspond à l'absence de cellules Ph+ ou absence du gène *BCR-ABL*, sur toutes les cellules observées (au moins, 20 métaphases pour le caryotype ou 200 noyaux interphasiques pour la FISH). Les différents types de réponse cytogénétique sont présentés dans le tableau XIII

C. Evaluation moléculaire

La réponse moléculaire est évaluée selon une échelle internationale (IS) et définie par le ratio de transcrits *BCR-ABL/ABL1*, plus généralement, mentionné taux de *BCR-ABL*, ou par le taux de *BCR-ABL* / un autre transcrit de contrôle reconnu à l'échelle internationale. Les différents types de réponse moléculaire sont présentés dans le tableau XII.

Il s'agit de la technique la plus sensible pour la mise en évidence du gène *BCR-ABL*, capable de détecter, sur un prélèvement sanguin, une cellule leucémique parmi plus de 100 000 cellules normales (120).

Un ratio *BCR-ABL/ABL1* de 1 % correspond, approximativement, à une réponse cytogénétique complète tandis qu'un ratio inférieur à 0,1 %, soit une réduction de 3 Logs, définit une réponse moléculaire majeure (RMM) (figure 18).

Le qualificatif de « leucémie moléculairement indétectable » est employé lorsque le transcrit *BCR-ABL* est indétectable au cours du suivi. Le nombre de transcrits du gène de contrôle doit alors être précisé.

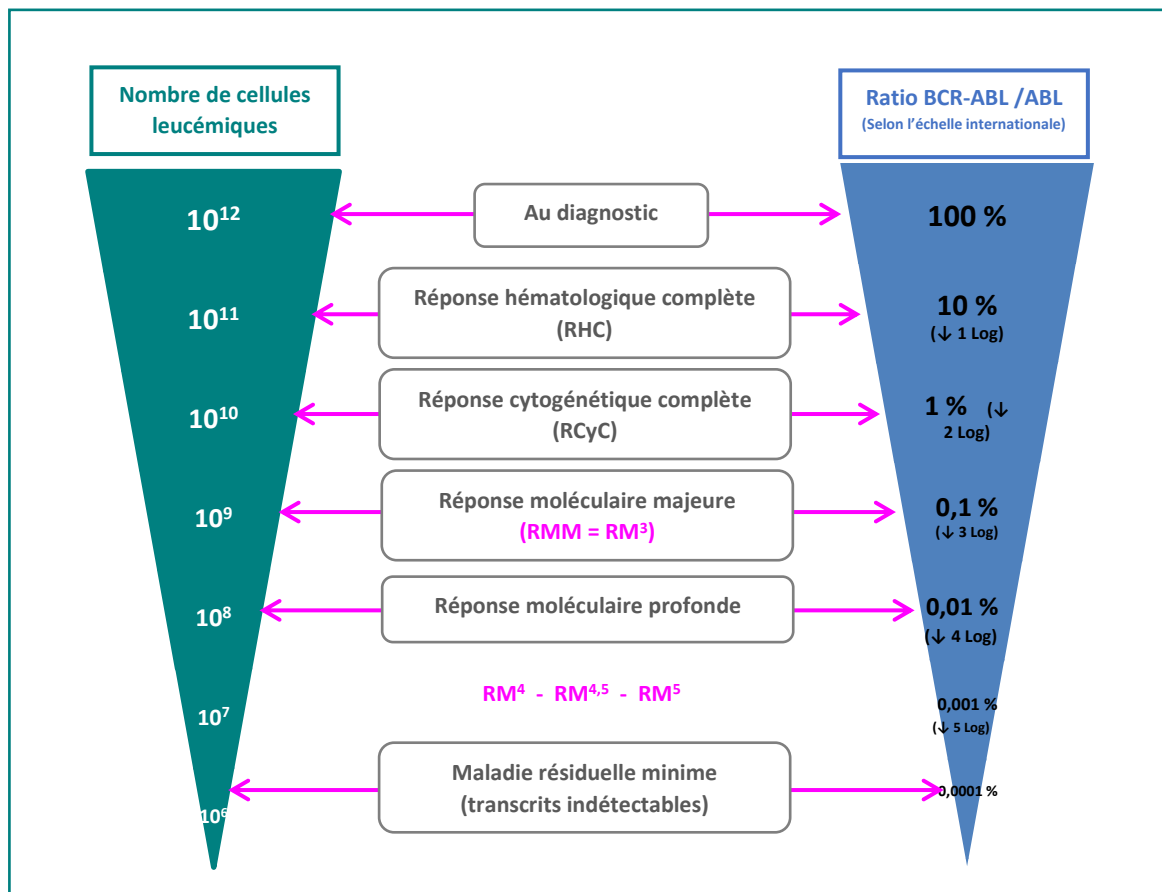


Figure 18 : Correspondance approximative entre le ratio BCR-ABL/ABL, le nombre de cellules leucémiques et la réponse au traitement

Les recommandations ELN 2013 privilégient la réponse moléculaire sans exclure la réponse cytogénétique.

Compte tenu du taux important de réponse cytogénétique obtenu avec l'imatinib, la réponse moléculaire devient le meilleur moyen pour apprécier son efficacité (25). La tendance va, de plus en plus, vers un suivi de la réponse basé, principalement, sur l'évaluation moléculaire qui devient indispensable (49).

Les dernières recommandations de l'ELN de 2020 l'attestent avec un tableau de suivi qui n'englobe que les réponses moléculaires, sans aucun pourcentage de cellules résiduelles Philadelphie + (53).

Tableau XII : Types de réponses au traitement par ITK (recommandations ELN 2013)

Réponse hématologique (RH)	Réponse cytogénétique (RCy)	Réponse moléculaire (RM)
<p>Complète (RHC)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence de splénomégalie (Rate non palpable) - Absence de myélémie - Leucocytes < 10 000 / mm³ - Plaquettes < 450 000 / mm³ - Basophiles < 5 % 	<ul style="list-style-type: none"> - Majeure (RCyM) : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Complète (RCyC) Ph+ 0 % ✓ Partielle (RCyP) Ph+ 1 - 35 % - Mineure (RCym) Ph+ 36 - 65 % - Minimale (RCymin) Ph+ 66 - 95 % - Absente (noRCy) Ph+ > 95 % 	<p style="text-align: center;">% <i>BCR-ABL</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - ↓ 1 Log ↔ 10 % - ↓ 2 Logs ↔ 1 % - ↓ 3 Logs ↔ 0,1 % (RM3) <li style="text-align: center;">= <li style="text-align: center;">RMM - ↓ 4 Logs ↔ 0,01 % (RM4) - ↓ 4,5 Logs ↔ 0,0032 % (RM4,5) - ↓ 5 Logs ↔ 0,001 % (RM5) <li style="text-align: center;">≥ RM3 = RMM (Réponse Moléculaire Majeure) <li style="text-align: center;">≥ RM4 + RM4,5 = <li style="text-align: center;">Réponse moléculaire profonde
<p>Suivi</p> <p>Tous les 15 jours jusqu'à RHC Puis, au plus tard, tous les 3 mois Plus souvent si nécessaire</p>	<p>Suivi</p> <p>A 3, 6 et 12 mois jusqu'à RCyC par caryotype conventionnel Puis tous les 12 mois FISH peut remplacer le caryotype si RCyC achevée</p>	<p>Suivi</p> <p>Tous les 3 mois jusqu'à RMM par RQ-PCR Puis tous les 6 mois</p>

IV.2.3.2. Types de réponses au traitement par imatinib et inhibiteurs de tyrosine kinases

A. Selon l'ELN 2013

L'ELN 2013 a classé les réponses au traitement de première ligne de la leucémie myéloïde chronique en réponse optimale, échec et vigilance (129) :

- Réponse optimale : associée aux meilleurs résultats à long terme avec une espérance de vie similaire à celle de la population générale. Aucune modification de traitement n'est alors nécessaire.
- Echec : associé à un risque de progression et de décès. Le changement de traitement s'impose alors.
- Warning ou vigilance, anciennement dénommée « réponse suboptimale » : réponse intermédiaire entre la réponse optimale et l'échec thérapeutique. Il est alors nécessaire de rapprocher la surveillance afin d'apporter des changements de traitement en temps opportun, en cas d'échec du traitement.

Ces 3 situations correspondent à des combinaisons de critères ou réponses biologiques bien définies (hématologiques, cytogénétiques et moléculaires), mis en évidence ou obtenus à des moments précis du suivi. Les réponses optimales au traitement sont associées à un meilleur pronostic à long terme. Le tableau XIII retrace les différentes réponses pouvant être obtenues au cours du traitement de première ligne par les ITK.

En se basant sur les moments ultimes où les réponses optimales doivent être obtenues pour chaque évaluation biologique, les objectifs « biologiques » ultimes du traitement peuvent être définis comme suit :

- Réponse hématologique complète obtenue, au plus tard à 3 mois.
- Réponse cytogénétique complète obtenue, au plus tard à 6 mois.
- Réponse moléculaire majeure obtenue au plus tard, à 12 mois.

Tableau XIII : Evaluation de la réponse au traitement de la LMC par ITK en première ligne selon ELN 2013 (129)

Moment	Réponse optimale 😊		Warning (alerte) 😟		Echec 😞	
	Réponse moléculaire	Réponse cytogénétique	Réponse moléculaire	Réponse cytogénétique	Réponse moléculaire	Réponse cytogénétique
A l'initiation du traitement	NA		Haut risque ou ACA majeures/Ph+		NA	
3 mois	Bcr-Abl ≤ 10 % et/ou	Ph+ ≤ 35 % (RCyM)	Bcr-Abl > 10 % et/ou	36% ≤ Ph+ ≤ 95 % (RCymin à RCym)	/	Ph+ > 95 % (noRCy) et/ou Pas de RHC
6 mois	Bcr-Abl < 1 % et/ou	Ph+ 0 (RCyC)	1% ≤ Bcr-Abl ≤ 10 et/ou	1% ≤ Ph+ ≤ 35% (RCyP)	Bcr-Abl > 10 % et/ou	Ph+ > 35% (< RCyP)
12 mois	Bcr-Abl ≤ 0,1 % RMM	/	0,1% < Bcr-Abl ≤ 1%	/	Bcr-Abl > 1 % et/ou	Ph+ > 0 % (< RCyC)
Après 12 mois et à tout moment	Bcr-Abl ≤ 0,1 % RMM	/	ACA / Ph – (-7 ou 7q-)		- Perte de RHC et/ou - Perte de RCyC et/ou - Perte confirmée de RMM et/ou - Mutations et/ou - ACA/Ph+	

NA : non applicable

Les définitions des réponses au traitement de deuxième intention, données par l'ELN (2013), sont basées sur les mêmes concepts que celles décrites pour la première ligne mais il est précisé qu'elles s'appliquent en cas d'échec de l'imatinib, sans évoquer les échecs éventuels au nilotinib ou au dasatinib en première ligne ; cela revient, sans doute, au manque de données à ce sujet, au moment de leur rédaction.

Une RCyC y est attendue, au plus tard, à 12 mois de traitement, au lieu de 6 mois tandis qu'une réduction du pourcentage de transcrits *BCR-ABL* de 2 Logs, au lieu de 3, est attendue à 12 mois ; la RMM n'étant évoquée qu'au-delà de 12 mois de traitement. De plus, l'apparition, à n'importe quel moment, de toute nouvelle mutation est considérée comme un échec du traitement de seconde ligne.

B. Selon le groupe GAT-LMC (99)

Dans ses dernières recommandations, le groupe GAT-LMC préconise une surveillance de l'efficacité du traitement, basée, dans la mesure du possible, sur une évaluation hématologique mensuelle et une évaluation moléculaire à 3 mois, à 6 mois puis tous les 6 mois.

Les jalons thérapeutiques à respecter, pour les patients atteints de LMC en phase chronique, sont définis de la manière suivante :

- Rémission ou réponse hématologique complète (RHC), à 3 mois.
- Réponse moléculaire précoce (RMP), à 3 mois/6 mois : taux de *BCR-ABL* < 10 %, soit réduction d'un Log de sa valeur de départ.
- Rémission ou réponse cytogénétique complète (RCyC), à 12 mois, ce qui équivaut à un taux de *BCR-ABL* de 1%, soit une réduction de 2 Logs de celui-ci.
- Rémission RMM à 18 mois : taux de *BCR-ABL* < 0,1 %, soit réduction de 3 Logs de celui-ci.

Tableau XIV : Evaluation de la réponse au traitement de la LMC par l'imatinib selon GAT-LMC 2018 (99)

Moment	Type de réponse		Posologie au moment de l'évaluation		
			400 mg (/j)	600 mg (/j)	800 mg (/j)
3 mois	RH	Optimale** (RHC)	Continuer à 400 mg	Continuer à 600 mg	Continuer à 800 mg
		Non optimale***	↑ à 600 mg Réévaluer à 1 mois : - RHC : continuer à 600 mg - Pas de RHC : switch ITK2	- Pas de RHC ou - Intolérance majeure → Switch ITK2	
	RM*	Optimale** < 10% (RMP)	Continuer à 400 mg	Continuer à 600 mg	Continuer à 800 mg
		Non Optimale*** >10%	↑ à 600 mg	/	/
6 mois	RM	Optimale** < 10% (RMP)	Continuer à 400 mg	Continuer à 600 mg	Continuer à 800 mg
		Non Optimale*** > 10%	↑ à 600 mg	↑ à 800 mg	Switch ITK2
12 mois	RM	Optimale** < 1 %	Continuer à 400 mg	Continuer à 600 mg	Continuer à 800 mg
		Non Optimale*** > 1 %	↑ à 600 mg	↑ à 800 mg	/
18 mois	RM	Optimale** < 0,1 %	Continuer à 400 mg	Continuer à 600 mg	Continuer à 800 mg
		Non Optimale*** > 0,1 %	Switch ITK2	Switch ITK2	Switch ITK2

* RM non indispensable à 3 mois

** Optimale : répondant aux critères fixés

*** Non optimale : ne répondant pas aux critères fixés

RH : réponse hématologique, RHC : Réponse hématologique complète, ITK2 : inhibiteur de tyrosine kinases de seconde génération, RM : réponse moléculaire, RMP : réponse moléculaire précoce, RMM : Réponse moléculaire majeure (voir § 4.2.3.1)

A chaque moment de l'évaluation, deux situations possibles de réponse au traitement ressortent :

- Réponse répondant aux critères fixés que nous qualifierons d'optimale.
- Réponse ne répondant pas aux critères fixés que nous qualifierons de non optimale.

Selon ces recommandations, la réponse hématologique est jugée complète si la rate est non palpable à l'examen clinique et que l'hémogramme et le frottis sanguin sont normaux.

En ce qui concerne le suivi de la réponse moléculaire, les éléments suivants sont à retenir :

- L'évaluation de la réponse moléculaire n'est pas indispensable à 3 mois. Cependant, si elle est effectuée, la réponse optimale correspond à un ratio *BCR-ABL* inférieur à 10 %.
- Elle devient indispensable à 6 mois avec un taux de *BCR-ABL* devant être inférieur à 10 %, même valeur qu'à 3 mois.
- A 12 mois, le taux de *BCR-ABL* visé est de 1 % (99), soit 10 fois supérieur à celui préconisé par l'ELN 2013, au même moment. Cette valeur correspond, cependant, à celle recommandée par l'ELN dans ses publications antérieures (128).
- La RMM est ultimement attendue à 18 mois.

IV.2.4. Arrêt du traitement par imatinib et autres inhibiteurs de tyrosine kinases

Jusqu'à un passé récent, le traitement par ITK, une fois instauré, était destiné à être poursuivi, indéfiniment, tant que les patients étaient maintenus en réponse optimale. Un nouvel objectif a, cependant, fait incursion parmi les objectifs thérapeutiques de la LMC, l'arrêt du traitement.

L'essai prospectif Stop Imatinib 1 (STIM1) a apporté la première preuve de la faisabilité du concept d'arrêt de traitement par imatinib. Chez les patients qui remplissaient les critères d'éligibilité, à savoir une réponse moléculaire profonde de type RM^{4,5} conservée, sur au moins 2 ans, une rémission moléculaire étaient maintenue dans 38 % des cas, après un suivi médian de 77 mois post-arrêt de l'imatinib.

D'autres études ont suivi et ont montré des résultats similaires, voire meilleurs que ceux obtenus dans STIM1, avec une persistance de réponse moléculaire indétectable, sans traitement (TFR ou Treatment Free Survival), pouvant atteindre 61 et même 64 % de cas, à 12 mois d'arrêt (versus 41 % dans STIM1, au même moment). Les critères d'arrêt sont moins stricts (RM⁴) et la reprise du traitement se fait seulement en cas de perte de la RMM) (53,130).

Plus de 80 % des rechutes surviennent dans les 6 à 8 mois suivant l'arrêt du traitement, soulignant la nécessité d'un suivi moléculaire fréquent au cours des premiers mois d'arrêt. Fait rassurant, environ 90 à 95 % des patients, ayant perdu leur rémission moléculaire, retrouvent leur niveau de réponse moléculaire initial après réintroduction du traitement et la perte de RMM survient, rarement, au-delà d'une année d'arrêt. Le même ITK est habituellement prescrit, à moins que les effets secondaires antérieurs indiquent la nécessité d'un changement.

Les études concernant l'arrêt du nilotinib et du dasatinib, ont montré des résultats similaires à ceux obtenus avec l'imatinib, avec un délai de réobtention de la RMM un peu plus court, 2 au lieu de 3 mois, avec l'imatinib (53,130).

Un syndrome de sevrage à l'arrêt des ITK, se manifestant par des douleurs musculo-squelettiques, est observé chez certains patients (53).

IV.3. Apport de l'imatinib dans le traitement de la LMC

Comme déjà cité, l'imatinib a bouleversé la prise en charge de la LMC. Avec d'emblée des résultats thérapeutiques remarquables, lors des premières administrations aux patients atteints de cette hémopathie, l'imatinib s'est, en plus, distingué par sa faible toxicité.

Autre élément clé de son succès, son profil pharmacocinétique, compatible avec une administration orale uni-quotidienne.

IV.3.1. Au cours des étapes de développement

IV.3.1.1. Phases 1 et 2

Les essais cliniques de phase 1 et 2, qui ont ciblé des patients résistants à l'interféron, ont permis de tester la tolérance à l'imatinib, de déterminer ses propriétés pharmacocinétiques et de rechercher les signes préliminaires d'efficacité.

Les données pharmacocinétiques ont montré que les concentrations prévues pour être efficaces, lors des études précliniques, correspondent bien à la réponse clinique (83).

Les effets secondaires étaient minimes et aucune toxicité, limitant la dose, n'a été enregistrée. Même à la dose maximale de 1000 mg/jour, aucun effet secondaire grave n'a été rapporté (91).

Lors des essais de phase 1, les effets recherchés étaient significatifs aux doses supérieures ou égales à 300 mg/jour. Alors que ces études avaient pour but d'établir la dose efficace et d'analyser la toxicité de l'imatinib, une réponse hématologique complète et durable a été obtenue, au bout de 4 semaines de traitement, chez la quasi-totalité des patients traités qui, faut-il le rappeler, étaient résistants à l'INF ; fait inédit, des rémissions cytogénétiques ont été observées, pour la première fois, avec un traitement oral (20,91).

Lors d'essais de phase 2, la fréquence des réponses cytogénétiques majeures et même complètes ainsi que la rapidité d'obtention de ces réponses, ont été soulignées par les investigateurs : 34 % de RCyC, à 3 mois, contre des valeurs inférieures à 5 % avec l'IFN- α et 60% de RCyC, à 9 mois. Les essais de phase 2 ont, donc, d'une part, confirmé les premiers résultats et, d'autre part, permis de recommander la dose de 600 mg pour traiter les patients en phase avancée. La mise sur le marché de l'imatinib leur a fait suite (20,91).

IV.3.1.2. Phase 3

L'étude de phase 3 « IRIS » (International Randomized Study of Interferon and STI471), considérée comme étude pivot, a démontré l'efficacité supérieure de l'imatinib par rapport au traitement de référence associant l'interféron- α à la cytarabine, chez les patients de novo (49,92,25).

Au cours de cet essai, plus de 60 % des patients, initialement inclus dans le bras (IFN- α + cytarabine), ont quitté ce bras et poursuivi l'essai avec l'imatinib. Les taux estimés, à 12 mois de RCyC, RCyM et RHC, étaient, respectivement, de 69 %, 85 % et 96 %. Les taux de RCyC obtenus avec l'imatinib, ont évolué dans le temps pour dépasser les 76 %, à 18 mois, contre 14,5 % avec l'association (IFN- α + cytarabine) au même moment, soit une réponse 5 fois plus efficace pour l'imatinib ; ces taux de RCyC ont atteint les 87 %, à 5 ans (19).

L'étude IRIS a joué un rôle dans le suivi de la réponse au traitement puisqu'elle a introduit l'utilisation systématique de la biologie moléculaire pour détecter et quantifier le gène *BCR-ABL*, en plus de l'analyse cytogénétique classique. Là encore, la nette supériorité de l'imatinib sur l'association (IFN- α + cytarabine), a été démontrée avec des taux de RMM de 54 % versus 24 %, à 12 mois et de 80 %, à 4 ans (91,112).

De très faibles taux de progression vers les phases accélérée et blastique, jamais observés avec les traitements classiques, ont été enregistrés avec l'imatinib, même si son efficacité est moins importante en phase avancée, avec un effet seulement transitoire, chez les patients en phase blastique (20,25,112).

Le gain en terme de survie était remarquable, avec un taux de survie de 93 %, à 8 ans versus 44 %, à 5 ans pour l'hydroxyurée ou 70 %, à 10 ans pour la greffe de CSH ou encore de 59 à 71 %, à 5 ans, selon la dose, pour l'association (IFN- α + cytarabine) (21,110,131). L'étude « IRIS » a, également, démontré la supériorité de l'imatinib, en termes de tolérance et de qualité de vie. L'imatinib devient, alors, le traitement de référence de la LMC et un modèle de thérapie ciblée, dans le domaine de la cancérologie (25,49).

IV.3.2. Autres apports de l'imatinib

Les études relatives à l'imatinib se sont poursuivies. L'imatinib a été étudié sur tous les continents, de l'Asie de l'Est à l'Amérique, en passant par le Moyen-Orient, l'Afrique, et l'Europe.

Il faut souligner que l'imatinib a été le premier ITK administré per os et que les spécialités disponibles sur le marché, permettent l'administration d'un seul comprimé ou gélule, à chaque prise, à la dose standard. Son introduction a, indéniablement, contribué au développement de la prise en charge ambulatoire des patients atteints de cancer, en général et de LMC, en particulier.

Par ailleurs, l'imatinib ayant contraint la communauté scientifique à revenir à la biologie fondamentale, la mise en évidence des mutations *BCR-ABL*, impliquées dans les phénomènes de résistance aux ITK, lui est donc due.

De plus, l'imatinib a ouvert la voie aux autres ITK, notamment aux inhibiteurs de BCR-ABL de générations supérieures. L'introduction de nouvelles générations d'ITK n'a, cependant, pas supplanté l'imatinib dans le traitement de la LMC.

En effet, toutes les études randomisées, comparant l'imatinib 400 mg / jour avec : des ITK2, l'imatinib en escalade de la dose ou l'imatinib combiné à l'IFN- α ou à la cytarabine à faible dose, ne sont pas parvenues à démontrer l'amélioration de la survie globale de ces molécules ou associations par rapport à l'imatinib seul à 400 mg. Bien que des réponses moléculaires plus profondes se soient produites, plus rapidement, avec les ITK2 en première ligne, qui contournent certaines mutations, sources de résistance, cela ne s'est pas traduit par une meilleure survie globale qu'avec l'imatinib (53,130).

Une diminution de la mortalité liée à la LMC est, donc, observée mais, paradoxalement, sans amélioration de la survie globale. En effet, un excès de décès, non liés à la LMC, dans les bras ITK2, ont été constatés avec le nilotinib et le dasatinib, et ce malgré le fait que l'âge médian des populations sélectionnées pour ces essais, semble être de 10 à 15 ans inférieur à celui de la survenue de la LMC (92,132).

Un risque de complications vasculaires sévères a été décrit avec le nilotinib alors que le dasatinib présente la particularité d'entraîner des épanchements pleuraux et de rares cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Pour le bosutinib, les résultats de l'étude randomisée versus imatinib, ont été impactés par la toxicité digestive initiale du bosutinib. L'essai comparant le ponatinib à l'imatinib, a été, précocement, interrompu en raison de complications vasculaires observées avec le ponatinib, à la dose utilisée (132).

Malgré certains avantages, les autres ITK ne suffisent donc pas à disqualifier l'imatinib du traitement de première ligne de la LMC.

Par ailleurs, il faut rappeler que le rapport coût-efficacité constitue un enjeu important dans le choix de l'ITK de première intention. Partant du constat que 80% des patients n'atteindront jamais le stade de « rémission sans traitement », après l'arrêt du traitement par ITK (53) et que l'imatinib est l'ITK le moins cher, la balance continue de peser en sa faveur, comme traitement de première ligne.

Les prix des ITK sont, effectivement, estimés, en France, à 900 €/mois pour le Glivec® pour lequel le prix a rejoint celui du générique en 2018 et 2 000 à 6 000 €/mois pour les autres ITK (130). En Algérie, pour les 3 molécules existantes, à savoir l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib, le coût du traitement mensuel de la LMC, à la posologie standard, de chaque médicament revient, respectivement, à environ 13 000, 385 000 et 450 000 DZD (133). Le traitement par imatinib revient, ainsi, 30 fois moins cher que celui par nilotinib et 35 fois moins cher que celui par dasatinib. Il faut rappeler, qu'en Algérie, sont disponibles, les génériques de l'imatinib et les princeps des ITK2.

Plusieurs études ont procédé à l'analyse du rapport coût-efficacité des traitements de première ligne dans diverses stratégies thérapeutiques, y compris des stratégies visant à augmenter le taux de réponses moléculaires profondes soutenues, afin d'augmenter, potentiellement, le taux de rémission, après arrêt du traitement ; elles ont conclu que le générique de l'imatinib est la stratégie de traitement initial de la LMC, en phase chronique. D'autant plus que plusieurs études ont fourni des preuves de l'efficacité et de l'innocuité des génériques d'imatinib, la dernière en date étant celle réalisée par une équipe chinoise (53).

Aujourd'hui, l'imatinib garde toute sa place comme traitement de première ligne de la LMC, d'autant plus que le suivi thérapeutique pharmacologique de cette molécule, qui a fait du chemin, aidera, certainement, à améliorer son efficacité et sa tolérance, et ce à un coût très raisonnable par rapport aux prix des ITK de générations ultérieures.

Chapitre V

Suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique

A l'ère de la médecine personnalisée, où le patient devrait, non seulement, être traité avec le bon médicament, mais, également, à la bonne dose, le rôle pivot du suivi thérapeutique pharmacologique paraît indiscutable mais insuffisamment mis en avant, notamment, dans le domaine de la cancérologie.

La mise en évidence du rôle de la concentration résiduelle d'imatinib comme marqueur prédictif de la réponse moléculaire majeure, chez les patients traités pour une LMC, a, en effet, servi de paradigme quant à l'importance du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) pour les thérapies ciblées (7).

Aux posologies standards d'imatinib, actuellement prescrites, autour de 30 % des patients sont sous-dosés, ce qui implique un risque de moindre efficacité, voire d'échec thérapeutique, alors qu'autour de 15 % des patients sont surdosés, pouvant causer des toxicités évitables. Ceci donne une idée de la proportion importante de patients traités, se situant en dehors de l'intervalle thérapeutique. Compte tenu de l'incidence importante que la concentration en imatinib peut avoir sur son efficacité thérapeutique et sa tolérance, les besoins sont, aujourd'hui, exprimés quant à la mise en œuvre systématique du STP de l'imatinib en pratique courante ; avec pour objectif d'optimiser les résultats thérapeutiques et de prévenir les effets secondaires évitables. Dans un futur proche, la tendance sera, sans doute, orientée vers la mise en place de systèmes de point de soins pour le STP de l'imatinib (102,134).

Ce volet reste malheureusement insuffisamment développé en Algérie et sa promotion devrait constituer un défi pour le pharmacologue.

V.1. Définitions

Le suivi thérapeutique ou Therapeutic Drug Monitoring (TDM) pour les Anglo-Saxons, est défini comme une spécialité clinique multidisciplinaire dont l'objectif est d'améliorer les soins aux patients en ajustant, de manière individuelle, la dose des médicaments pour lesquels l'expérience ou les études cliniques ont montré que cette pratique améliorerait le devenir, soit chez tous les patients, soit dans des populations particulières.

Il peut être fondé, a priori, sur des informations pharmacogénétiques, démographiques ou cliniques et/ou sur la mesure, a posteriori, des concentrations sanguines des médicaments (suivi pharmacocinétique) ou de marqueurs biologiques (suivi pharmacodynamique) (13,135).

Le terme anglais monitoring provient du latin *monere* qui signifie «avertir», «rappeler», «souffler», «suggérer une façon d'agir» ou encore «présager» (136).

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est défini, par la société française de pharmacologie, comme une spécialité clinico-biologique ayant pour but d'améliorer la prise en charge des patients, en ajustant, individuellement, les doses de certains médicaments sur la base des concentrations plasmatiques ou sériques des principes actifs et, éventuellement, de leurs métabolites (13).

L'adjectif « pharmacologique » a été introduit dans l'expression « suivi thérapeutique » pour mettre l'accent sur l'activité de dosage des médicaments, développée par le groupe de travail de la société française de pharmacologie (13).

En pratique courante, l'expression « Therapeutic Drug Monitoring » ou « TDM » est utilisée de manière interchangeable avec celle « Suivi Thérapeutique Pharmacologique » ou « STP » pour désigner le suivi pharmacocinétique.

Le STP consiste donc en un suivi pharmacocinétique, fondé sur la mesure, a posteriori, des concentrations sanguines des médicaments et l'interprétation des résultats de ces dosages, en vue d'individualiser leurs posologies.

Les 3 principales étapes du STP sont les suivantes :

- ✓ Mesure des concentrations plasmatiques d'un médicament.
- ✓ Interprétation des valeurs obtenues.
- ✓ Proposition d'ajustement ou d'individualisation de posologie ou maintien de la posologie initiale.

Le dosage de principes actifs dans d'autres matrices que le sang, dans le but d'en individualiser les posologies, est, également, inclus dans le STP.

V.2. Objectifs du suivi thérapeutique pharmacologique

Les 2 principaux objectifs du STP sont (137) :

- Diminution des taux d'échec thérapeutique lié à une mauvaise observance ou à une dose insuffisante de médicament.
- Diminution de la fréquence des effets indésirables et/ou toxiques liés à une dose excessive de médicament.

Il s'agit, généralement, de viser une zone thérapeutique ou fourchette thérapeutique définie comme la zone de concentrations pour laquelle le plus grand nombre de malades est traité efficacement et présente le minimum d'effets indésirables.

La limite inférieure correspond à la concentration plasmatique minimale en dessous de laquelle le médicament est inactif tandis que la limite supérieure est représentée par la concentration plasmatique maximale au-delà de laquelle apparaissent les effets toxiques.

Plus récemment, le concept de concentration cible a été proposé en remplacement de celui de zone thérapeutique. Il s'agit d'une valeur unique de concentration plasmatique de laquelle il faut se rapprocher au mieux, en fonction des effets.

La connaissance de la zone thérapeutique ou de la concentration cible est, donc, un pré-requis pour le STP des médicaments.

V.3. Médicaments concernés par le STP

Classiquement, les critères qui identifient un médicament comme candidat au STP relèvent de ses caractéristiques pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, analytiques ou cliniques.

V.3.1. Caractéristiques pharmacocinétiques

- ✓ Connaissance adéquate de la pharmacocinétique du médicament candidat (136).
- ✓ Profil pharmacocinétique présentant une importante variabilité inter-individuelle (39,102,136). Autrement dit, grande variabilité interindividuelle de la relation dose-concentration (5,137).
- ✓ Variabilité pharmacocinétique intra-individuelle faible ou prévisible. Il s'agit là de la relation dose-concentration au cours du temps, chez un même individu (5,39,136,137).

La variabilité pharmacocinétique inter-individuelle doit donc être plus importante que celle intra-individuelle (5).

V.3.2. Caractéristiques pharmacodynamiques

- ✓ Connaissance adéquate de la pharmacodynamie du médicament candidat (136).
- ✓ Relation concentration-effets pharmacologiques consistante, stable et réversible, mais, également, meilleure que la relation dose-effets. Donc, faible variabilité pharmacodynamique et forte variabilité pharmacocinétique. Les effets pharmacologiques englobent l'efficacité thérapeutique et la toxicité (5,39,102,136-138).
- ✓ Effets pharmacologiques reproductibles sur une période de temps étendue (136).
- ✓ Marge thérapeutique étroite et même plus étroite que l'amplitude de la variabilité pharmacocinétique et non expliquée par des facteurs identifiés (39,102,136-139).

V.3.3. Caractéristiques analytiques

- ✓ Disponibilité d'une méthode de dosage adéquate (performante, sensible, rapide, fiable et abordable) (39,102,136).

V.3.4. Caractéristiques cliniques

- ✓ Durée de traitement suffisamment longue (39,102,136).
- ✓ Absence de paramètres cliniques ou biologiques directs servant de marqueurs, facilement mesurables, pour le suivi du traitement. Cependant, même si de bons marqueurs de l'évolution tumorale ou de la tolérance au traitement existent, le STP peut constituer une mesure d'exposition précoce, applicable, rapidement, après l'introduction ou le changement de posologie de certains médicaments parmi lesquels les ITK, sans pour autant se substituer à ces marqueurs (39,102,136).
- ✓ Intervalle thérapeutique ou concentration cible cliniquement validés (136).
- ✓ Démonstration clinique de l'utilité et de la faisabilité d'une stratégie de STP sur la base d'essais contrôlés (39,102,136).

V.4. Suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib

V.4.1. Suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib de 2007 à nos jours

En Europe, le programme EUTOS for CML (European Treatment and Outcome Study) a été lancé en 2007, avec pour objectif d'améliorer la compréhension et la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique (LMC), chez les patients traités par l'imatinib.

Dans le cadre de ce programme, fruit d'une collaboration entre le réseau European Leukemia-Net (ELN) et le laboratoire Novartis, un sous-projet « pharmacological monitoring » a été lancé dans le but de généraliser le dosage plasmatique de l'imatinib, à l'échelle européenne et construire une base de données afin de déterminer le seuil thérapeutique et le seuil de toxicité de l'imatinib.

En 2010 et en Europe seulement, pas moins de 47 laboratoires avaient déjà été lancés pour le dosage des taux plasmatiques d'imatinib dans le cadre de ce projet. Un programme similaire a été lancé aux Etats-Unis (67,140-142).

Plusieurs études observationnelles ont été réalisées suite à cette initiative, la majorité concluant à un intérêt prédictif du STP de l'imatinib. Des seuils d'efficacité ont été suggérés mais aucune stratégie d'adaptation formelle de STP n'avait alors été proposée ou validée (39).

En 2010, le suivi thérapeutique pharmacologique des ITK, qui était déjà pratiqué dans plusieurs laboratoires à travers le monde, a été classé comme « recommandé » et « éventuellement utile » selon la définition du groupe STP de la Société Française de Pharmacologie (4).

Ainsi, les avis de nombreux auteurs se sont rejoints sur le fait que l'imatinib représente un bon candidat STP et à l'optimisation posologique et, par suite, sur la pertinence du suivi des concentrations plasmatiques résiduelles en imatinib. (4,5,143).

Le STP de l'imatinib a été recommandé chez les patients atteints de LMC, au moins dans certains contextes cliniques : précocement chez tous les patients ayant atteint le plateau thérapeutique, échec du traitement ou situation d'alerte, suspicion de non observance ou d'interactions médicamenteuses, suspicion d'effets indésirables liés à l'imatinib, changement de posologie, populations à risques telles que les enfants et toutes circonstances particulières pouvant modifier l'exposition à l'imatinib, Le STP était alors, le plus souvent, utilisé au cas par cas (4,-6,67,68,143-147).

Novartis a depuis, cessé de promouvoir le STP de l'imatinib, sur injonction de la FDA. Cela n'a pas empêché les chercheurs de mener des études relatives au STP de l'imatinib, dont l'utilité a été confirmée, même en routine, systématisant le recours au STP de l'imatinib. Des auteurs ont même appelé les autorités sanitaires à exiger des laboratoires pharmaceutiques la tenue d'essais cliniques de phase 4, relatifs au STP des anticancéreux, en général et des thérapies ciblées, en particulier (39,76,138,148).

Une réflexion a été menée, de façon fort intéressante, concernant les motivations du laboratoire Novartis quant au soutien du STP de l'imatinib. L'auteur souligne le fait qu'en plus de vouloir améliorer le SMR (Service Médical Rendu) de son princeps à base d'imatinib, ce laboratoire avait tout intérêt à encourager le STP qui permettait de déceler les patients recevant des doses insuffisantes afin d'augmenter, chez eux, les posologies d'imatinib. Ces patients étaient ainsi maintenus, le plus longtemps possible, sous imatinib plutôt que d'être switchés vers le dasatinib, seule alternative à cette époque, le dasatinib, appartenant à un laboratoire concurrent (39).

La commercialisation du nilotinib, par Novartis, a, rapidement, suivi. A partir de là, le laboratoire suisse n'avait plus d'intérêt à prolonger l'efficacité de l'imatinib via le STP, d'autant plus que des génériques indiens étaient déjà sur le marché, dans certains pays et à des prix bien plus attractifs que ceux du Glivec®.

La tendance actuelle est à la mise en œuvre systématique du STP de l'imatinib dans les protocoles cliniques afin de maximiser les avantages pour les patients (134).

Un outil bayésien d'adaptation posologique, permettant d'individualiser les posologies d'imatinib, était, récemment, en développement, au CHU de Lausanne (149).

Le STP de l'imatinib est, aujourd'hui, largement pratiqué à travers le monde, de plus en plus en routine, mais il semble qu'aucun laboratoire ne le propose en Algérie.

V.4.2. Justification du suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib

V.4.2.1. Résistance à l'imatinib

Malgré l'excellente efficacité de l'imatinib, des réponses sous-optimales et des échecs thérapeutiques ont été observés chez certains patients, aux posologies standards recommandées. La variabilité des concentrations plasmatiques d'imatinib peut, en partie, expliquer ces résistances. (4,6,60,63,67,80,102,143,144).

Il existe deux types de résistance à l'imatinib : les résistances primaires, d'une part, observées d'emblée, avec absence de réponses optimales telles que définies dans le chapitre 4 (§ 4.2.3.2) et les résistances secondaires, d'autre part, au cours desquelles les patients échappent au traitement après avoir obtenu une réponse initiale (150).

Par ailleurs, selon les mécanismes de résistance (figure 19), il est possible de distinguer les résistances qui sont liées à la cellule leucémique et celles qui ne le sont pas.

A. Résistances liées à la cellule leucémique

Elles peuvent être qualifiées de résistances pharmacodynamiques. Deux cas de figure peuvent se présenter : résistances BCR-ABL dépendantes ou indépendantes.

A1. Résistances BCR-ABL dépendantes

Ces résistances dépendent de la cible oncogénique. Il peut s'agir de :

- Mutations au niveau du domaine kinase de la protéine BCR-ABL : constituent le mécanisme de résistance secondaire à l'imatinib le plus fréquent. Plus de 100 mutations ont été décrites, principalement, au niveau de la boucle P, de la boucle A, de la boucle C ou du site de liaison aux ITK. La mutation T315I est la plus redoutée car elle pose un problème thérapeutique majeur : résistance à l'imatinib et aux ITK2 (61,150,151). Il s'agit de mutations qualitatives de la cible (78).
- Surexpression de l'oncoprotéine BCR-ABL suite à la duplication du chromosome Philadelphie ou à l'amplification du gène *BCR-ABL* ; elle reste, cependant, exceptionnelle, in vitro. Il s'agit d'une modification quantitative de la cible (61,78,112,150,151).

A2. Résistances BCR-ABL indépendantes

Il peut s'agir de la mise en jeu d'autres voies de signalisation telles que l'implication d'autres kinases ou d'altérations de la stabilité génomique avec acquisition de nouvelles anomalies cytogénétiques au sein de la population clonale Ph+. Ainsi, le blocage d'une voie donnée peut, tout de même, se solder par la transmission du message par l'emprunt d'un chemin détourné (36,78,151).

B. Résistances non liées à la cellule leucémique

B1. Défaut d'observance

La première étiologie à évoquer devant un échec au traitement est un problème d'observance. Longtemps sous-estimé, le défaut d'observance qui impacte la pharmacocinétique de l'imatinib, a, finalement, été identifié comme l'un des principaux facteurs de résistance.

Il faut savoir que 3 oublis de prise de traitement par mois, suffisent à compromettre la réponse. Or, il y a un risque de banalisation et de sous-estimation de la gravité de la maladie et de l'importance du traitement, en raison de la nature ambulatoire et per os de ce traitement. Il semble d'ailleurs que l'adhésion au traitement par imatinib, décline après 4 mois de thérapie (5,60,124,151).

B2. Résistances pharmacocinétiques

Cette voie de résistance a été mise en évidence plus récemment que celles liées à la cellule leucémique et reste assez ignorée.

La pharmacocinétique de l'imatinib est caractérisée par une grande variabilité interindividuelle (4-7,60,61,67,68,145).

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans la diminution des concentrations plasmatiques d'imatinib et de ses concentrations intra-cellulaires : intervention des pompes d'efflux et d'influx, du CYP450, de l'albumine et de l' α 1-glycoprotéine acide.

B2.a. Pompes d'efflux et d'influx

Décrites au chapitre 3 (§ 3.2), les pompes d'efflux ABCB2 (PGP) et ABCG2 (MXR) ainsi que la pompe d'influx h-OCT1 retrouvées, entre autres, à la surface des cellules leucémiques et des cellules intestinales, peuvent influencer la résorption de l'imatinib, au niveau du tractus digestif et son excrétion biliaire et rénale. Elles peuvent, également, influencer sa concentration à l'intérieur de la cellule leucémique et donc son accessibilité à sa cible, modifiant, ainsi, ses concentrations circulantes et sa disponibilité au niveau de la cellule leucémique, le plus souvent, dans le sens de la diminution.

Les polymorphismes génétiques de ces transporteurs et les interactions médicamenteuses les impliquant, peuvent modifier la pharmacocinétique de l'imatinib.

B2.b. Cytochrome P450

Comme évoqué au chapitre 3 (§ 3.2.3.1 et § 3.6.1), l'imatinib est un substrat du CYP450, principalement de l'isoforme CYP3A4 ; une variation de l'exposition à ce médicament peut être due à l'importante variabilité inter-individuelle de l'activité de cette isoforme, d'une part et aux interactions médicamenteuses, d'autre part. A titre d'exemple, les inducteurs du CYP3A4 peuvent entraîner une baisse de la concentration plasmatique de l'imatinib, augmentant le risque d'échec thérapeutique.

La variabilité inter-individuelle de l'activité du CYP3A4 peut être imputée à un polymorphisme génétique.

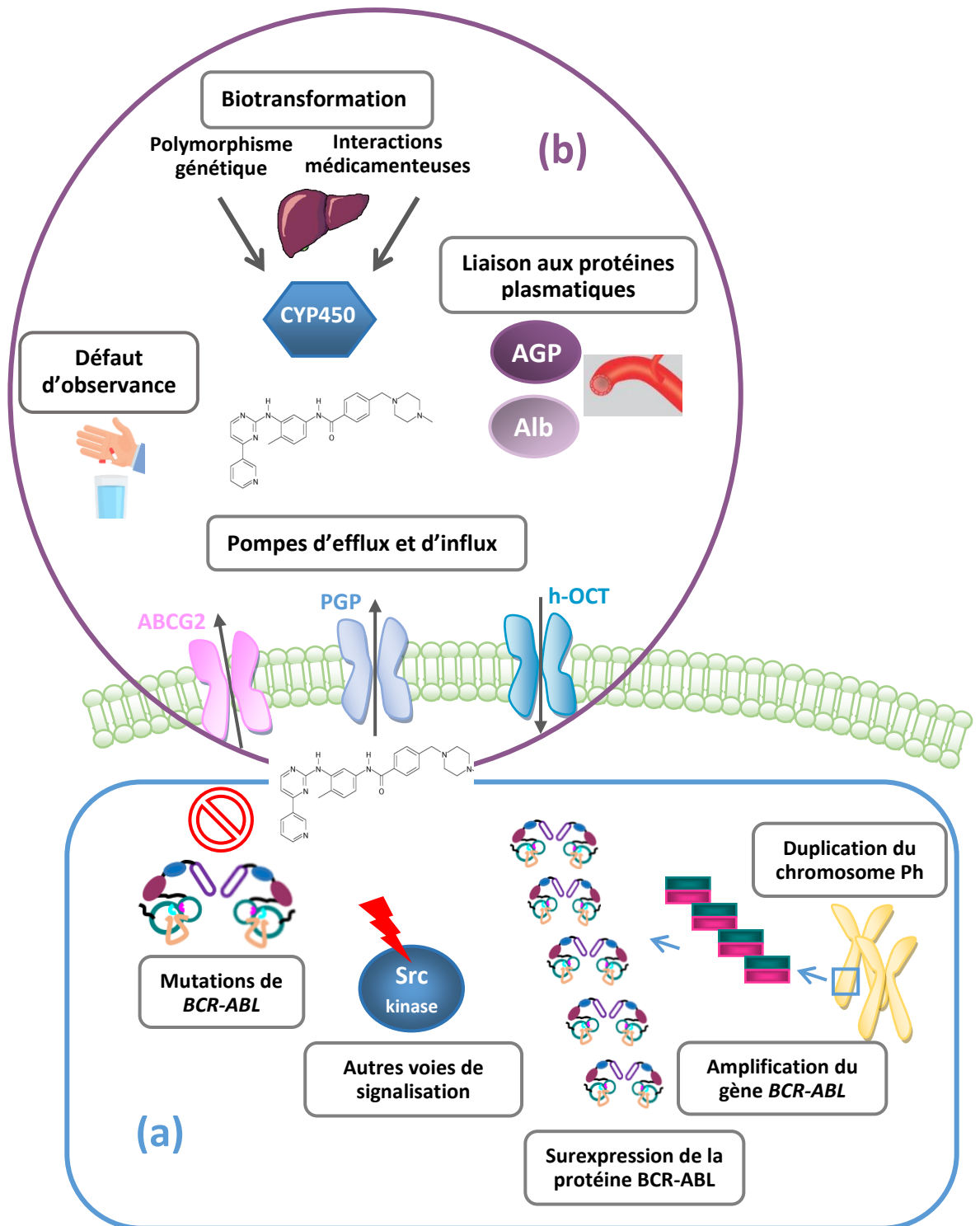


Figure 19 : Représentation schématique des principaux mécanismes de résistance à l'imatinib (Original)

(a) Mécanismes de résistance pharmacodynamique

(b) Mécanismes de résistance pharmacocinétique

Alb : Albumine

B2.c. Albumine et α 1-glycoprotéine acide (AGP)

L'influence potentielle de l'AGP et de l'albumine sur la pharmacocinétique de l'imatinib, notamment sur la diminution des concentrations intra-cellulaires d'imatinib, ont, également, été évoquées au § 3.2.2 du chapitre 3.

L'augmentation des taux circulants d'alpha1-glycoprotéine acide pourrait être à l'origine du risque de surexposition, parfois évoqué chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (chapitre 3 § 3.2.3.2).

Ces résistances liées à une variabilité pharmacocinétique de l'imatinib, imposent de mettre en avant le suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib.

V.4.2.2. Existence d'un paramètre pharmacocinétique adéquat pour le STP de l'imatinib

Divers paramètres pharmacocinétiques peuvent être utilisés pour évaluer l'exposition à un médicament (Aire sous la courbe ou AUC, concentration plasmatique résiduelle ou C_{min} , concentration plasmatique au pic ou C_{max}).

La concentration plasmatique résiduelle (C_{min}) est plus facile à obtenir que l'AUC et moins soumise à variation, dans le temps, que la C_{max} ; elle est, fréquemment, utilisée comme paramètre pour le suivi thérapeutique (68,145).

La majorité des études, portant sur le STP de l'imatinib, utilisent la concentration résiduelle de celui-ci, qui semble être le paramètre le plus prédictif de son efficacité (39). C_{min} correspond à des temps de prélèvement de 24 ± 3 heures, lorsque l'imatinib est administré en une prise quotidienne ou de 12 ± 3 heures, lorsque l'imatinib est administré en deux prises journalières. Il s'agit, donc, de prélèvements effectués à la vallée, juste avant la prise suivante. Un algorithme a été développé, permettant, en pratique, d'élargir l'intervalle des temps de prélèvements à 24 ± 6 heures ou à 12 ± 6 heures, selon le cas (152).

Il faut noter que la majorité des études portent sur la quantification de la concentration plasmatique totale de l'imatinib.

Certaines équipes, moins nombreuses, se sont intéressées à la quantification de la concentration plasmatique de la forme libre - pharmacologiquement active - d'imatinib. L'attention a été, également, portée à la concentration plasmatique totale ou celle de la forme libre de norimatinib - métabolite actif de l'imatinib - ; comme à la concentration intra-cellulaire d'imatinib (134,153).

Ces dosages, en complément de la quantification classique de l'imatinib plasmatique total, pourraient apporter un plus au STP de l'imatinib. Ils sont, cependant plus rares car ils nécessitent la mise en œuvre d'une méthodologie plus complexe et/ou plus coûteuse, qui ne peut être appliquée en routine.

V.4.2.3. Variabilité des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib et existence d'une relation concentration - effet

Après que cela ait été constaté lors des premiers essais cliniques, des études observationnelles, menées par diverses équipes et sur diverses populations, à travers le monde, ont confirmé l'existence d'une variabilité inter-individuelle de la pharmacocinétique de l'imatinib. Cela se traduit par des concentrations plasmatiques, y compris résiduelles, très différentes d'un patient à l'autre, sous le même schéma posologique. Il a été mis en évidence une relation entre la concentration plasmatique d'imatinib et ses effets, aussi bien pour ce qui est de la réponse au traitement que des effets indésirables. Sur cette base, des seuils de concentration efficace et, moins souvent, des seuils de tolérance ont été suggérés.

A. Etudes occidentales

La première étude ayant clairement mis en avant l'intérêt du STP d'un ITK, a été menée par Picard et al., sur l'imatinib (61).

Cette étude française a rapporté des concentrations résiduelles moyennes d'imatinib de 1058 ± 557 ng/ml après au moins 12 mois de traitement à 400 mg/jour. Les concentrations plasmatiques résiduelles individuelles variaient entre 181 ng/ml et 2947 ng/ml, ce qui confirme la grande variabilité inter-individuelle (6).

Dans cette même étude, une comparaison a été établie entre les concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib des groupes de patients répondeurs et non répondeurs, aussi bien en ce qui concerne l'achèvement de la réponse cytologique complète (RCyC) que l'achèvement de la réponse moléculaire majeure (RMM). Les résultats ont montré des différences significatives entre les concentrations plasmatiques résiduelles moyennes du groupe de patients répondeurs par rapport à celui des non répondeurs, aussi bien pour la RCyC que pour la RMM (groupe avec RCyC : 1123 ± 617 ng/ml - groupe sans RCyC : 694 ± 556 ng/ml et groupe avec RMM : 1452 ± 649 ng/ml - groupe sans RMM : 869 ± 427 ng/ml).

Le seuil de 1002 ng/ml a été suggéré comme concentration plasmatique résiduelle permettant d'achever une réponse cytologique complète et une réponse moléculaire majeure alors que la concentration cible, initialement, décrite pour assurer la mort des cellules *BCR-ABL*, in vitro, était de 493,6 ng/ml.

Par ailleurs, un autre groupe de chercheurs a rapporté des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib, à un mois de traitement, de 979 ± 530 ng/ml, avec des valeurs, significativement, plus élevées dans le groupe de patients ayant achevé une réponse cytogénétique complète par rapport à celui sans RCyC (avec RCyC : 1009 ± 544 ng/ml - sans RCyC : 812 ± 409 ng/ml) (80). Selon les mêmes auteurs, les concentrations plasmatiques résiduelles individuelles d'imatinib variaient entre 153 ng/ml et 3910 ng/ml, ce qui signe une grande variabilité inter-individuelle.

Les auteurs ont suggéré que le maintien de la concentration résiduelle d'imatinib à une valeur égale ou supérieure à **1000 ng/ml** (approximativement, pour la moyenne de la population), pourrait être important pour atteindre les niveaux de réponses cytogénétique et moléculaire requis (RCyC et RMM) ; l'ajustement précoce des posologies d'imatinib, chez les patients présentant des taux plasmatiques bas, une fois le steady-state ou état d'équilibre atteint, pourrait affecter la réponse clinique et l'efficacité du traitement, à long terme.

Une autre étude a montré que les taux de RMM et de RCyC étaient, significativement, plus faibles, chez les patients ayant les plus faibles concentrations résiduelles d'imatinib, au 29^{ème} jour. Les patients, dont la Cmin d'imatinib était supérieure à 1165 ng/ml, avaient atteint la RMM, plus rapidement, et présentaient des taux de RMM et de RCyC plus élevés, à 12 mois. L'étude a fait ressortir un lien entre les concentrations résiduelles d'imatinib et la fréquence de certains événements indésirables, notamment les neutropénies de grade 3 et 4 dont la fréquence était, significativement, plus élevée à des concentrations résiduelles supérieures à 3180 ng/ml (154). A partir de là, la valeur de **3000 ng/ml** a été, couramment, utilisée comme **seuil de toxicité** (134).

Sur la base d'une revue de littérature suivie d'une méta-analyse, une équipe espagnole a montré une différence significative de concentration résiduelle d'imatinib entre les patients ayant achevé une RMM et ceux ne l'ayant pas obtenue. Les auteurs ont confirmé le **seuil d'efficacité de 1000 ng/ml**, préalablement, proposé ; n'ayant pas pu conclure quant à la valeur de la limite supérieure de l'intervalle thérapeutique, ils ont suggéré un **seuil de tolérance de 1500 ng/ml**, estimant que des concentrations supérieures augmentaient la probabilité de toxicité sans pour autant améliorer l'efficacité (138).

B. Etudes asiatiques

Une équipe japonaise a, également, conclu que le maintien de concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib autour de 1000 ng/ml était cliniquement et biologiquement important pour obtenir une réponse optimale chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique (63).

Une étude coréenne a rapporté des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes de 1378 ± 725 ng/ml, chez des patients traités à la dose standard d'imatinib de 400 mg/jour depuis au moins 6 mois,. Les concentrations plasmatiques résiduelles individuelles d'imatinib ont montré une grande variabilité inter-sujets. Elles variaient entre 203 et 4980 ng/ml (144).

Dans cette étude, lorsque les patients ont été répartis en deux groupes en tenant compte du seuil de 1000 ng/l, suggéré par les équipes occidentales (≥ 1000 ng/ml et < 1000 ng/ml), une corrélation a été établie, entre les concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib et les réponses cytogénétique, d'une part et moléculaire précoce, d'autre part.

Une étude jordanienne a comparé les concentrations résiduelles moyennes obtenues, après au moins 12 mois de traitement par imatinib, chez des patients répondeurs et non répondeurs (143).

Un seuil de 2158 ng/ml a été déterminé et suggéré pour la réponse moléculaire.

Les valeurs obtenues, aussi bien au sein du groupe des répondeurs qu'au sein de celui des non répondeurs, de même que le seuil de concentration résiduelle suggéré sont nettement supérieurs à ceux rapportés par les études occidentales.

Une équipe de chercheurs indiens a rapporté, en 2013, chez des patients indiens, atteints de leucémie myéloïde chronique, des concentrations résiduelles d'imatinib supérieures à celles rapportées dans les études occidentales sur des populations caucasiennes. Selon cette étude, les concentrations résiduelles moyennes d'imatinib mesurées, après un mois de traitement par 400 mg/jour d'imatinib, étaient de 2107 ± 1211 ng/ml. En se basant sur la réponse cytogénétique, les concentrations résiduelles moyennes apparaissaient supérieures, dans le groupe de patients répondeurs par rapport à celui des non répondeurs (respectivement, autour de 2100 ng/ml et de 1800 ng/ml) mais la différence n'était pas statistiquement significative (155).

Ces études ont ainsi contribué, d'une part à montrer l'importante variabilité inter-individuelle des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib, et d'autre part, à prouver l'existence d'une corrélation entre ces concentrations et la réponse au traitement.

D'importants coefficients de variation (CV) inter-individuels des C_{\min} d'imatinib sont rapportées dans la littérature : 45 à 50 % (68), 54 % (60,80), entre 40 et 60 % (4), 60 % (73,74), 60 à 80 % (61), 90 % (156), et même > 100 % (7).

Les études visant la variabilité intra-individuelle de l'imatinib sont, quant à elles, peu nombreuses. Deux études françaises ont révélé une faible variabilité intra-individuelle des concentrations résiduelles d'imatinib : 24 % pour l'une et 35 % pour l'autre. La variabilité intra-individuelle ne dépasse, généralement, pas les 30 % (4,5,60,73-75).

Un CV inter-individuel des C_{\min} du norimatinib (métabolite actif de l'imatinib), de 43,6 % a été rapporté (60).

V.4.2.4. Etudes prospectives contrôlées visant à démontrer l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib en routine

Des études observationnelles ont, donc, montré l'existence d'une variabilité pharmacocinétique inter-individuelle pour l'imatinib et ont mis en évidence une corrélation entre l'exposition plasmatique et le résultat clinique, chez les patients atteints de LMC. A l'issue de ces observations, des auteurs, peu nombreux, se sont penchés sur la démonstration de l'intérêt du STP de l'imatinib en routine. A l'ère de la médecine basée sur les preuves (evidence-based medicine), seules des études interventionnelles, prospectives et contrôlées peuvent apporter les meilleurs niveaux de preuve de cet intérêt.

A. Etude suisse : I-COME

Le mérite de la première étude, menée dans ce sens, revient à une équipe suisse. Gotta et al. ont guidé l'essai I-COME (Imatinib Concentration Monitoring Evaluation). Il s'agit d'un essai clinique prospectif, contrôlé, randomisé, multicentrique, comparant les stratégies « STP de routine » versus « STP de secours » ou « de sauvetage ».

Au terme de cette étude, les premiers résultats ne montraient pas de différence significative, en terme de bénéfice clinique, entre les deux bras. Cependant, ces résultats n'étaient pas interprétables. En effet, les auteurs ont relevé que leurs recommandations d'ajustement de posologie n'avaient été suivies - par les prescripteurs - que chez la moitié des patients dans le groupe « STP de routine ».

Une sous-analyse des données, réalisée post hoc et restreinte aux patients ayant, effectivement, bénéficié d'une individualisation de posologie, telle que préconisée, dans ce bras « STP de routine » a montré que le bénéfice clinique était, significativement, meilleur chez ces patients par rapport au bras « STP de secours » ; il est relevé une meilleure atteinte des concentrations cibles et une réduction de 48 % du risque relatif d'évènements défavorables.

Cette étude, bien qu'entravée par l'adhésion insuffisante des prescripteurs, tend à confirmer l'intérêt clinique du STP de routine de l'imatinib et le bénéfice qu'il apporte à l'optimisation du traitement. D'autre part, elle apporte la preuve de la faisabilité de ce type d'essais (39,149,157).

B. Etude française : OPTIM Imatinib

Plus tard, une équipe française a mené un autre essai prospectif, contrôlé et randomisé : OPTIM Imatinib. Les patients inclus étaient atteints de LMC et ont été distribués sur 3 bras. Un bras regroupait les patients ayant présenté des concentrations résiduelles d'imatinib supérieures ou égales à la cible suggérée de 1000 ng/ml. Aucune modification de posologie n'a été appliquée à ces patients.

Les autres patients inclus, chez lesquels des C_{min} étaient inférieures à la valeur cible, ont été randomisés sur 2 bras, l'un bénéficiant d'un ajustement de posologie, l'autre non.

Les résultats ont montré que près de deux tiers des patients étaient sous-exposés et que le STP a, significativement, amélioré la RMM de ceux affectés dans le bras ayant bénéficié d'une augmentation de posologie, avec 76 % de RMM vs 44 %, dans le bras sans ajustement.

Les auteurs rapportent que le STP a amené les RMM du bras concerné aux valeurs observées avec les ITK2 et concluent en faveur du STP de routine et de ses capacités à optimiser les résultats thérapeutiques escomptés. Ils évoquent, également, le volet économique en soulignant l'intérêt du STP pour maintenir l'imatinib en première ligne de traitement de la LMC, notamment avec l'arrivée des génériques sur le marché.

Cette étude a également prouvé la faisabilité de la stratégie d'adaptation de posologie, choisie (158,159).

C. Etude néerlandaise

Plus récemment, une équipe néerlandaise a mené une étude portant sur le STP de 3 ITK parmi lesquels l'imatinib. Les auteurs ont qualifié cette étude de cohorte rétrospective (historique) mais il semble, d'après la méthodologie décrite, qu'il s'agisse plutôt d'une étude de cohorte prospective.

Dans cette étude non randomisée, les patients ont été répartis en 3 groupes selon que les C_{min} étaient adéquates par rapport à l'intervalle thérapeutique préconisé, sub-thérapeutiques ou supra-thérapeutiques.

Les résultats des premiers prélèvements ont montré que, pour près de 60 % des patients traités aux doses standards recommandées, les C_{min} se situaient en dehors de l'intervalle thérapeutique. Les ajustements de doses préconisés suite à ces résultats n'ont pas été appliqués dans plus de la moitié des cas. A la fin de l'étude, plus que 40 % des patients avaient des concentrations hors intervalle thérapeutique.

Une sous-analyse des données, appliquée, uniquement, aux patients ayant, effectivement, bénéficié d'un ajustement de posologie, tel que préconisé, a montré une atteinte des concentrations souhaitées dans 95 % des cas.

Bien que cette étude n'ait inclus qu'un seul patient atteint de LMC - les autres patients étant, majoritairement, suivis pour GIST - il en ressort que le STP de l'imatinib peut représenter un outil possible pour individualiser la dose et augmenter la probabilité de l'efficacité du traitement et de la tolérance dans la pratique quotidienne, sous réserve de l'adhésion des prescripteurs à cette démarche (156).

V.4.2.5. Résumé des éléments en faveur du STP de l'imatinib

Les éléments développés, jusque-là plaident, indéniablement, en faveur du STP de l'imatinib :

- Existence de résistances pharmacocinétiques ;
- Existence d'un facteur d'exposition facile à déterminer : C_{min} ;
- Existence d'une grande variabilité inter-individuelle des concentrations plasmatiques, y compris résiduelles, avec une variabilité intra-individuelle plus faible ;
- Corrélation entre l'exposition plasmatique et les effets pharmacologiques (corrélation PK-PD ou pharmacocinétique-pharmacodynamie) ;
- Existence d'un lien entre les concentrations précoces d'imatinib (à 1 mois) et l'efficacité du traitement à long terme ; ou, du moins, concentration cible cliniquement validée ;
- Intérêt du STP de l'imatinib démontré, avec un niveau de preuve élevé et faisabilité du STP prouvée.

D'autres caractéristiques de l'imatinib viennent renforcer ces arguments :

- ✓ Sa pharmacocinétique, de même que sa pharmacodynamie sont bien connues et étudiées (chapitre 3), avec une pharmacodynamie ciblée et une pharmacocinétique variable.
- ✓ Sa concentration plasmatique est proportionnelle à la posologie administrée (67).
- ✓ La durée de traitement, s'étalant au moins sur quelques années, est, suffisamment, longue pour que les patients puissent tirer un réel avantage d'une individualisation de posologie, le steady-state étant atteint en moins d'une semaine.
- ✓ Comme pour beaucoup d'autres thérapies ciblées orales, les posologies d'imatinib sont proches de la dose maximale tolérée, indiquant que sa marge thérapeutique est étroite (102).
- ✓ Plusieurs méthodes de dosage de l'imatinib plasmatique, pouvant être appliquées au STP de celui-ci, ont été décrites et appliquées (voir § 5.4.3).
- ✓ La RCyC et la RMM constituent des biomarqueurs pouvant prédire, avec précision, la réponse au traitement, au cours de la LMC ; la RCyC est attendue à 6 mois et la RMM à 12 mois, ce qui représente un laps de temps plutôt long ; d'autant plus que leur utilisation, dans la pratique clinique, reste limitée dans notre pays, notamment en raison de leur coût. Nombreux sont les patients qui ne bénéficient pas du tout d'évaluation cytogénétique et qui n'ont droit à une évaluation moléculaire qu'à 12 mois de traitement, le cas échéant.
La détermination des concentrations plasmatiques résiduelles de l'imatinib peut, alors, constituer une mesure d'exposition précoce, applicable, rapidement, après l'introduction ou le changement de posologie, ce qui permet de prédire, plus rapidement, l'évolution clinique, sans pour autant écarter le suivi biologique lorsque les moyens le permettent.
- ✓ L'arrivée des ITK2, en première ligne du traitement de la LMC, aux côtés de l'imatinib et la mise sur le marché des génériques de l'imatinib font que, d'un point de vue pharmaco-économique, l'apport du STP est indiscutable pour maintenir les patients sous le traitement le moins coûteux - 30 à 35 fois moins cher que les ITK2, en Algérie - avec des résultats thérapeutiques égalant ceux des ITK2.

Toutes ces données montrent que l'imatinib est le candidat idéal pour la pratique du STP et l'individualisation de sa posologie en routine. L'administration d'une dose personnalisée paraît, aujourd'hui, bien plus rationnelle que l'application d'une posologie standard.

V.4.3. Etat des connaissances sur le dosage de l'imatinib

Plusieurs méthodes de dosage des médicaments existent. Ces différentes techniques se différencient, notamment, par leur spécificité, leur sensibilité, leur complexité, le délai d'obtention du résultat et leur coût (136). Deux catégories de méthodes ressortent dans le cadre du STP des médicaments : les techniques immuno-chimiques et les techniques physico-chimiques.

- Techniques immuno-chimiques : reposent sur l'utilisation d'un anticorps spécifique de la molécule à doser.
L'automatisation de ces techniques qui sont, généralement, rapides, simples à mettre en œuvre et robustes, a facilité le STP. Leur principal inconvénient réside en l'existence de réactions croisées avec d'autres molécules, ce qui leur confère une moindre spécificité que les méthodes chromatographiques (136,137,139).
- Techniques physico-chimiques : parmi celles-ci, les techniques chromatographiques se sont, particulièrement, développées dans le cadre du STP, au cours de ces dernières décennies. Plus spécifiques que les techniques immuno-chimiques, elles sont, cependant, plus complexes à mettre en œuvre et imposent des contraintes de temps et d'appareillage, ce qui se traduit par un coût d'investissement important. Toutefois, leur coût d'exploitation courante est plus faible que celui des techniques immuno-chimiques (137).

Plusieurs méthodes de dosage de l'imatinib plasmatique, pouvant être appliquées au suivi thérapeutique pharmacologique, ont été décrites. Il s'agit, le plus souvent, de méthodes physico-chimiques ; plus précisément, de méthodes chromatographiques liquides qui, selon les publications, sont couplées soit à une détection UV (Ultra-Violet), soit à une détection par spectrométrie de masse (MS).

La spectrométrie de masse, sur laquelle a reposé la première technique de dosage de l'imatinib plasmatique, décrite en 2002, est considérée comme une méthode de référence, offrant l'avantage d'une meilleure sensibilité et d'une meilleure spécificité par rapport à la détection UV. Elle est, également, plus rapide et nécessite des volumes d'échantillons moindres que la détection UV (68,134,160).

Son utilisation est, cependant, limitée par son coût et par le haut niveau d'expertise qu'elle exige, ne lui permettant pas d'être à la portée de la majorité des laboratoires hospitaliers (68,134,160,161).

La détection UV est simple à mettre en œuvre et est moins coûteuse, donc à la portée de la majorité des laboratoires hospitaliers. De plus, elle fournit la sélectivité et le niveau de sensibilité requis pour l'analyse d'échantillons de patients, dans le cadre d'un suivi thérapeutique pharmacologique (161,162).

Il faut noter que l'utilisation de détecteurs à barrettes de diodes (DAD ou pour Diode Array Detector), dans le cadre de la détection UV, permet d'exclure d'éventuels pics pouvant interférer et, par suite, d'améliorer la spécificité de la méthode (68,162).

Ainsi, les méthodes de dosage utilisant la chromatographie liquide couplée à un DAD, sont suffisamment, spécifiques et sensibles pour le suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib (68).

La chromatographie liquide à haute performance (HPLC), étant la technique la plus utilisée pour le STP de l'imatinib, les principales notions y afférentes sont présentées ci-dessous.

V.4.3.1. Données générales sur l'HPLC-UV

A. Principe

La chromatographie en phase liquide est une technique analytique de référence qui permet de séparer, d'identifier et de quantifier les composés présents dans différentes matrices parmi lesquelles les matrices biologiques. Elle est basée sur la différence de distribution des composés entre deux phases non miscibles : une phase mobile constituée d'un solvant et une phase stationnaire contenue dans une colonne. Les interactions mises en jeu doivent être réversibles et avoir une cinétique rapide. A la sortie de la colonne chromatographique, les composés séparés, sont révélés au moyen d'un détecteur approprié. Les deux détecteurs les plus utilisés de nos jours, sont le spectrophotomètre UV-visible et le spectromètre de masse (139,163).

L'évolution de l'instrumentation a permis aux utilisateurs de disposer de systèmes de pompes pouvant délivrer la phase mobile à haute pression et d'améliorer ainsi la performance de cette méthode d'où l'appellation de chromatographie liquide à haute performance (HPLC : High Performance Liquid Chromatography). L'expression « Haute Pression » est, également, employée.

Le choix des phases stationnaire et mobile est important. Les constituants du mélange ou solutés, qui se déplacent moins vite que la phase mobile, doivent être, inégalement, retenus par la phase stationnaire, lors de la traversée de la colonne et avoir, donc, des vitesses de déplacement différentes, pour être correctement séparés.

A la sortie de la colonne, un détecteur relié à un enregistreur, permet d'obtenir un chromatogramme, au passage de chaque soluté séparé. La surface limitée par ces pics et la prolongation de la ligne de base, permet de déterminer la concentration de chaque soluté dans le mélange injecté. Chaque substance est caractérisée par son temps de rétention qui est le temps au bout duquel elle traverse la colonne pour être détectée. Ce temps de rétention varie en fonction des conditions chromatographiques.

Parmi les différents modes de séparation existants en chromatographie liquide, la chromatographie de partage est la plus utilisée.

B. Composition d'une chaîne HPLC

Une chaîne HPLC est composée des principaux éléments suivants (figure 20) :

- Réservoir(s) de solvants : la phase mobile, selon sa composition et le mode de séparation, peut être répartie dans un ou plusieurs réservoirs.
- Pompe : réglée à un certain débit, elle permet d'injecter la phase mobile, sous pression, dans la colonne. Elle permet de travailler soit en mode isocratique (même proportion des solvants dans la phase mobile tout au long de l'analyse) ou en mode gradient (variation de la composition de la phase mobile dans le temps).
- Injecteur : une vanne, qui peut être soit manuelle, soit motorisée dans le cas des injecteurs automatiques, permet d'injecter un volume précis de l'échantillon au niveau de la tête de la colonne. Un système de boucle d'injection permet d'avoir un volume injecté constant, ce qui est primordial lors d'une analyse quantitative.
- Colonne : joue un rôle prépondérant ; généralement, en acier inoxydable, elle renferme la phase stationnaire. Elle peut être précédée d'une pré-colonne contenant la même phase stationnaire, qui permet de préserver ses performances.
- Détecteur : il s'agit, le plus souvent, d'un détecteur UV-visible qui mesure, à la sortie de la colonne, l'absorption de la lumière par les substances éluées, à une longue d'onde fixée par l'opérateur. La molécule à détecter doit absorber la lumière à cette longueur d'onde mais pas la phase mobile.

L'utilisation de détecteurs à barrettes de diodes (BD ou DAD pour Diode Array Detector), dans le cadre de la détection UV, permet de mesurer l'absorbance simultanément à de nombreuses longueurs d'onde et d'obtenir un spectrochromatogramme en 3 dimensions : absorbance, temps, longueur d'onde.

Ainsi, la connaissance des spectres des composés d'intérêt permet d'exclure d'éventuels pics pouvant interférer avec le dosage, ce qui améliore la spécificité de la méthode.

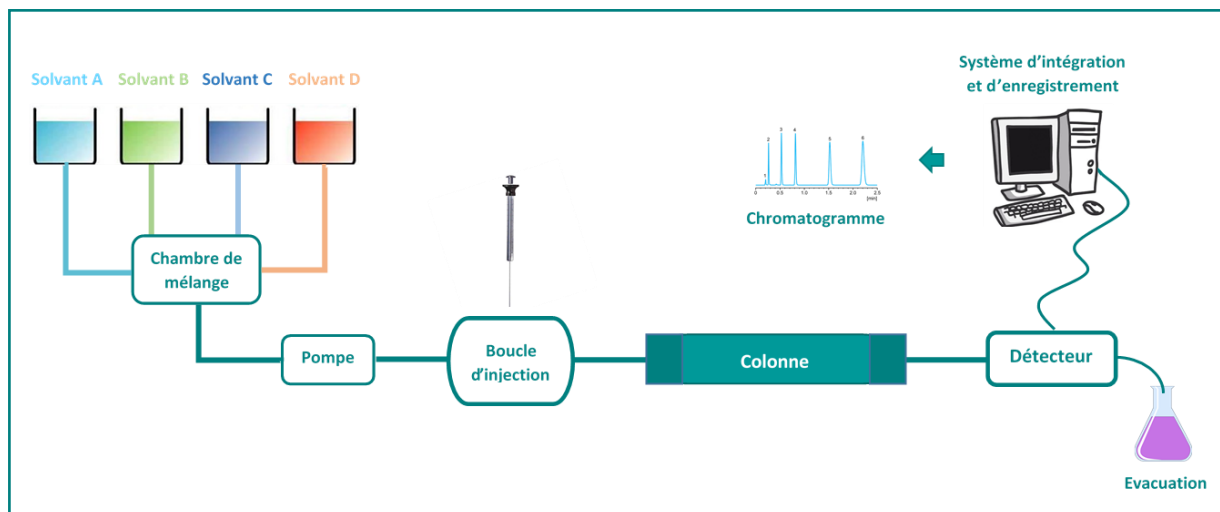


Figure 20 : Schéma simplifié d'une chaîne HPLC

C. Phase stationnaire et phase mobile

C1. Phase stationnaire

En dehors de quelques exceptions, le gel de silice, amorphe, est le matériau de base pour le remplissage des colonnes HPLC : il est utilisé sous forme de microsphères de diamètre régulier, de l'ordre de quelques microns.

En phase normale, le gel silice n'est pas greffé. Fortement polaire, il nécessite d'utiliser un éluant apolaire. Les produits polaires sont alors retenus plus longtemps dans la colonne tandis que ceux apolaires sortent en premier.

En phase inversée, qui représente la quasi-totalité des séparations par HPLC, le gel de silice est greffé par des chaînes linéaires, le plus souvent de 8 ou 18 atomes de carbone (C8 et C18), le rendant hydrophobe. Il s'agit d'une chromatographie de partage à polarité de phase inversée. La phase stationnaire apolaire impose donc l'utilisation d'un éluant polaire tel que l'acétonitrile (ACN) ou le méthanol (MeOH). Ce sont alors les composés polaires qui auront les temps de rétention les plus courts alors que les hydrocarbures seront, fortement, retenus. Dans ce cas, la séparation met en jeu des coefficients de partage et non plus des coefficients d'adsorption car le gel de silice greffé, devient assimilable à un liquide immobilisé.

En pratique :

- ✓ Si la molécule d'intérêt est hydrophile, la phase stationnaire sera hydrophile et la phase mobile hydrophobe. Le partage est en phase normale.
- ✓ Si la molécule d'intérêt est hydrophobe, la phase stationnaire sera hydrophobe et la phase mobile hydrophile. Il s'agit alors d'un partage dit en phase inversée.

C2. Phase mobile

La phase mobile est choisie en fonction de la nature polaire ou non de la phase stationnaire.

Le pouvoir d'élution de la phase mobile dépend du type de chromatographie. S'il s'agit d'un partage en phase normale, les solvants apolaires tels que l'hexane auront un faible pouvoir d'élution tandis que les solvants polaires tels que l'acétonitrile auront un meilleur pouvoir d'élution. Au contraire, en phase inversée, le pouvoir d'élution sera plus important pour les solvants apolaires. Il est possible d'ajuster le pouvoir d'élution de la phase mobile en mélangeant plusieurs solvants.

La composition initiale de la phase mobile peut être maintenue durant toute l'analyse : il s'agit du mode isocratique. Si, au contraire, la composition de la phase mobile change au cours de l'analyse, c'est le mode gradient qui est évoqué.

V.4.3.2. Techniques HPLC-UV développées dans le cadre du suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib

Le tableau XV présente les principales techniques développées par HPLC-UV, destinées à la mesure des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib, chez l'homme.

Les deux études jordanienne (161) et française (166) ont conclu à l'absence de différence significative entre les résultats du dosage des concentrations plasmatiques d'imatinib déterminées par chacune des deux méthodes, HPLC-UV et HPLC-MS.

En cumulant les données de toutes les méthodes citées, les limites de quantification variaient entre 10 et 100 ng/ml, ce qui est tout à fait compatible avec le suivi thérapeutique pharmacologique de cette molécule puisque le seuil des concentrations plasmatiques résiduelles, le plus souvent, recommandé est de 1000 ng/ml.

De plus, les domaines de linéarité obtenus avec chacune de ces méthodes étaient, également, amplement suffisants pour pouvoir pratiquer le suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib. Le domaine, le moins large est de 100 à 4000 ng/ml ; le plus étendu, atteignant la limite supérieure de 25000 ng/ml.

Tableau XV : Principales techniques développées pour la mesure des C_{min} d'imatinib par HPLC-UV chez l'homme

Pays. Date (Référence)	Analyte	Technique	Longueur d'onde (nm)	Etalon interne	Extraction	Phase stationnaire	Phase mobile	Temps de rétention (mn)	Vitesse d'injection (ml/mn)	Linéarité (ng/ml)	LOQ (ng/ml)
Inde. 2004 (164)	Imatinib	HPLC-UV-BD	265	Sans	LLE	C8	TP + ACN	Imatinib : 8,3 Norimatinib : 7,7	1	50-25000	30
Suisse. 2004 (162)	Imatinib	HPLC-UV-BD	261	Clozapine	SPE	C18	A : NH ₄ Ac dans H ₂ O B : NH ₄ Ac dans MeOH	Imatinib : 23 Clozapine : 33	1	100-10000	50
Grande Bretagne. 2010 (165)	*Imatinib *Norimatinib *Nilotinib	HPLC-UV	260	Clozapine	SPE	C6	MeOH + NH ₄ Ac	Imatinib : 5,6 Norimatinib : 3,8 Clozapine : 13,2 Nilotinib : 29,6	1	100-12000	50
Jordanie. 2010 (161)	Imatinib	HPLC-UV (/ LC-MS-MS)	265	Risperidone	LLE	C18	TP + ACN	Imatinib : 3 Risperidone : 2,7	1,5	100-4000	100
France. 2010 (166)	Imatinib	HPLC-UV -BD (/ LC-MS-MS)	265	Sans	LLE	C18	TP + ACN	Imatinib : 8,4	1	80-4000	80
Italie. 2011 (146)	* Imatinib (1) * Dasatinib (2) * Nilotinib (3)	HPLC - UV	267	Si (1) et (2) : Nilotinib Si (3) : Imatinib	SPE	C18	H ₂ O + MeOH + TEA + ACN	Dasatinib : 3,8 Imatinib : 5,4 Nilotinib : 7,9	0,9	5-10000	50
Japon. 2011 (147)	Imatinib	HPLC - UV	265	Dasatinib	SPE	C18	TP + ACN + MeOH	Imatinib : 12,3 Dasatinib : 14,5	0,5	10-5000	10
Nouvelle Zélande. 2011 (167)	Imatinib	HPLC-UV-BD	266	Clozapine (difficile à pH élevé) Norclozapine (préféré) Amoxapine	LLE	C18	TP + ACN	Norimatinib : 2,19 Imatinib : 2,42 Norclozapine : 3,15 Clozapine : 3,75 Amoxapine : 5,04	1	Non précisé	Non précisé

HPLC-UV : Chromatographie Liquide à Haute Performance couplée à un détecteur Ultra-Violet - HPLC-UV-BD : Chromatographie Liquide à Haute Performance couplée à un détecteur à Barrette de Diodes dans l'Ultra-Violet - LC-MS-MS : Liquid Chromatography coupled to tandem Mass - LLE : Liquid-Liquid-Extraction - SPE : Solid Phase Extraction - LOQ : Limit Of Quantification ou limite de quantification - TP : Tampon Phosphate - ACN : Acétonitrile - NH₄Ac : Acétate d'ammonium - MeOH : Méthanol - TEA : TriEthylAmine -

Les domaines de linéarité et la LOQ sont ceux relatifs à l'imatinib.

V.4.3.3. Autres méthodes de dosage de l'imatinib plasmatique (134)

En plus de méthodes de dosage par LC-MS/MS décrites, des méthodes, récemment développées, utilisant des protocoles MS alternatifs, permettent de raccourcir le temps d'analyse et de simplifier la procédure de dosage. Elles restent, cependant, tributaires de la spectrométrie de masse, ce qui exige un équipement coûteux et, par conséquent, ne répondent pas au critère d'une applicabilité plus large.

L'utilisation de l'électrophorèse capillaire comme technique alternative à la chromatographie, a, également, été rapportée, avec les avantages d'un temps d'analyse court et d'une consommation minimale de solvant.

Les méthodes immunologiques, reposant sur l'utilisation d'anticorps spécifiques de l'imatinib, éliminent le besoin d'équipement coûteux et, techniquement, complexe tout en atteignant la sensibilité la plus élevée. Ces techniques ont pu être automatisées mais les coûts d'exploitation courante peuvent rester élevés en raison du prix des réactifs utilisés.

Les recherches les plus récentes mettent l'accent sur le développement de technologies permettant des analyses moins onéreuses et plus « miniaturisées ». Ainsi, la réduction des coûts et la portabilité de l'équipement - qui le rend accessible au point de service - permettront au STP de l'imatinib d'être utilisé en pratique courante. Des méthodes spectroscopiques et électrochimiques sont en développement, à cet esient.

Partie pratique

Présentation de l'étude

L'imatinib représente un bon candidat au Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) et à l'optimisation posologique. La pertinence du suivi des concentrations plasmatiques résiduelles de cette molécule est aujourd'hui reconnue, au moins dans certains contextes cliniques, dans divers pays à travers le monde. La tendance actuelle s'oriente même vers la mise en œuvre systématique du STP de l'imatinib dans les protocoles cliniques afin de maximiser les avantages pour les patients.

Il semble, cependant, qu'aucun laboratoire ne propose le dosage de l'imatinib plasmatique en Algérie.

L'introduction du STP de l'imatinib dans notre pays, impose de disposer d'une méthode de dosage de cette molécule, d'une part, et de connaître son intervalle thérapeutique ou sa concentration cible, d'autre part. Or, la revue bibliographique fait ressortir différents seuils d'efficacité pour l'imatinib. Si les occidentaux sont d'accord sur la valeur de 1000 ng/ml, une équipe asiatique a suggéré un seuil nettement supérieur, de 2158 ng/ml.

Il convient donc, avant de proposer une stratégie d'adaptation de posologie de l'imatinib, de déterminer si son seuil d'efficacité, chez le patient algérien, est identique ou différent de ceux proposés par les équipes étrangères.

Le présent travail consiste en une étude de stratégie diagnostique multicentrique, non interventionnelle, dans le but d'introduire le STP de l'imatinib chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) dans la pratique courante, en Algérie.

Chapitre I

Matériels et méthodes

I.1. Type et population d'étude

I.1.1. Type d'étude et considérations éthiques

Il s'agit d'une étude de stratégie diagnostique multicentrique. Le recueil des données répond à une chronologie prospective.

L'étude est non interventionnelle, sans influence négative sur la prise en charge des patients.

Elle a été approuvée par le comité d'éthique du CHU Béni-Messous (annexe 2).

Un formulaire de consentement écrit et éclairé a été présenté à tous les patients et signé par chacun d'eux (annexe 3).

I.1.2. Population d'étude

L'étude s'est déroulée sur la période allant du 1^{er} avril 2018 au 31 mars 2020.

I.1.2.1. Services de recrutement

Les patients, atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC), en phase chronique, et répondant aux critères d'inclusion définis, ont été recrutés au niveau de 6 services collaborateurs :

- Service d'hématologie de l'EHS CLCC Zabana de Blida (Centre de lutte Contre le Cancer - CAC) : code « B ».
- Service d'hématologie et CTS (Centre de Transfusion Sanguine) du CHU Béni-Messous : code « C ».
- Service d'hématologie du CHU Béni-Messous : code « D ».
- Service d'hématologie du CHU Tizi-Ouzou : code « E ».
- Service de médecine interne de l'EPH Rouiba : code « F ».
- Service d'hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida : code « G ».

Un septième service, celui d'hématologie de l'Hôpital Central de l'Armée, Nekkache Mohamed Seghir, devait être inclus mais, pour des raisons logistiques, les patients de ce service n'ont pas pu être recrutés.

Chaque patient a été identifié par un code unique, incluant une lettre renvoyant au service de recrutement, suivie d'un numéro relatif au service et à l'ordre de recrutement.

I.1.2.2. Critères d'inclusion

- Patients algériens.
- Adultes (âge ≥ 18 ans) des deux sexes ; quelles que soient leur localisation géographique et leur catégorie socio-professionnelle.
- Mise en évidence du chromosome Philadelphie ou de son équivalent moléculaire, au diagnostic.
- Début du traitement continu par imatinib, depuis moins de 12 mois. Les patients ayant fait l'objet d'une évaluation de 12 mois différée, sont aussi acceptés.
- Patients en phase chronique de la maladie.

I.1.2.3. Critères de non inclusion

- Traitement de fond de la LMC, en cours, autre que l'imatinib.
- Maladie ancienne ayant évolué vers la phase accélérée ou blastique.

I.1.2.4. Critères de sortie de l'étude

- Evolution de la pathologie vers la phase accélérée ou vers la phase blastique.
- Introduction d'un nouveau traitement de la LMC (switch vers un inhibiteur de tyrosine kinases de seconde génération ou ITK2).
- Arrêt définitif du traitement par imatinib par le prescripteur.
- Décès du patient.

I.1.2.5. Cas inclus et date d'inclusion

Des cas aussi bien prévalents qu'incidentes ont participé à l'étude.

- ✓ Les cas prévalents sont définis comme étant des patients ayant débuté le traitement par l'imatinib, plus d'un mois avant le début de l'étude.
- ✓ Les cas incidents sont définis comme étant des patients ayant débuté le traitement par l'imatinib, moins d'un mois avant le début de l'étude.

Pour les patients sortis de l'étude, nous avons exploité les données antérieures à la date de survenue de l'évènement ayant mené à la sortie de l'étude.

La date de l'inclusion correspond à :

- ✓ Date de première prise d'imatinib pour les cas incidents.
- ✓ Date de la première consultation à partir du début de l'étude, pour les cas prévalents, même si le premier dosage plasmatique de l'imatinib n'a pas été réalisé à cette date.

I.1.2.6. Taille de l'échantillon

Le calcul de la taille minimale de l'échantillon a été effectué sur la base d'une sensibilité et d'une spécificité à 60 %, et d'une précision à 20 %. Elle a été déterminée selon la formule suivante :

$$n = Z_{\alpha/2}^2 p_0 q_0 / i^2$$

Avec :

n : nombre de répondeurs ou de non répondeurs

$Z_{\alpha/2} = 1,96$, pour un risque α de première espèce de 5%

p_0 : pourcentage de faux négatifs pour le calcul du nombre de répondeurs
pourcentage de faux positifs pour le calcul du nombre de non répondeurs

$q_0 : 1 - p_0$

i : précision

Avec une précision de 20 % :

- Nombre minimal de patients répondeurs : 23.
- Nombre minimal de patients non répondeurs : 23.

Avec une précision de 15 % :

- Nombre minimal de patients répondeurs : 41.
- Nombre minimal de patients non répondeurs : 41.

I.1.2.7. Questionnaire

Le questionnaire ayant servi au recueil des données est constitué de 4 sections (annexe 4) :

- Section 1 : Données générales.
- Section 2 : Identification du patient.

- Section 3 : Critères d'éligibilité.
- Section 4 : Questions liées à l'étude. Cette section est subdivisée en :
 - ✓ Diagnostic.
 - ✓ Traitement.
 - ✓ Suivi de la réponse au traitement.
 - ✓ Effets indésirables observés.
 - ✓ Détermination des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib.

I.2. Paramètres étudiés

I.2.1. Dosage plasmatique de l'imatinib

L'étude consiste principalement en un dosage plasmatique de l'imatinib (imatinibémie) chez les patients inclus, parallèlement aux évaluations de routine, régulièrement effectuées dans le cadre du suivi de la réponse au traitement.

Les dosages ont été réalisés au niveau du laboratoire de Toxicologie de l'Hôpital Mohamed Seghir Nekkache (Hôpital Central de l'Armée - Aïn Naadja).

Lors des consultations, au niveau des services de suivi, un tube de sang a été réservé au dosage plasmatique de l'imatinib, au moment des prélèvements sanguins de routine.

Les prélèvements ont été réalisés à la vallée, soit juste avant la prise suivante d'imatinib afin de déterminer les concentrations plasmatiques résiduelles, soit, dans la mesure du possible, à 24 ± 3 heures, en cas de prise unique et à 12 ± 3 heures, en cas de prise bi-quotidienne.

En cas d'impossibilité de respecter ces horaires, les intervalles ont été prolongés, respectivement, à 24 ± 6 heures et 12 ± 6 heures, avec correction des concentrations plasmatiques par l'application de l'algorithme de Wang (tableau XVI) (152). Ce cas de figure s'est, le plus souvent, présenté au cours du mois sacré du ramadan.

Il faut noter que cet algorithme permet d'élargir les intervalles de prélèvement jusqu'à ± 7 heures.

Tableau XVI : Facteurs d'ajustement des concentrations plasmatiques observées selon Wang et al. (152)

Δt (h)	Concentration ajustée
-7	$C(\tau - 7) * 0,752$
-6	$C(\tau - 6) * 0,783$
-5	$C(\tau - 5) * 0,816$
-4	$C(\tau - 4) * 0,850$
-3	$C(\tau - 3) * 0,885$
+3	$C(\tau + 3) * 1,13$
+4	$C(\tau + 4) * 1,18$
+5	$C(\tau + 5) * 1,23$
+6	$C(\tau + 6) * 1,28$
+7	$C(\tau + 7) * 1,33$

$\Delta t = t - \tau$ - t : temps de prélèvement effectif - τ : temps de prélèvement théorique (12h si une prise / j, 24h si 2 prises / j) - $C(\tau - 7)$ à $C(\tau + 7)$: concentration d'imatinib observée à $\tau + \Delta t$

Les prélèvements ont été effectués sur sang veineux, au niveau du pli du coude. Il n'était pas nécessaire que les patients soient à jeun. Le sang total a été récolté sur tube EDTA puis centrifugé. Les plasmas ont été aliquotés et conservés à + 4°C, lorsqu'ils sont analysés dans la semaine ou congelés à des températures $\leq -20^\circ \text{C}$ jusqu'au moment de l'analyse lorsque celle-ci était différée.

Chaque prélèvement a été identifié par un code unique, contenant un premier numéro lié à l'ordre de prélèvement, une lettre renvoyant au service de recrutement, et un second numéro renvoyant au patient.

Les concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib ont été déterminées en parallèle à l'évaluation de la réponse au traitement : autant que possible, à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 9 mois, 12 mois de traitement, mais également entre ces intervalles et après 12 mois, lorsque cela a été possible.

I.2.2. Données épidémiologiques, diagnostiques et d'évaluation de la réponse au traitement

Ces données ainsi que celles liées aux effets indésirables et aux toxicités, ont été recueillies au moment des consultations et/ou des rendez-vous d'évaluation moléculaire, par interaction directe avec les patients et avec l'équipe soignante ainsi que par l'étude des dossiers médicaux.

- ✓ Données épidémiologiques : âge, sexe, poids, taille, niveau d'instruction, ...
- ✓ Critères diagnostiques : examen clinique et diagnostic biologique incluant les examens non spécifiques (hémogramme, myélogramme) et les examens spécifiques de mise en évidence du chromosome Philadelphie et/ou de la fusion *Bcr-Abl* (analyse cytogénétique et/ou moléculaire) qui sont indispensables au diagnostic.
- ✓ Réponse au traitement : il s'agit, principalement, du suivi hématologique et de l'évaluation moléculaire ; l'évaluation cytogénétique étant de moins en moins pratiquée.
- ✓ Effets indésirables et toxicité de l'imatinib : nature et grade.

Pour ce qui est des examens biologiques réalisés au diagnostic et au cours du suivi des patients, les prélèvements ont été effectués, soit directement au niveau des services correspondants, soit au niveau de structures extérieures (autres établissements hospitaliers et, plus rarement, laboratoires privés), comme suit :

- FNS (Formule Numération Sanguine) ou hémogramme : prélèvement de sang total sur tube EDTA.
- Examen du frottis sanguin : étalement sur lame d'une goutte de sang par piqure au doigt.
- Myélogramme : étalement sur lame d'un échantillon de moelle osseuse, généralement prélevé au cours d'une PMO (ponction de moelle osseuse) au niveau du sternum.
- Examen cytogénétique (caryotype et/ou FISH ou Fluorescent In Situ Hybridization) : PMO sternale. Le produit d'aspiration médullaire, effectuée à l'aide d'une seringue stérile héparinée, est recueilli dans un tube conique contenant un milieu de transport à base de RPMI (Roswell Park Memorial Institute medium).
- Examen moléculaire : prélèvement de sang total sur tube EDTA.

I.2.3. Critères de jugement

- Concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib, aux différents moments de prélèvement.
- Réponses au traitement et délais de réponse selon les définitions du réseau ELN (European LeukemiaNet) :
- ✓ Réponse hématologique : réponse hématologique complète (RHC) recherchée
 - ❖ Absence de splénomégalie.
 - ❖ Absence de myélémie.
 - ❖ Plaquettes < 450 G/l.
 - ❖ Leucocytes < 10 G/l.
 - ❖ Basophiles < 5 %.

- ✓ Réponse cytogénétique (RCy) : % de cellules résiduelles Ph+
 - ❖ Majeure (RCyM) :
 - Complète (RCyC) ↔ Ph+ 0 %
 - Partielle (RCyP) ↔ Ph+ 1 - 35 %
 - ❖ Mineure (RCym) ↔ Ph+ 36 - 65 %
 - ❖ Minimale (RCymin) ↔ Ph+ 66 - 95 %
 - ❖ Absente (noRCy) ↔ Ph+ > 95 %

- ✓ Réponse moléculaire (RM) : ↔ Taux de transcrits *BCR-ABL*
 - ❖ ↓ 1 log ↔ 10 %
 - ❖ ↓ 2 logs ↔ 1 %
 - ❖ ↓ 3 logs ↔ 0,1 % (RM3)
 - ❖ ↓ 4 logs ↔ 0,01 % (RM4)
 - ❖ ↓ 4,5 logs ↔ 0,0032 % (RM4,5)
 - ❖ ↓ 5 logs ↔ 0,001 % (RM5)

Avec :

- * ≥ RM4 : réponse moléculaire profonde
- * ≥ RM3 : RMM (Réponse Moléculaire Majeure)

Les patients ayant obtenu des valeurs des taux de transcrits *BCR-ABL* proches des valeurs seuils ont été classés dans la catégorie de réponse supérieure, comme suit :

- $BCR-ABL \leq 0,14 \%$ ↔ RM3
- $BCR-ABL \leq 0,014 \%$ ↔ RM4
- $BCR-ABL \leq 0,0034 \%$ ↔ RM4,5
- $BCR-ABL \leq 0,0014 \%$ ↔ RM5

Les réponses optimales attendues, selon le réseau ELN, sont les suivantes :

- Réponse hématologique complète (RHC) obtenue, avant 3 mois.
- Réponse cytogénétique complète (RCyC) obtenue, au plus tard, à 6 mois.
- Réponse moléculaire majeure (RMM) obtenue, au plus tard, à 12 mois.

Les réponses optimales attendues, selon le groupe GAT-LMC (Groupe Algérien de Travail sur la LMC), sont les suivantes :

- Réponse hématologique complète (RHC) obtenue, avant 3 mois.
- Réponse moléculaire majeure (RMM) obtenue, au plus tard, à 18 mois.

- Effets indésirables et toxicités : classification en 4 grades qui font référence à la sévérité de l'évènement indésirable, selon la classification CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) V4.0 (168).

I.2.4. Moments des dosages de l'imatinib au cours du suivi

Avant de préciser les moments correspondant aux divers prélèvements, il faut noter que lorsqu'une suspension momentanée du traitement a lieu, la date de début du traitement (J1) est reconsidérée comme suit :

- ✓ Interruption d'au moins une semaine au cours des 3 premiers mois de traitement : la date de réintroduction de l'imatinib est considérée comme nouveau J1.
- ✓ Interruption du traitement après le troisième mois : les évaluations sont décalées en fonction du nombre de jours d'arrêt.

Les moments correspondants aux divers prélèvements sont explicités ci-dessous :

- Pour la mesure des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib correspondant à un mois de traitement, les échantillons étudiés sont prélevés durant la période comprise entre 2 semaines et 1,5 mois près le début du traitement.
- Pour la mesure des concentrations d'imatinib à 3 mois, les échantillons étudiés sont prélevés durant la période comprise entre 2 et 4,5 mois près le début du traitement.
- Pour la mesure des concentrations d'imatinib à 6 mois, les échantillons étudiés sont prélevés durant la période comprise entre 5 et 8 mois près le début du traitement.
- Pour la mesure des concentrations d'imatinib à 12 mois, les échantillons étudiés sont prélevés durant la période comprise entre 11 et 14 mois près le début du traitement.
- Pour la mesure des concentrations d'imatinib à 18 mois, les échantillons étudiés sont prélevés durant la période comprise entre 17 et 21 mois près le début du traitement.
- Pour la détermination de la variabilité intra-individuelle de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib, au moins 4 prélèvements, espacés d'au moins 4 semaines 2 par 2, et étalés sur une période d'au moins 6 mois sont utilisés pour chaque patient qui n'a pas fait l'objet de modification de posologie durant cette période.
- Pour l'évaluation d'un éventuel lien entre la concentration d'imatinib et l'intensité de la réponse moléculaire, les prélèvements sont effectués comme suit :

- Pour les non réponders : au moment de l'évaluation de 12 mois.
- Pour les réponders ayant achevé une RMM à 12 mois au plus tard : au moment de la réponse et à chaque fois que celle-ci passe d'un niveau à l'autre, quel qu'en soit le sens.

1.2.5. Plan d'analyse statistique

Les résultats obtenus seront analysés comme suit :

1.2.5.1. Analyse descriptive de l'échantillon

Répartition des patients en fonction du service de suivi, du sexe, de l'âge, des données anthropométriques, du niveau d'instruction, critères de diagnostic, ...

1.2.5.2. Analyse descriptive des réponses au traitement

Répartition des patients en réponders et non réponders, en fonction des réponses hématologique, cytogénétique et moléculaire.

1.2.5.3. Analyse descriptive des effets indésirables et toxicités

Répartition des patients en fonction de la survenue ou non de divers effets indésirables et toxicités et en fonction des grades, en cas de manifestation de l'effet indésirable ou de toxicité.

1.2.5.4. Réponse aux objectifs de l'étude

- ❖ Réponse à l'objectif principal : détermination du seuil d'efficacité de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour la réponse moléculaire.
 - ✓ Comparaison des moyennes des concentrations plasmatiques chez les réponders et les non réponders (obtention ou non d'une RMM), à 12 mois (selon les critères de l'ELN) et à 18 mois (selon les critères du groupe GAT-LMC). Le but est de mettre en évidence une différence significative entre les 2 groupes et de démontrer l'existence d'un lien entre la concentration plasmatique et la réponse moléculaire.
Les échantillons utilisés sont ceux récoltés au moment où l'achèvement de la réponse a été prouvé, même si elle a eu lieu avant 12 mois.
 - ✓ La détermination des concentrations plasmatiques d'imatinib, étant considérée comme un test diagnostique, les principaux indicateurs de ce test sont déterminés, en prenant la PCR comme examen de référence.

Les indicateurs étudiés sont les suivants :

- Détermination du seuil d'efficacité de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib : courbes ROC (Receiver Operating Characteristic).
- Mesures de validité interne : sensibilité et spécificité diagnostiques.
- Mesures de validité externe : valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN).

❖ Réponse aux objectifs secondaires :

- ✓ Pour la détermination des seuils d'efficacité des réponses hématologiques et cytogénétique : comparaison des moyennes des concentrations plasmatiques chez les répondeurs et les non répondeurs (obtention ou non d'une RHC à 3 mois et d'une RCyC à 6 mois). Le but est de mettre en évidence une différence significative entre les 2 groupes et de démontrer l'existence d'un lien entre la concentration plasmatique et les réponses hématologique et cytogénétique.
Cette comparaison sera effectuée si le nombre d'observations est suffisant.

En fonction des données obtenues, détermination éventuelle du seuil d'efficacité de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour chacune des réponses hématologique et cytogénétique : courbes ROC.

Il n'est pas toujours possible de déterminer les seuils d'efficacité de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour les réponses hématologique et cytogénétique pour les raisons suivantes :

- Très faible nombre de patients non répondeurs, n'ayant généralement pas obtenu de RHC à 3 mois.
 - Très faible nombre de patients bénéficiant d'un suivi cytogénétique en Algérie.
- ✓ Etude du potentiel prédictif de la détermination précoce des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib pour la réponse moléculaire : dosages de l'imatinib effectués à 1 mois puis répartition des patients en deux groupes selon la réponse moléculaire obtenue à 12 mois qui devrait idéalement être optimale (répondeurs si RMM et non répondeurs si absence de RMM) et éventuellement à 18 mois et comparaison des moyennes des concentrations plasmatiques des deux groupes.

- ✓ Evaluation de la variabilité inter-individuelle de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib : détermination de la moyenne, l'écart-type et du coefficient de variation des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib obtenues chez différents patients à un même temps de prélèvement. La variabilité inter-individuelle a été déterminée à 1, 3, 12 et 18 mois.
- ✓ Détermination de la variabilité intra-individuelle de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib : détermination de la moyenne, de l'écart-type et du coefficient de variation (CV) des concentrations d'imatinib chez les patients qui répondent aux conditions du nombre et de l'espacement des prélèvements, et ceci pour les posologies de 300, 400 et 600 mg/j.

Calcul de la moyenne des coefficients de variation qui représente la variabilité intra-individuelle de la concentration plasmatique résiduelle de l'imatinib pour chaque posologie.

- ✓ Recherche d'une éventuelle corrélation entre l'intensité de la réponse moléculaire obtenue et les concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib : répartition des patients en plusieurs groupes, en fonction de l'intensité de la réponse moléculaire obtenue et comparaison des moyennes des concentrations de l'imatinib :
 - < RM3 : non répondeurs
 - Achèvement de RM3 (RMM).
 - Achèvement de RM4.
 - Achèvement de RM4,5.
 - Achèvement de RM5Achèvement de RM3, RM4, RM4,5 ou RM5 : Répondeurs.
- ✓ Etablissement d'un éventuel lien entre la survenue de toxicités, notamment hématologiques de grades 3-4, si le nombre d'observations le permet.

L'analyse statistique des données s'est faite en utilisant les programmes et logiciels suivants : Excel[®], OpenEpi[®] v3, Epi Info[®] et SPSS[®] v20.

I.3. Réactifs et matériel

I.3.1. Réactifs

➤ Etalons ou standards de référence et matières premières

- Imatinib (standard) : étalon de référence certifié
Laboratoire A2S.
N° de lot : I177A190104.
Date de péremption : 04/01/2022.
Degré de pureté : 99,3 ± 1 %.

- Clozapine (étalon interne) : étalon de référence certifié
Laboratoire : A2S.
N° de lot : C088A190104.
Date de péremption : 04/01/2022.
Degré de pureté : 99,9 ± 1 %.
- Autres : norclozapine, rispéridone, paracétamol, lamotrigine, lévétiracétam, lamotrigine, pholcodine, codéine, tramadol, naproxène.

Les certificats de qualité de l'imatinib et de la clozapine sont joints en annexe 5.

➤ **Autres**

- Eau distillée (H₂O_d).
- Acétonitrile (ACN) de grade HPLC : Panreac®.
- Méthanol de grade HPLC : Fluka®.
- Phosphate de potassium monobasique (KH₂PO₄) : Panreac®.
- Acide orthophosphorique (H₃PO₄) : Panreac®.
- Acide perchlorique (HClO₄) : Merck®.
- Sérum humain lyophilisé : Activator® - Roche.

I.3.2. Petit matériel et consommable

- Verrerie de laboratoire.
- Micropipettes et embouts.
- Tubes Eppendorf.
- Tubes EDTA (acide Ethylène Diamine TétraAcétique).
- Vials, inserts, bouchons.
- Filtres en nylon hydrophile, 47 mm x 0,45 µm : Millipore®.

I.3.3. Equipements / Appareillages communs de laboratoire

- Agitateur magnétique : Snijders 34521.
- Bain à ultra-sons : Raypa®.
- Balance de précision : Sartorius research (0,0000 g / 0,00000 g).
- Centrifugeuse.
- Congélateur.
- Micro-centrifugeuse : ThermoScientific Espresso.
- pH-mètre : Jenway 3505.
- Pompe à vide.
- Réfrigérateur.
- Vortex : Bio-Rad BR-2000.

I.3.4. Système chromatographique

- Chaîne HPLC Waters :
 - Module de séparation : e2695 Alliance - Waters.
 - Détecteur à barrette de diodes (DAD) : DAD 2998 - Waters.
- Colonnes C18 :
 - Hypersil Gold® : 250 mm x 4,6 mm x 5 µm.
 - Hypersil Gold® : 150 mm x 4,6 mm x 5 µm.
- Pré-colonnes C18 : Hypersil Gold® 20 mm x 4 mm x 5 µm
- Logiciel de recueil et de traitement des données chromatographiques : Empower 2.

Remarque

Les réactifs et matériels utilisés dans le cadre des examens biologiques de diagnostic et de suivi (hémogramme, myélogramme, analyses cytogénétique et moléculaire, ...) ne sont pas décrits car ces examens n'ont pas été réalisés à notre niveau. Les résultats nous ont été transmis par les services collaborateurs.

I.4. Optimisation de la méthode de dosage de l'imatinib

Notre choix s'est porté sur la Chromatographie Liquide à Haute Pression ou Performance couplée à un détecteur à Barrette de Diodes (HPLC-DAD), méthode de dosage simple à mettre en œuvre, pouvant être à la portée des laboratoires hospitaliers. Les techniques utilisant la HPLC-DAD sont, suffisamment, spécifiques et sensibles pour le suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib.

I.4.1. Choix du mode de pré-traitement de l'échantillon

En vue d'éliminer les composants endogènes dus à la matrice, le mode d'extraction le plus simple à mettre en œuvre et le moins coûteux, est la précipitation des protéines ou défécation.

Trois solvants ont été testés pour cette étape : l'acétonitrile, le méthanol et l'acide perchlorique. Ce dernier a donné un meilleur signal ; l'acétonitrile, donnant le signal le plus faible.

Une fois le solvant de défécation choisi, les proportions échantillon/solvant de défécation ont été modulées afin de déterminer la meilleure combinaison : 3v/1v, 2v/1v, 1v/1v, 1v/3v.

La proportion d'ACN retenue est, parmi celles testées, celle ayant donné le meilleur signal, soit de 3 volumes d'échantillon pour un volume d'acide perchlorique 1,2M.

I.4.2. Spectre de référence de l'imatinib

Afin d'obtenir le spectre de référence de l'imatinib en milieu aqueux (spectre type), un volume d'eau distillée a été chargé par le standard de référence. Cette solution aqueuse a été injectée dans le système (figure 21).

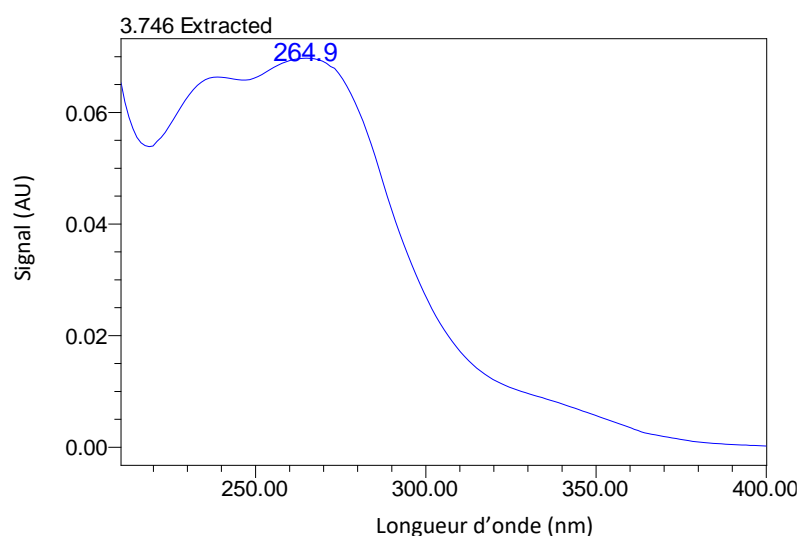


Figure 21 : Spectre d'absorption UV de l'imatinib, en milieu aqueux
(AU : Absorbance Unit ou unité d'absorbance)

Le pic d'absorbance de l'imatinib se situe à la longueur d'onde (λ) de 264,9 nm.

Pour les étapes suivantes, il paraît pertinent d'utiliser la longueur d'onde de 265 nm lors de l'intégration des chromatogrammes. C'est cette longueur d'onde qui a été le plus souvent utilisée, d'après les données bibliographiques.

Le spectre obtenu servira de référence afin d'identifier les pics d'imatinib parmi ceux obtenus sur les chromatogrammes.

I.4.3. Choix de la composition des phases stationnaire et mobile

L'imatinib étant hydrosoluble, nous nous sommes orientés vers une chromatographie en phase inverse, en utilisant une phase stationnaire apolaire de type C18 (octadécylsilylle) et une phase mobile polaire. Un tampon à base de phosphate de potassium monobasique (KH_2PO_4) a été utilisé, additionné d'acétonitrile (ACN). L'expression « tampon phosphate », qui sera utilisée tout au long du texte, renvoie à la solution de KH_2PO_4 .

La variation de la teneur en solvant organique de l'éluant est connue pour modifier considérablement les chromatogrammes. Plusieurs combinaisons de proportions du tampon phosphate et de l'acétonitrile, ont été testées. Le rapport de volumes de 32/68, entre l'acétonitrile et le tampon phosphate, a permis d'obtenir une bonne résolution et des temps de rétention, relativement, courts (quelques minutes).

L'utilisation de volumes plus élevés d'ACN, donne des temps de rétention plus longs, prolongeant le temps d'analyse, tandis que des volumes plus faibles, rapprochent le temps de rétention du front de solvant, avec un chevauchement des pics d'imatinib avec les substances les plus polaires.

I.4.4. Choix de l'étalon interne

Afin de s'affranchir des éventuelles variations dans la détection des analytes (variations instrumentales, erreurs de prise d'échantillon, dilutions, ...), nous avons choisi d'appliquer la technique de l'étalonnage interne, souvent utilisée mais non systématiquement, lors du dosage de l'imatinib, en référence à la littérature.

Un étalon interne (EI) ayant des propriétés physico-chimiques et/ou un comportement aussi proche que possible de ceux de la molécule d'intérêt, est ajouté, à la même concentration, à tous les points de gamme, aux contrôles et aux échantillons à doser. L'étalon interne ne doit pas être présent, a priori, dans l'échantillon. En utilisant le rapport des deux signaux (molécule d'intérêt et étalon interne), il est possible de déterminer, précisément, la concentration de la molécule d'intérêt.

Parmi les étalons internes cités dans la littérature, nous avons testé la clozapine, la norclozapine et la rispéridone qui possèdent, comme l'imatinib, une structure poly-hétérocyclique.

L'utilisation d'autres inhibiteurs de tyrosine kinases comme étalons internes, parfois décrite dans la littérature, a, d'emblée, été écartée en raison du coût élevé des étalons de référence.

La clozapine a permis d'obtenir une bonne résolution, avec des temps de rétention adéquats, permettant un temps d'analyse, relativement, court, sans que les substances les plus polaires, contenues dans la préparation, n'interfèrent avec l'imatinib (figure 22).

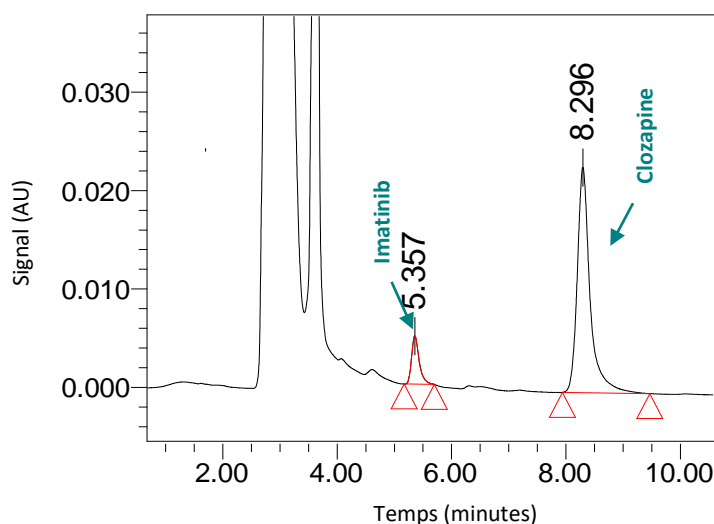


Figure 22 : Chromatogramme d'une solution d'imatinib (standard) et de clozapine (étalon interne)
(Débit : 1 ml/mn, ACN : 32 %)

La norclozapine a, également, donné une bonne résolution, avec des pics fins et correctement séparés ; les temps de rétention étant proches de ceux obtenus avec la clozapine (figure 23).

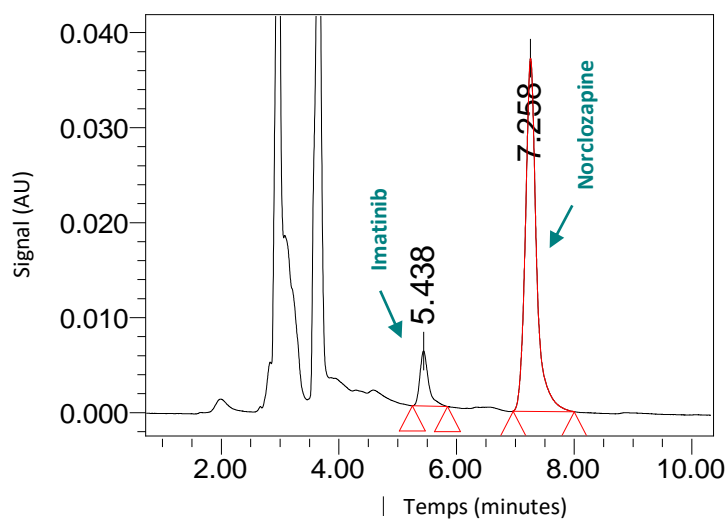


Figure 23 : Chromatogramme obtenu en utilisant la norclozapine comme étalon interne
(Débit : 1 ml/mn, ACN : 32 %)

Aux conditions chromatographiques précédentes, le pic de la rispéridone et celui de l'imatinib se chevauchent, marquant une mauvaise résolution (figure 24). La modification des conditions chromatographiques (augmentation du débit et diminution de la proportion de l'ACN dans l'éluant) permet d'obtenir une meilleure résolution, à partir d'une certaine proportion en ACN, au prix d'un rallongement du temps de rétention (plus de 10 mn). L'ordre d'éluant est, dès lors, inversé (figure 25)

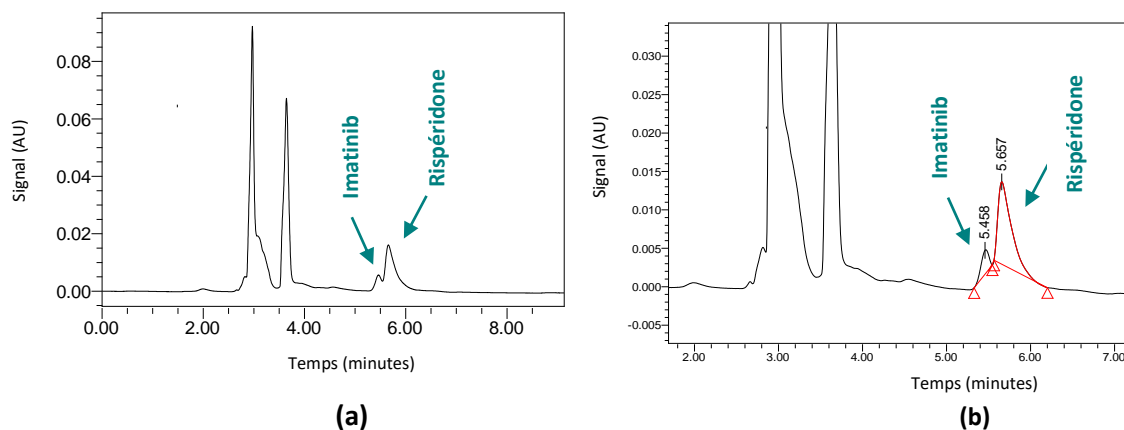


Figure 24 : Chromatogrammes obtenus en utilisant la rispéridone comme étalon interne dans les mêmes conditions que la clozapine et la norclozapine (Débit : 1 ml/mn, ACN : 32 %)

(a) Vue globale - (b) Zoom sur les pics

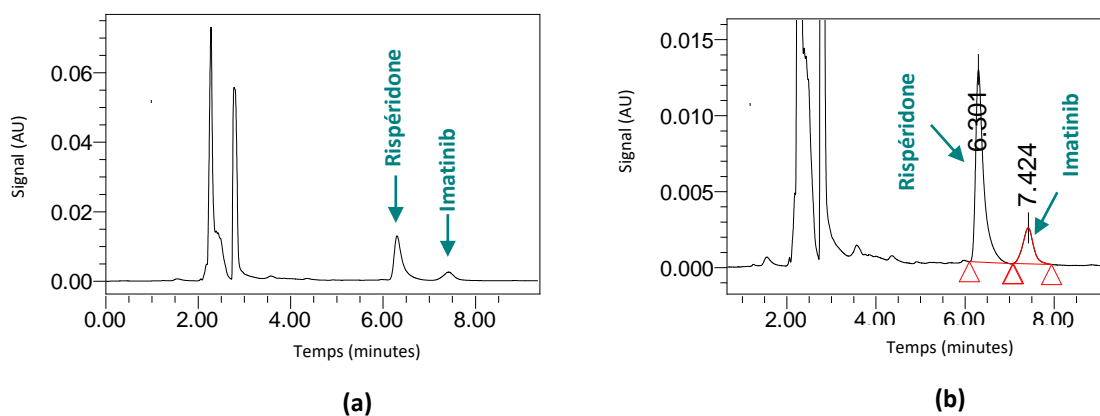


Figure 25 : Chromatogrammes obtenus en utilisant la rispéridone comme étalon interne à un débit de 1,5 ml/ mn et avec une teneur d'acétonitrile de 27 %

(a) Vue globale - (b) Zoom sur les pics

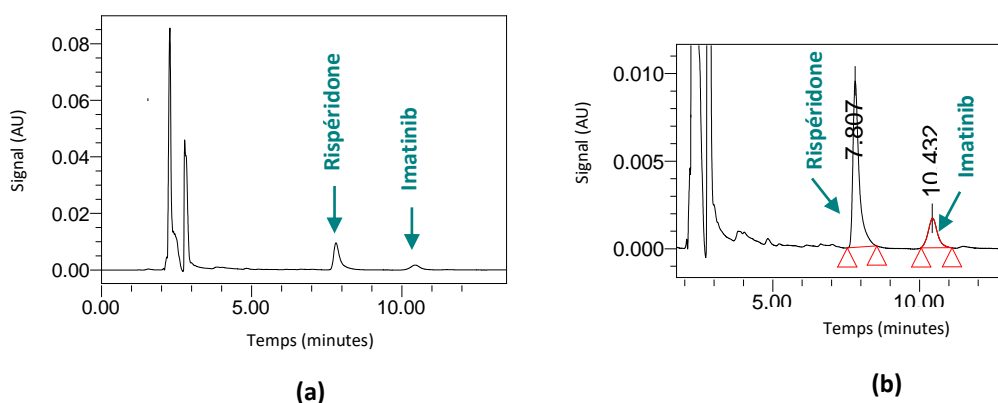


Figure 26 : Chromatogrammes obtenus en utilisant la rispéridone comme étalon interne à un débit de 1,5 ml/ mn et avec une teneur d'acétonitrile de 25 %

(a) Vue globale - (b) Zoom sur les pics

L'utilisation de la rispéridone comme étalon interne est d'emblée écartée en raison des inconvénients sus-cités.

La clozapine et son métabolite actif, la norclozapine, ayant donné des résultats à peu près similaires, l'un comme l'autre peuvent être utilisés comme EI.

Nous avons retenu comme étalon interne, la clozapine dont le spectre UV de référence, dans l'eau, est présenté dans la figure 27.

Il faut rappeler que la clozapine est un antipsychotique atypique qui n'est généralement pas prescrit chez les patients souffrant de LMC, en raison de ses effets indésirables hématologiques, notamment le risque de survenue d'une agranulocytose qui peut mettre en jeu le pronostic vital. Ceci représente un avantage puisque le risque de présence de cette molécule dans le sang des patients, et de ce fait, le risque d'interférence lors de l'analyse des échantillons de ces derniers est quasiment nul.

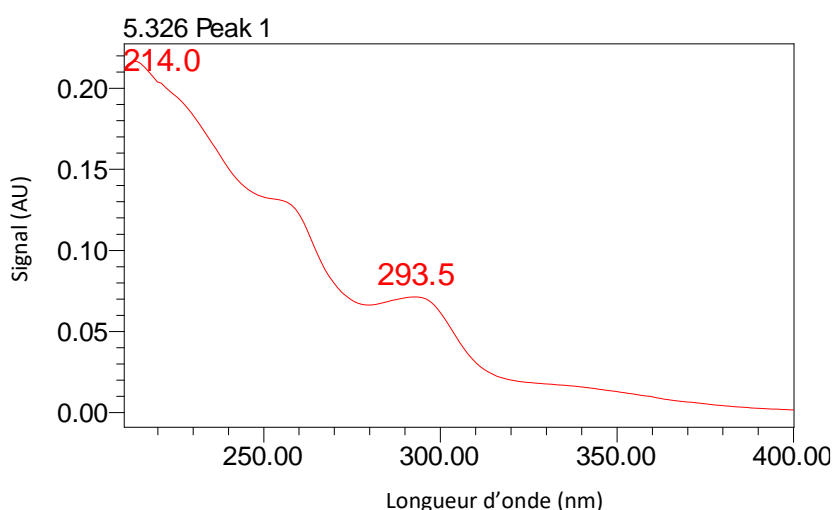


Figure 27 : Spectre d'absorption UV de la clozapine en milieu aqueux

I.4.5. Choix de la gamme d'étalonnage

Les premières tentatives d'analyse de matrices biologiques chargées à 80 et 100 ng/ml d'imatinib s'étant avérées problématiques, notre choix s'est porté sur une gamme d'étalonnage à 5 points : G₁ à G₅, sur un intervalle de concentrations de 200 à 4000 ng/ml, qui couvre, largement, les concentrations plasmatiques résiduelles décrites dans la littérature.

Un sérum lyophilisé reconstitué, issu du commerce, a été utilisé comme matrice biologique, pour la préparation du blanc matrice et des points de gamme. Le cas échéant, ce sérum a été surchargé en imatinib et/ou en étalon interne.

Il convient de rappeler qu'il peut exister un « effet matrice ». La réponse du détecteur peut varier selon le cas : présence de l'étalon dans la matrice biologique ou dans un solvant.

Afin d'optimiser le mode de préparation de la gamme d'étalonnage, notamment par rapport à la manifestation d'un éventuel effet matrice, nous avons comparé 2 approches.

La première approche consiste à préparer une gamme-matrice, par dilution de la solution stock d'imatinib, dans un sérum lyophilisé reconstitué.

La seconde approche repose sur l'utilisation d'une gamme aqueuse intermédiaire, préparée par dilution de la solution de stock. La gamme finale est préparée à partir de cette gamme intermédiaire, par dilution dans le sérum lyophilisé reconstitué ; elle englobe, également, 5 points : G_{i1} à G_{i5} . Cette approche permet d'introduire les mêmes volumes de phase « non biologique » à la matrice biologique, pour tous les points de gamme.

Les 2 approches de préparation de la gamme d'étalonnage donnent des surfaces de pics proches pour les points de gamme de l'imatinib.

Pour les points de gammes les plus concentrés en imatinib, notamment le point à 4000 ng/ml, le signal de l'étalon interne apparaît plus élevé lorsque les points de gamme sont préparés selon la première approche que lorsqu'une gamme intermédiaire est utilisée.

Afin de minimiser l'effet matrice et de faire en sorte que celui-ci impacte de la même manière tous les points de gamme, nous avons donc choisi de travailler avec une gamme intermédiaire - même si celle-ci nécessite un temps de préparation un peu plus long - à partir de laquelle la gamme finale est préparée.

L'utilisation d'une gamme intermédiaire permet également de limiter le risque de survenue d'une erreur systématique sur tous les points de gamme, qui pourrait faire suite à une erreur de dilution lorsque la solution de stock est diluée successivement.

I.4.6. Choix de la longueur de la colonne

La phase stationnaire retenue étant une colonne de type C18, nous avons testé 2 longueurs de colonne : 15 et 25 cm.

Avec la colonne de 25 cm, le temps de rétention de l'imatinib est de 5 à 6 mn et celui de la clozapine est supérieur à 8 mn (figure 28).

La colonne de 15 cm a permis d'obtenir des temps de rétention plus courts, aussi bien pour l'imatinib (3 à 4 mn) que pour la clozapine (4,5 à 5,5 mn) (figure 29). La résolution reste bonne même si les pics de l'imatinib et de l'étalon interne se rapprochent.

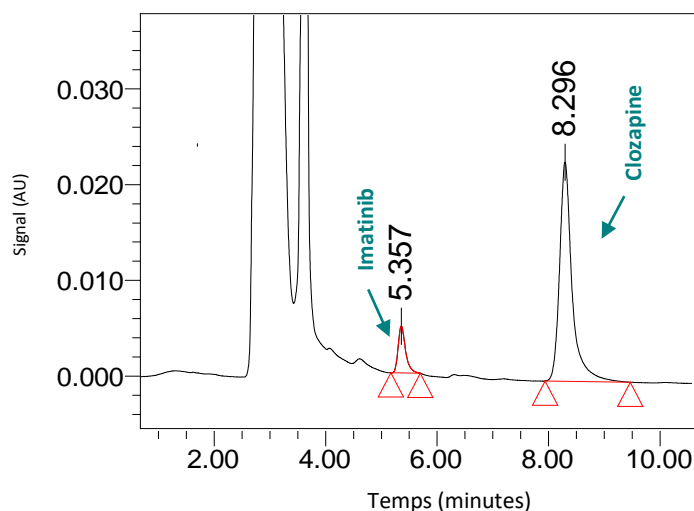


Figure 28 : Chromatogramme d'une solution d'imatinib et de clozapine
Phase stationnaire : colonne C18 de 25 cm de long
Phase mobile : 32 % ACN - 68 % tampon phodphate

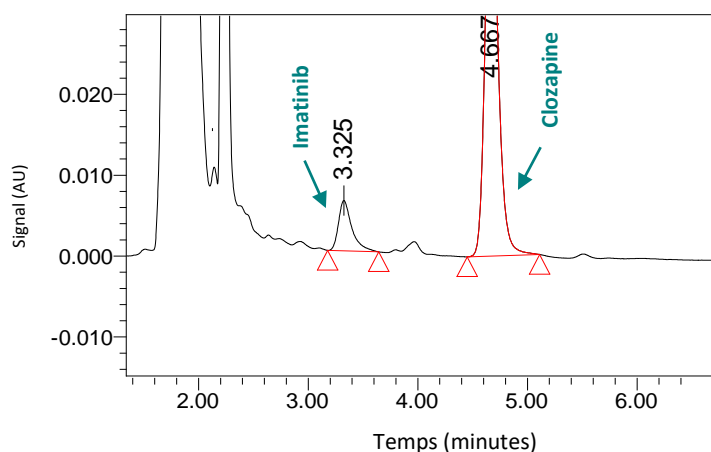


Figure 29 : Chromatogramme d'une solution d'imatinib et de clozapine
Phase stationnaire : colonne C18 de 15 cm de long
Phase mobile : 32 % ACN - 68 % tampon phodphate

Le raccourcissement de la colonne permet de réduire le temps d'analyse, ce qui représente un avantage important. Nous avons retenu la colonne de 15 cm pour la suite du travail.

Remarque

Il est possible d'utiliser une pré-colonne afin de préserver la colonne. Les temps de rétention sont alors légèrement augmentés, sans impact sur les surfaces des pics.

I.4.7. Résumé des conditions opératoires

Au terme de l'étape d'optimisation des performances de la méthode de dosage de l'imatinib plasmatique, les conditions chromatographiques sont fixées (tableau XVII) afin d'entamer l'étape suivante qui consiste en la validation de la méthode analytique.

Tableau XVII : Tableau récapitulatif des conditions opératoires pour le dosage de l'imatinibémie

Molécule d'intérêt	Imatinib
Etalon interne (EI)	Clozapine
Pré-traitement de l'échantillon (extraction)	
Type d'extraction	Précipitation des protéines (défécation)
Solvant d'extraction	Acide perchlorique 1,2M
Volume d'échantillon	600 µl
Volume de la solution d'EI (200000 ng/ml)	20 µl
Volume du solvant d'extraction	200 µl
Vitesse de centrifugation	14000 rpm
Temps de centrifugation	10 mn
Conditions chromatographiques	
Type de colonne	C18
Dimensions de la colonne	150 mm x 4,6 mm x 5 µm
Type de détecteur	DAD
Longueur d'onde (λ)	265 nm
Composition de la phase mobile	Tampon phosphate : 68 % Acétonitrile : 32 %
Volume d'échantillon injecté	50 µl
Débit	1 ml/mn
Temps d'analyse	7 mn

I.5. Techniques analytiques de diagnostic et de réponse au traitement

Les résultats des examens de diagnostic et de suivi des réponses au traitement nous sont transmis par les services collaborateurs.

- L'examen cytologique du sang et de la moelle osseuse est généralement réalisé au niveau du service de suivi.

Les hémogrammes sont déterminés par des automates tandis que les frottis médullaires et sanguins sont lus, après coloration, par des personnes qualifiées, désignées au niveau des services ou des laboratoires.

- Les examens cytogénétiques ne sont pas systématiquement réalisés en Algérie. Parmi les services collaborateurs, le seul à réaliser ces examens est le service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida au niveau duquel le diagnostic cytogénétique est systématique (caryotype et/ou FISH), tandis que le suivi cytogénétique est de moins en moins pratiqué, laissant place au suivi moléculaire.

Il faut noter que le service d'hématologie du CLCC réalise les examens de diagnostic cytogénétique pour certains autres services collaborateurs, notamment celui d'hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida.

- ✓ Le caryotype par cytogénétique conventionnelle permet, en plus de mettre en évidence de chromosome Philadelphie dans 95 % des cas, de détecter des anomalies cytogénétiques additionnelles (ACA).

Il repose sur la mise en culture avec synchronisation de la moelle osseuse, suivie de la réalisation d'un choc hypotonique, de la fixation des culots cellulaires puis de l'étalement sur lames, de la dénaturation et de la coloration des chromosomes. La lecture se fait ensuite sur un microscope couplé à un logiciel d'analyse afin d'observer et d'analyser les mitoses. Les chromosomes sont classés par paire, et leurs nombre, forme et structure sont vérifiés.

- ✓ La FISH, parfois citée parmi les techniques de cytogénétique moléculaire, est plus sensible que le caryotype. Elle permet la détection du gène de fusion BCR-ABL, et ce, que la translocation soit visible au caryotype ou pas mais ne permet pas de mettre en évidence les ACA.

La FISH repose sur la capacité de fragments d'ADN marqués par un ou plusieurs fluorochromes (sondes spécifiques de l'anomalie génétique recherchée) de s'hybrider spécifiquement avec un autre ADN (ADN des patients présentant une anomalie génétique) grâce à la complémentarité des bases nucléotidiques.

Après étalement sur lame de l'échantillon de moelle, un vieillissement à l'étuve est réalisé, suivi d'un pré-traitement. Les sondes sont ensuite appliquées et une dénaturation est réalisée, suivie d'une hybridation, d'un lavage et d'une contre-coloration. La lecture des préparations est ensuite réalisée à l'aide d'un microscope à fluorescence couplé à un logiciel d'analyse.

- Le diagnostic et le suivi moléculaires reposent sur des techniques de PCR ou Polymerase Chain Reaction et permet de mettre en évidence le transcrit du gène de fusion *BCR-ABL*.

Les PCR appliquées au niveau des services collaborateurs, aussi bien pour le diagnostic que pour le suivi de la réponse au traitement, sont basées sur une technique automatisée de RT-PCR quantitative (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction), réalisée sur l'automate GeneXpert® Instrument Systems de Cepheid.

La première étape de la procédure est manuelle. Il s'agit de la préparation de l'échantillon, qui consiste en une lyse du sang total.

Les lysats sont ensuite ajoutés aux cartouches à usage unique, contenant les réactifs. Les étapes suivantes sont automatisées. Elles intègrent la purification de l'échantillon, la transcription inverse et amplification de l'acide nucléique et la détection de la séquence cible dans des échantillons en combinant PCR quantitative en temps réel et PCR nichée.

Ce test automatisé permet la détermination quantitative des transcrits d'ARNm de translocation chromosomique *BCR-ABL1* (b2a2 et b3a2) et du transcrit de l'ARNm du contrôle endogène *ABL1* dans les échantillons de sang périphérique. Le résultat est fourni sous forme de rapport de *BCR-ABL / ABL*.

Alors que certains services collaborateurs n'effectuent pas d'examen moléculaires au diagnostic, les autres basent leur diagnostic sur les résultats fournis par l'automate GeneXpert® Instrument Systems de Cepheid.

Dans le cadre du suivi de la réponse au traitement, les divers services ont souvent des difficultés à réaliser régulièrement les examens de PCR. Certains patients ne sont évalués qu'une seule fois sur des périodes supérieures à 12 mois. Les patients qui en ont les moyens financiers, ont recours à des laboratoires privés, pour effectuer ces examens spécifiques.

Le laboratoire d'immunologie du CHU Béni-Messous réalise les examens de PCR pour plusieurs services collaborateurs, lorsque les réactifs sont disponibles.

I.6. Protocole analytique

I.6.1. Préparation des solutions de travail

I.6.1.1. Phase mobile

La composition de la phase mobile est donnée dans le tableau XVIII

Tableau XVIII : Dosage chromatographique de l'imatinib. Composition de la phase mobile

Phase	Composant	Pourcentage (%)
Phase aqueuse	Tampon phosphate KH_2PO_4 - 0,06M - pH 4	68
Phase organique	Acétonitrile (ACN) prêt à l'emploi	32

Le tampon phosphate est préparé selon les étapes décrites dans le tableau XIX

Tableau XIX : Dosage chromatographique de l'imatinib. Préparation du tampon phosphate

Tampon phosphate KH_2PO_4 - 0,06 M - pH 4	
Type de préparation	Dilution
Masse molaire de KH_2PO_4	136,09 g/mol
Concentration de la solution de KH_2PO_4 à 0,06 M	8,16 g/l
Volume de solution préparée (dans l'eau distillée)	500 ml
Pesée KH_2PO_4 poudre pour 500 ml de solution	4,08 g
pH (acidifier avec acide orthophosphorique)	4
Filtration, dégazage	
Conservation	+ 4°C

I.6.1.2. Solvant d'extraction

Le solvant d'extraction, représenté par une solution d'acide perchlorique 1,2M, est préparé selon les étapes décrites dans le tableau XX.

Tableau XX : Dosage chromatographique de l'imatinib. Préparation du solvant d'extraction

Acide perchlorique HClO_4 - 1,2 M	
Type de préparation	Dilution
Teneur de la solution commerciale	60 %
Molarité de la solution commerciale	9,19 M
Volume de solution préparée (dans H_2O distillée)	20 ml
Volume de la solution commerciale à prélever	2,61 ml
Conservation	+ 4°C

I.6.1.3. Matrice biologique

Le sérum lyophilisé est régénéré tel que décrit dans le tableau XXI.

Tableau XXI : Régénération du sérum lyophilisé

Sérum lyophilisé (flacon de 12 ml)	
Type de préparation	Dissolution
Volume d'eau distillée à ajouter	12 ml
Conservation	+ 4 °C

I.6.1.4. Etalons

A. Solutions d'imatinib

La solution mère (SM) d'imatinib à 1 mg/ml est préparée, à partir de la poudre obtenue dans le commerce, selon les étapes décrites dans le tableau XXII.

Tableau XXII : Préparation de la solution mère d'imatinib à 1 mg/ml

Solution mère (SM) d'imatinib à 1 mg/ml (10 ⁶ ng/ml) *	
Type de préparation	Dissolution
Solvant	Méthanol pur
Volume final de la solution à préparer	10 ml
Imatinib : à introduire dans les 10 ml de solution	10 mg
Degré de pureté de la matière première	99,3 % (variable / fournisseur)
Equivalent de poudre d'imatinib à peser (100 %)	10,07 mg (variable / fournisseur)
Conservation	≤ - 20 °C

* Deux pesées : l'une pour la préparation de la gamme étalon, l'autre pour les contrôles de qualité interne (CQI)

La solution fille (SF) d'imatinib est préparée par dilution au dixième de la solution mère d'imatinib, tel que décrit dans le tableau XXIII.

Tableau XXIII : Dosage chromatographique de l'imatinib. Préparation de la solution fille d'imatinib à 0,1 mg/ml

Solution fille (SF) d'imatinib à 0,1 mg/ml (100000 ng/ml)	
Type de préparation	Dilution
Solvant	Méthanol pur
Volume à prélever de la SM à 10 ⁶ ng/ml	1 ml
Volume final après dilution	10 ml
Conservation	≤ - 20 °C

B. Solutions d'étalon interne (clozapine)

La solution mère (SM) de clozapine à 1 mg/ml est préparée, à partir de la poudre obtenue dans le commerce, selon les étapes décrites dans le tableau XXIV.

Tableau XXIV : Dosage chromatographique de l'imatinib. Préparation de la solution mère de clozapine à 1 mg/ml

Solution mère (SM) d'étalon interne (EI) - Clozapine - à 1 mg/ml (10 ⁶ ng/ml)	
Type de préparation	Dissolution
Solvant	Méthanol pur
Volume final de la solution à préparer	10 ml
Clozapine : à introduire dans les 10 ml de solution	10 mg
Degré de pureté de la matière première	99,9 % (variable / fournisseur)
Equivalent de poudre de clozapine à peser (100 %)	10,01 mg (variable / fournisseur)*
Conservation	≤ - 20 °C

* La clozapine étant utilisée comme étalon interne, il n'est pas nécessaire d'ajuster la pesée en fonction du degré de pureté de la matière première. La SM peut être, directement, préparée en ajoutant 10 ml de méthanol dans le flacon contenant les 10 mg de poudre.

La solution fille (SF) de clozapine à 0,2 mg/ml est préparée extemporanément, par dilution au 1/5^{ème} de la SM, tel que décrit dans le tableau XXV.

Tableau XXV : Dosage chromatographique de l'imatinib. Préparation de la solution fille de clozapine à 0,2 mg/ml

Solution fille (SF) d'étalon interne (EI) - Clozapine - à 0,2 mg/ml (200 000 ng/ml)	
Type de préparation	Dilution
Solvant	H ₂ O distillée
Volume à prélever de SM à 10 ⁶ ng/ml	50 µl
Volume final après dilution	250 µl

I.6.2. Préparation de la gamme d'étalonnage et des contrôles de qualité (CQI)

Les 5 points de la gamme sont préparés, par dilution de la solution fille d'imatinib à 0,1 mg/ml, dans une matrice biologique (sérum lyophilisé reconstitué), comme indiqué dans le tableau XXVI.

Tableau XXVI : Concentrations des points de la gamme intermédiaire et de la gamme finale d'imatinib

Gamme intermédiaire		Gamme finale	
Point de la gamme	Concentration d'imatinib (ng/ml)	Point de la gamme	Concentration d'imatinib (ng/ml)
Blanc	0	/	/
G _{i1}	4000	G ₁	200
G _{i2}	10000	G ₂	500
G _{i3}	20000	G ₃	1000
G _{i4}	40000	G ₄	2000
G _{i5}	80000	G ₅	4000

Un point aqueux qui permet de visualiser le spectre de référence et un point G₀, correspondant à une matrice biologique chargée, uniquement, en étalon interne peuvent également être préparés.

Les points de contrôle de qualité (CQI) sont préparés selon le même procédé que la gamme étalon, en utilisant la seconde pesée d'imatinib.

Concernant la validation, nous avons opté pour l'utilisation de 5 points de contrôle, ayant des concentrations identiques aux 5 points de la gamme. Leur préparation suit les mêmes étapes que celle de la gamme intermédiaire.

Les étapes de la procédure analytique sont schématisées dans la figure 30.

I.6.3. Extraction des échantillons

L'extraction de l'échantillon est réalisée selon les étapes décrites dans le tableau XXVII.

Tableau XXVII : Dosage chromatographique de l'imatinib. Extraction des échantillons

	Blanc plasma	Gamme G ₁ à G ₅	CQI	Patients
Volume du sérum reconstitué (µl)	600	-	-	-
Volume du point de la gamme (µl)	-	600	600	-
Volume de l'échantillon patient (µl)	-	-	-	600
Volume : SF de EI à 0,2 mg/ml (µl)	-	20	20	20
Agitation au Vortex, 20 secondes				
Volume de HClO ₄ - 1,2 M (µl)	200	200	200	200
Agitation au Vortex, 60 secondes				
Centrifugation (CG) à 14000 rotation par minute (rpm), pendant 10 mn				
Injection du surnageant dans le système				

I.6.4. Analyse chromatographique

Les surnageants, issus de l'étape d'extraction, sont aliquotés dans des vials et injectés, à raison de 50 µl, dans le système chromatographique.

Les pompes sont réglées à un débit de 1 ml/mn.

Le temps d'analyse est fixé à 7 mn.

Remarque

Il est possible d'utiliser une pré-colonne afin de préserver la colonne. Les temps de rétention sont alors, légèrement, augmentés, sans impact sur les surfaces des pics.

I.6.5. Calcul des concentrations plasmatiques d'imatinib

Les surfaces des pics chromatographiques de l'imatinib et de l'étalon interne sont relevées. La courbe d'étalonnage, représentant l'évolution des rapports de surface imatinib/EI en fonction des concentrations plasmatiques d'imatinib, est tracée. Pour des raisons pratiques, il est préférable d'exprimer les concentrations des points de la gamme en mg/l.

L'équation de la droite s'écrit :

$$y = ax + b$$

Avec :

y : Rapport des surfaces imatinib / Etalon interne (clozapine).

x : Concentration plasmatique calculée d'imatinib.

a : pente de la droite.

b : Ordonnée à l'origine.

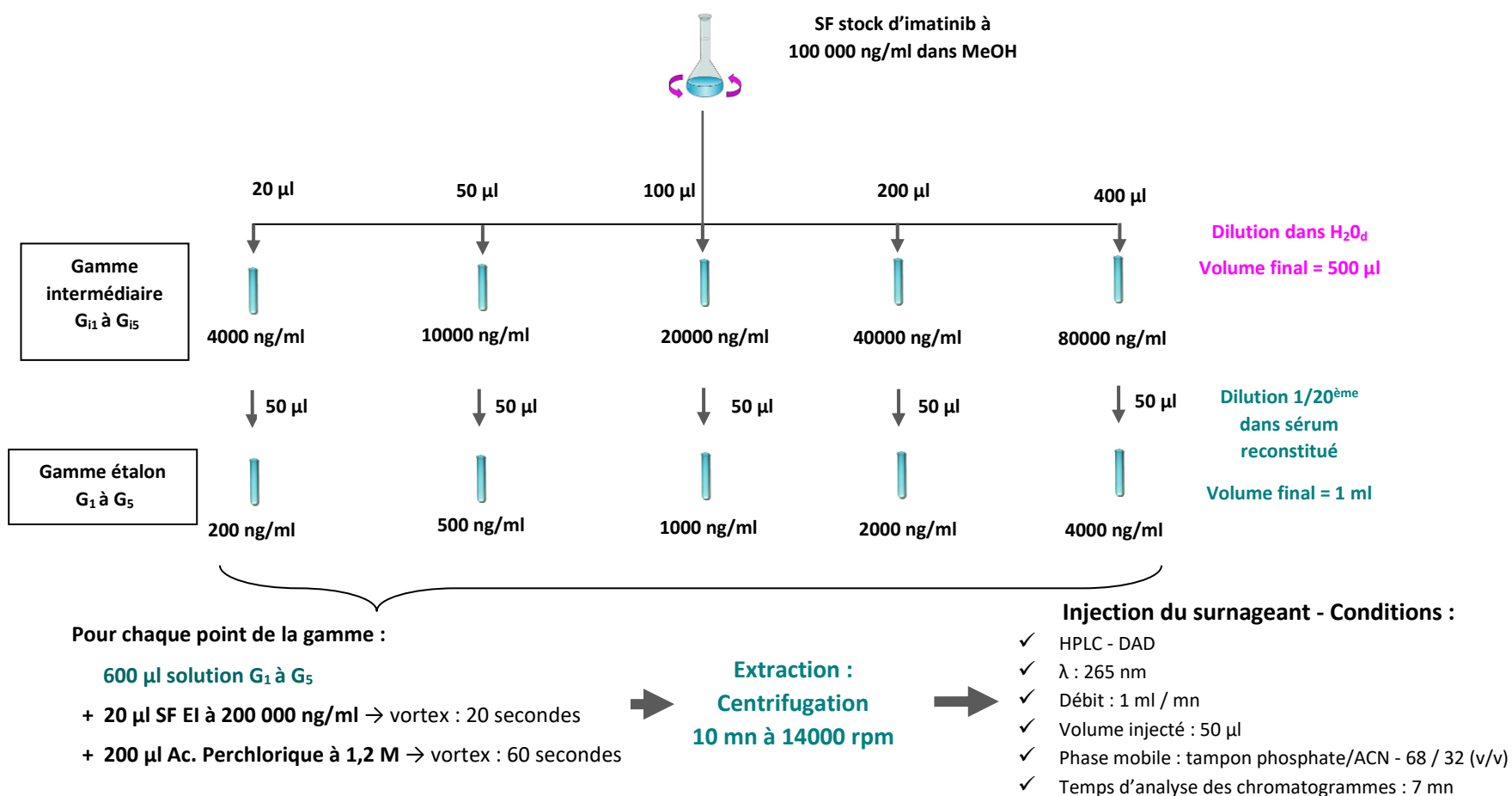


Figure 30 : Schéma récapitulatif de la procédure analytique

Les concentrations plasmatiques d'imatinib (mg/l) sont obtenues par prédiction inverse, en appliquant la formule suivante :

$$x = \frac{(y - b)}{a}$$

Les concentrations d'imatinib, en ng/ml, sont données par la formule :

$$x = \frac{(y - b)}{a} * 1000$$

Chapitre II

Validation analytique

La qualité des mesures chimiques dépend du degré de confiance qui peut être attribué aux résultats. C'est ce qui justifie la nécessité de valider une méthode analytique après que cette dernière ait été mise au point.

La norme ISO 15189 relative aux exigences concernant la qualité et la compétence des laboratoires de biologie médicale, définit la validation comme la « confirmation, par des preuves objectives, que les exigences pour une utilisation spécifique ou une application prévue ont été satisfaites » (169).

La validation s'effectue en confrontant les valeurs observées des caractéristiques de performance d'une méthode à celles des critères de validation, dans les conditions définies d'utilisation.

II.1. Définition des critères de validation

L'approche classique de validation repose sur l'évaluation des caractéristiques de performance critère par critère. Une approche plus récente se base sur une caractéristique de performance unique : l'exactitude.

Concernant la première approche, plusieurs supports de validation de méthodes analytiques ont été publiés, parmi lesquels : stratégies de validation de la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP), lignes directrices ou guidelines de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA ou European Medicines Agency), guides de validation des méthodes bio-analytiques de la Food and Drug Administration (FDA), ...

Pour la réalisation de ce travail, nous nous sommes, principalement, appuyés sur l'aide à la validation des méthodes en Toxicologie et Suivi Thérapeutique Pharmacologique, document réalisé par le groupe de travail « Accréditation » de la Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA) (170). Les principales caractéristiques de performance applicables, mises en avant sont : la spécificité, la fidélité, la justesse, la contamination inter-échantillons, les limites de détection et de quantification, la linéarité et la stabilité.

Des critères de performance supplémentaires, non décrits par ce groupe de travail, ont été déterminés : rendement d'extraction et effet matrice.

Dans un second temps, nous avons construit un profil d'exactitude, à partir des résultats obtenus.

II.1.1. Linéarité

II.1.1.1. Fonction de réponse - Intervalle de dosage

La fonction de réponse d'une procédure analytique est déterminée à partir de la courbe d'étalonnage. Il s'agit de la relation existant entre le signal (rapport entre les signaux de l'imatinib et de l'étalon interne, dans notre cas) et la concentration de la substance à examiner dans l'échantillon, et ce à l'intérieur de l'intervalle de dosage.

Pour une procédure d'analyse donnée, la linéarité des résultats correspond à la capacité de cette procédure, à l'intérieur d'un intervalle de dosage donné, à produire des résultats proportionnels à la concentration de l'analyte, pouvant ainsi être modélisée par une transformation mathématique, le plus souvent, une droite.

L'intervalle de dosage d'une procédure analytique correspond à la plage de concentrations pour laquelle la fidélité, l'exactitude et la linéarité ont été démontrées.

Notre travail a été effectué sur la base d'une gamme d'étalonnage à 5 points, avec un intervalle de dosage compris entre 200 et 4000 ng/ml. Les concentrations plus faibles (0,08 et 0,1 mg/l) n'ont pas été intégrées à la gamme d'étalonnage en raison des fluctuations des résultats en fonction de l'opérateur, donc, d'un défaut de fidélité, mis en évidence lors de l'optimisation de la technique.

Cependant, l'intervalle choisi couvre, largement, les concentrations attendues, avec 3 mesures pour chaque point de gamme. Trois courbes d'étalonnage ont, donc, été réalisées, trois jours de suite. Nous rappelons que les gammes d'étalonnage ont été préparées dans une matrice biologique (sérum lyophilisé reconstitué).

Pour chaque courbe, la pente (a), l'ordonnée à l'origine (b), le coefficient de détermination (R^2) et le coefficient de corrélation (r) ont été déterminés.

II.1.1.2. Tests statistiques

Pour démontrer la linéarité dans l'intervalle de dosage étudié, les vérifications et les tests statistiques suivants ont été réalisés :

- Un test d'homogénéité des variances (Cochran, C), afin de montrer que les variances sont indépendantes du niveau des concentrations. Les variances sont considérées comme homogènes lorsque la valeur expérimentale $C_{\text{Calculé}} < C_{\text{Table}}$ lu sur la table de Cochran, au seuil de probabilité considéré.
- Un test de validité de la droite de régression (Fisher, F), afin de tester la validité de la droite comme modèle mathématique. L'ajustement est considéré comme valide, au seuil de probabilité considéré, lorsque $F_{\text{Calculé}} < F_{\text{Table}}$.
- Un test de la pente de (Fisher, F), afin de vérifier l'existence d'une pente significative. Pour conclure à l'existence d'une pente significative, $F_{\text{Calculé}}$ doit être supérieur à F_{Table} lu sur la table de Fisher, au seuil de probabilité considéré ($F_{\text{Calculé}} > F_{\text{Table}}$).
- Un test de comparaison de l'ordonnée à l'origine avec 0, (Student, t). L'ordonnée à l'origine est considérée comme n'étant pas, significativement, différente de 0, au seuil de probabilité choisi, lorsque $t_{\text{Calculé}} < t_{\text{Table}}$ lu sur la table de Student.
- La valeur du coefficient de corrélation (r) doit être la plus proche de 1. Elle doit être supérieure à 0,959.

L'analyse des résultats des tests relatifs à la linéarité, a été effectuée à l'aide d'une feuille de calcul Excel® validée.

II.1.1.3. Courbe : concentrations calculées / concentrations introduites

Une autre approche de l'étude de la linéarité consiste à tracer la courbe représentant l'évolution des concentrations calculées (estimées) en fonction des concentrations introduites et de vérifier la linéarité entre ces 2 paramètres (171).

Pour vérifier ce paramètre, nous avons utilisé les données issues des 3 gammes d'étalonnage. Pour chaque gamme, l'équation de la droite de régression entre les concentrations estimées et celles introduites, a été déterminée et les limites de confiance à 90 % de la pente moyenne, ont été déterminées.

La linéarité est vérifiée si les limites de confiance sont comprises dans l'intervalle 0,85 à 1,15, qui représentent les critères d'acceptation, au seuil d'incertitude de 5%.

II.1.2. Limites de détection (LOD) et de quantification (LOQ)

II.1.2.1. Limite de détection (LOD)

La limite de détection (LOD ou Limit Of Detection) est le plus petit signal, exprimé en quantité ou en concentration, qui peut être distingué, avec une probabilité donnée. Autrement dit, il s'agit de la plus petite valeur de mesurande dont une procédure analytique peut indiquer la présence avec un niveau de confiance spécifié.

Dans le cadre de cette étude, la détermination de la LOD ne semble pas avoir de pertinence puisque le premier point de la gamme est, très largement, inférieur aux valeurs des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib décrites dans la littérature et aux concentrations cibles recommandées.

Nous avons calculé la LOD, selon cette approche, en divisant la limite de quantification obtenue expérimentalement par 3.

Nous avons également déterminé la LOD en se basant sur les données de la droite de régression, selon la formule suivante (172) :

$$LOD = \frac{3 * \sigma_b}{m_a}$$

Avec :

m_a : moyenne des pentes des droites de régression obtenues avec les gammes d'étalonnage, lors de l'étude de linéarité.

σ_b : écart-type des ordonnées à l'origine des droites de régression obtenues avec les gammes d'étalonnage, lors de l'étude de linéarité.

Une autre approche, qui tient, également, compte de la droite de régression, permet de déterminer la LOD, selon la formule (173) :

$$LOD = \frac{m_b + (3 * \sigma_b)}{m_a}$$

Avec m_b : moyenne des ordonnées à l'origine des droites de régression obtenues, avec les gammes d'étalonnage, lors des essais de linéarité.

II.1.2.2. Limite de quantification

La limite de quantification (LOQ ou Limit Of Quantification) correspond à la plus petite concentration de l'analyte pouvant être quantifiée avec une incertitude acceptable, autrement dit, pouvant être fournie avec un niveau de fiabilité ou une confiance acceptable.

C'est la plus petite valeur pouvant être fournie pour un échantillon de patient.

Pour déterminer cette valeur, nous avons procédé de deux manières

- **Première approche** : nous avons réalisé des dilutions successives du CQI le plus bas (200 ng/ml) dans le blanc sérum, jusqu'à ce que les conditions d'acceptabilité ne soient plus remplies.
Pour chaque niveau de concentration, l'analyse a été répétée six fois.

Pour chaque série de mesures (chaque niveau de dilution), ont été calculés la moyenne (m), l'écart-type (σ), le Coefficient de Variation (CV) ou RSD (Relative Standard Deviation) et l'écart de la moyenne à la valeur théorique (EMVT), qui est l'équivalent d'un biais relatif. Les 2 derniers paramètres ont été comparés à la limite d'acceptabilité, fixée à 20 %.

La LOQ correspond à la valeur de concentration pour laquelle le coefficient de variation et/ou l'écart à la valeur théorique sont inférieurs à la limite d'acceptabilité.

Le calcul de l'écart de la moyenne à la valeur théorique suit la formule suivante :

$$EMVT (\%) = \frac{(m - vt)}{vt} * 100$$

Avec :

m : moyenne des valeurs expérimentales

v_t : valeur théorique

- **Seconde approche** : tient compte de la droite de régression. Elle permet de déterminer la LOQ selon la formule (172) :

$$LOQ = \frac{10 * \sigma b}{ma}$$

Avec :

m_a : moyenne des pentes des droites de régression obtenues avec les gammes d'étalonnage, lors de l'étude de linéarité.

σ_b : écart-type des ordonnées à l'origine des droites de régression obtenues avec les gammes d'étalonnage lors de l'étude de linéarité.

Une autre formule permet de déterminer la LOQ (173) :

$$LOQ = \frac{mb + (10 * \sigma b)}{ma}$$

Avec m_b : moyenne des ordonnées à l'origine des droites de régression obtenues, avec les gammes d'étalonnage, lors des essais de linéarité.

II.1.3. Fidélité

La fidélité exprime l'étroitesse de l'accord (degré de dispersion, coefficient de variation) entre une série de mesures provenant de multiples prises d'un même échantillon homogène, dans des conditions déterminées. Le terme « précision » est parfois utilisé pour évoquer la fidélité.

La fidélité fournit une indication sur les erreurs liées au hasard ou erreurs aléatoires.

Elle englobe la répétabilité, la fidélité intermédiaire et la reproductibilité. Les deux premiers paramètres sont, obligatoirement, déterminés, lors d'une validation.

II.1.3.1. Répétabilité

L'essai de répétabilité consiste à effectuer l'analyse d'un même échantillon, pour le même analyte, dans des conditions identiques : même opérateur, même lot de réactifs, même instrument, ... Il est réalisé au cours d'une même série.

Cinq niveaux de concentration des CQI, ont été utilisés, correspondant aux 5 points de la gamme.

Le groupe de travail de la SFTA recommande un nombre de répétitions ≥ 6 pour chaque série. Ayant multiplié le nombre de niveaux, nous avons réduit le nombre de répétitions à 5 pour des raisons pratiques, en se basant sur d'autres guidelines, tels que celui de l'EMA (174) qui évoque un nombre minimal de répétition égal à 5.

La moyenne (m_r), la variance (S^2_r), l'écart-type (σ_r) et le coefficient de variation (CV_r) des valeurs expérimentales ont été calculés pour chaque niveau, à partir des concentrations déterminées par prédiction inverse.

La variance de répétabilité (S^2_r), correspondant à la moyenne des variances intra-séries, a été déterminée, à partir de 3 séries pour chaque niveau de concentration.

L'erreur de répétabilité, donnée en pourcentage (%), est exprimée par son CV qui est égal au rapport de l'écart-type et de la moyenne des valeurs issues de répétitions sur une série donnée.

Nous avons déterminé le coefficient de variation de répétabilité CV_r , comme étant le rapport entre l'écart-type de répétabilité (σ_r), qui est égal à la racine carrée de S^2_r , et la moyenne des valeurs de concentration obtenues sur les 3 séries de fidélité intermédiaire.

$$CV_r = \frac{\sigma_r}{m_r}$$

Il est comparé au CV limite d'acceptabilité que nous avons fixé à $\pm 15\%$.

II.1.3.2. Fidélité intermédiaire

L'essai de fidélité intermédiaire, parfois qualifiée de reproductibilité intra-laboratoire, consiste à effectuer l'analyse d'un même échantillon, pour le même analyte, dans des conditions différentes : temps, réactifs, gammes d'étalonnage, opérateur, ...

Cinq niveaux de concentration des CQI et 15 répétitions, réparties sur 3 séries sur 3 jours, pour chaque niveau, ont servi à déterminer ce paramètre.

Pour chaque niveau de concentration, la variance inter-séries ou inter-groupes (S^2_g) a été calculée à partir des concentrations déterminées par prédiction inverse.

La moyenne des valeurs de concentration obtenues lors de l'étude de fidélité intermédiaire (m_{FI}), l'écart-type (σ_{FI}) et la variance de fidélité intermédiaire (S^2_{FI}) ont ensuite été déterminés, la variance étant égale à la somme des variances intra- et inter-séries.

$$S^2_{FI} = S^2_r + S^2_g$$

Exprimé en pourcentage, le CV résultant (CV_{FI}) qui représente la fidélité intermédiaire, a été calculé et comparé au CV limite d'acceptabilité, que nous avons fixé à $\pm 15\%$.

$$CV_{FI} = \sigma_{FI} / m_{FI}$$

II.1.4. Justesse (biais)

La justesse exprime l'étroitesse de l'accord entre la valeur moyenne obtenue à partir d'une série de résultats d'essais et une valeur de référence ou valeur vraie.

En l'absence d'échantillons de contrôles raccordés, sur le plan métrologique, à des étalons internationaux, « l'approche de la justesse » est envisagée par comparaison de la moyenne de plusieurs dosages d'un même échantillon à une valeur cible, assimilée à la « valeur vraie ». Dans le cadre de cette étude, nous avons utilisé des étalons de référence certifiés.

La mesure de la justesse est, généralement, exprimée en terme de biais (erreur systématique). Il peut s'agir du biais absolu, du biais relatif ou du recouvrement.

La justesse, exprimée en biais relatif (%), est estimée en comparant la moyenne (m) obtenue lors de l'étude de répétabilité et/ou de fidélité intermédiaire, à la valeur cible attendue, assimilée à la valeur vraie (v) de l'échantillon testé.

$$\text{Justesse (\%)} = \frac{(m - v)}{v} * 100$$

Nous avons déterminé la justesse, pour chaque niveau de concentration, à partir des données de fidélité, cette dernière ayant été établie avec des CQI (étalons de référence certifiés).

Les 5 niveaux de concentration choisis pour les CQI correspondent à :

- CQI₁ à 0,2 mg/l : immédiatement supérieur à la limite de quantification (LOQ).
- CQI₂ à 0,5 mg/l : correspondant à 2,5 fois la valeur du point de gamme le plus bas.
- CQI₃ à 1 mg/l : correspondant au seuil d'efficacité de l'imatinib, le plus souvent recommandé dans la littérature.
- CQI₄ à 2 mg/l : correspondant à la concentration médiane de l'intervalle de dosage.
- CQI₅ à 4 mg/l : correspondant au seuil supérieur de l'intervalle de dosage.

Les valeurs obtenues, exprimées en pourcentage, ont été comparées à la valeur limite d'acceptabilité, fixée à ± 15 %.

II.1.5. Incertitude de mesure

L'incertitude de mesure (U) est définie comme un paramètre non négatif qui caractérise la dispersion des valeurs attribuées à un mesurande, à partir des informations utilisées.

C'est un indicateur de la qualité d'un résultat et de la fiabilité qui peut lui être accordée, elle est associée à tout résultat de mesure.

Les variances de répétabilité (S^2_r), de fidélité inter-groupe (S^2_g) et de fidélité intermédiaire (S^2_{fi}), issues des études de fidélité, peuvent être utilisées pour sa détermination. Le résultat de mesure est alors exprimé avec son intervalle de confiance, selon la formule :

$$IC = \text{résultat} \pm t(\alpha, \nu) * U$$

Ce qui équivaut à :

$$IC = \text{résultat} \pm t(\alpha, \nu) \sqrt{\frac{S^2_g}{k} + \frac{S^2_r}{k * n}}$$

Avec

U : incertitude de mesure.

IC : intervalle de confiance du résultat.

$t(\alpha, \nu)$: valeur de t lue sur la table (α = risque et ν = degrés de liberté ou ddl de S^2_{fi}).

k : nombre de séries utilisées lors de la détermination de la fidélité intermédiaire .

n : nombre de répétitions lors de la détermination de la répétabilité.

Nous avons appliqué cette approche pour déterminer l'incertitude de mesure pour chaque niveau de concentration des CQI.

II.1.6. Rendement d'extraction - Effet matrice

L'objectif de cette étape de validation est de vérifier l'absence d'influence de la matrice sur la concentration en analyte dans l'échantillon.

Les gammes étalons ayant été préparées dans une matrice biologique, l'influence de l'effet matrice n'est pas critique. Nous avons, cependant, étudié ce paramètre selon deux approches :

- Réalisation de courbes d'étalonnage dans la phase mobile, en gardant les mêmes points que ceux de la gamme - matrice. Les préparations ont été réalisées à partir de la solution fille d'imatinib.
Les pentes et ordonnées à l'origine ont été comparées à celles de la gamme - matrice.

- Détermination des rendements d'extraction (RE) sur 3 niveaux de concentrations de l'imatinib (bas, moyen, haut, soit 500, 1000 et 4000 ng/ml) et sur un niveau de concentration pour l'étalon interne (celui utilisé pour charger tous les échantillons, soit 6451,5 ng/ml). A chaque fois, l'analyse a été répétée 5 fois.

La formule générale suivante permet de calculer un rendement d'extraction :

$$RE (\%) = \frac{\text{Surface du pic de la molécule extraite}}{\text{Surface du pic de la molécule non extraite}} * 100$$

Lors de notre étude, nous avons déterminé 2 paramètres :

- ✓ Rendement d'extraction absolu ou coefficient d'extraction absolu : rapport entre le signal (surface) donné par la matrice chargée par une quantité donnée de CQI puis prétraitée et le signal donné par une solution du CQI de même concentration dans la phase mobile, selon l'équation suivante :

$$RE \text{ absolu } (\%) = \frac{\text{Signal de la molécule extraite dans la matrice}}{\text{Signal de la molécule dans la phase mobile}} * 100$$

- ✓ Rendement d'extraction relatif ou coefficient d'extraction relatif : rapport entre le signal donné par la matrice chargée par une quantité donnée de CQI puis prétraitée et le signal donné par une matrice d'abord prétraitée, puis chargée par la même quantité de CQI, selon l'équation suivante :

$$RE \text{ relatif } (\%) = \frac{\text{Signal de la molécule extraite dans la matrice}}{\text{Signal de la molécule chargée dans la matrice après extraction}} * 100$$

II.1.7. Contamination

La contamination inter-échantillons permet de mettre en évidence un éventuel relargage de l'analyte par la colonne chromatographique.

L'étude de la contamination a été menée de la manière suivante : après un cycle de rinçage de l'appareil, un CQI élevé, correspondant au plus haut point de la gamme (4 mg/l) a été analysé, 3 fois de suite, donnant des signaux H1, H2 et H3, avec une moyenne mH. Immédiatement après, un CQI bas, correspondant au plus bas point de la gamme (0,2 mg/l) a, également, été analysé 3 fois de suite, donnant des signaux B1, B2 et B3.

La contamination, exprimée en pourcentage, est donnée par la formule :

$$\text{Contamination (\%)} = \frac{(B1 - B3)}{mH} * 100$$

Le niveau de la contamination doit être proche de zéro. Dans le cas contraire, des règles argumentées de vérification et d'organisation du passage des échantillons, doivent être définies.

II.1.8. Stabilité

II.1.8.1. Solutions de stock d'imatinib

La solution fille (SF) et la solution mère (SM) d'imatinib, étant conservées dans les mêmes conditions (même solvant, l'éthanol et même température de congélation), l'étude de stabilité de la solution de stock s'est limitée à la solution fille.

Pour vérifier la stabilité de cette dernière, nous avons réalisé les essais suivants :

- ✓ Préparation de 3 solutions à 500, 1000 et 4000 ng/ml, par dilution de la SF de CQI d'imatinib et analyse des 3 solutions le jour J₀, jour de préparation de la Solution fille.
Après 3 et 6 mois de conservation de la SF à ≤ -20 °C. , les mêmes solutions sont re-préparées et analysées.
Les signaux obtenus, dans les deux cas, sont, alors comparés.
- ✓ Comparaison des signaux obtenus pour ces 3 niveaux de contrôle, préparés par dilution de la SF de CQI d'imatinib, avant et après 3 cycles de congélation-décongélation de la SF.

II.1.8.2. Gamme intermédiaire d'imatinib

La stabilité de l'imatinib au sein de la gamme intermédiaire a été vérifiée comme suit :

- ✓ Comparaison entre les signaux obtenus pour les 3 niveaux de contrôles cités plus haut, à J₀ (jour de la préparation des solutions intermédiaires) et après une semaine de conservation, à une température ≤ - 20°C.

Dans tous les cas, les solutions ou préparations ont été considérées comme stables si la variation du signal n'excédait pas les 15 % entre la première et la seconde analyse.

II.1.8.3. Matrice biologique

La stabilité de l'imatinib au sein de la matrice biologique a été appréciée à travers la stabilité des échantillons de patients. Les paramètres suivants ont été étudiés :

- ✓ Variation des concentrations plasmatiques obtenues après 2 analyses des mêmes échantillons, réalisées à intervalles de 24 heures, une semaine, un mois, 3 mois et 6 mois.
- ✓ Variation des concentrations plasmatiques obtenues pour les mêmes échantillons, avant et après 3 cycles de congélation-décongélation d'au moins 2 heures.

La stabilité de l'imatinib au sein de la matrice biologique a été admise quand la variation des concentrations plasmatiques, entre la première et la seconde analyse, n'excédait pas les 15 %.

II.1.8.4. Etalon interne (clozapine)

La stabilité de l'étalon interne a été étudiée, selon plusieurs procédés.

- ✓ Dilution extemporanée de la SM et addition immédiate de la SF de clozapine à une matrice biologique.
Comparaison des signaux donnés par la préparation, à J_0 (jour de préparation de la SM de clozapine) et à 3 mois, 6 mois et 12 mois.
- ✓ Comparaison des signaux obtenus après qu'une matrice biologique ait été chargée par une SF, immédiatement après sa préparation, et après que cette SF ait été conservée, 2 heures, à température ambiante.
- ✓ Comparaison des signaux obtenus après qu'une matrice biologique ait été chargée par une SF, immédiatement après sa préparation, et après que cette SF ait été conservée, 2 heures, à une température ≤ -20 °C.
- ✓ Comparaison des signaux obtenus après qu'une matrice biologique ait été chargée par une SF, immédiatement après la préparation de l'échantillon et après conservation de la préparation dans le vial, durant 6 à 8 h, à +15 °C, à l'abri de l'air et de la lumière.

Dans tous les cas, les solutions ou préparations ont été considérées comme stables si la variation du signal n'excédait pas les 15 % entre la première et la seconde analyse.

II.1.9. Spécificité - Sélectivité

La spécificité et la sélectivité sont des notions proches. Les 2 termes sont, souvent, utilisés de manière interchangeable. Il s'agit de la capacité d'une procédure analytique à établir, de manière univoque, l'existence d'une substance à analyser, en présence d'autres composants, potentiellement, présents.

Une méthode « sélective » ou « spécifique » permet le dosage d'un analyte sans interférence dans une matrice complexe. La présence de substances dites « interférentes » altère le signal de mesure, pouvant entraîner des résultats erronés.

En fait, une méthode est spécifique si elle produit une réponse uniquement pour l'analyte d'intérêt. Dans le cas des méthodes séparatives, le terme « sélectivité » est préféré : capacité à différencier et quantifier l'analyte cible en présence d'interférents dans l'échantillon.

Dans notre cas, cette notion est inhérente à la technique puisque la détection par barrette de diodes fournit le spectre d'absorption spécifique de chaque molécule contenue dans l'échantillon, en plus des temps de rétention qui sont, également, spécifiques de chaque analyte.

Le spectre-type de la molécule d'imatinib, en milieu aqueux, a été présenté au cours de la mise au point de la technique.

Afin de visualiser le spectre de l'imatinib dans la matrice biologique, un sérum lyophilisé reconstitué a été chargé en imatinib.

Il en a été de même pour l'étalon interne (clozapine).

Nous avons appréhendé la sélectivité par 2 autres approches :

- Surcharge d'un blanc matrice par diverses molécules médicamenteuses connues (paracétamol, tramadol, naproxène, lamotrigine, ...), utilisées séparément, d'une part, et d'autre part, mélangées et additionnées d'imatinib et de clozapine (étalon interne).

Après analyse, les spectres et temps de rétention obtenus dans le mélange ont été confrontés à ceux de l'imatinib et de la clozapine d'une part, et à ceux des autres molécules retrouvées, d'autre part.

- Analyse d'échantillons de 9 patients polymédicamentés, traités par divers médicaments connus parmi lesquels : allopurinol, metformine, paracétamol, oméprazole, ..., mais non traités par l'imatinib, ni par la clozapine, après surcharge par ces 2 molécules.

Les échantillons de patients ont été analysés séparément, sur des temps de 7 mn, correspondant au temps d'analyse retenu, lors de la mise au point de la méthode de dosage de l'imatinib.

Après analyse, les spectres et temps de rétention des pics obtenus ont été confrontés à ceux de l'imatinib et de la clozapine.

Lors de cette étape, nous nous sommes aidés d'une librairie spectrale.

La liste des molécules utilisées à la surcharge de la matrice biologique ainsi que celle des médicaments administrés aux patients, sont données en annexe 6.

II.2. Profil d'exactitude

Il s'agit d'une approche de validation, relativement, récente, basée sur une caractéristique de performance unique : l'exactitude, qui est une combinaison de la fidélité et de la justesse. Cette approche tient, donc, compte de l'erreur totale (erreur aléatoire et erreur systématique).

Le profil d'exactitude présente l'avantage de proposer une méthode d'interprétation graphique très simple et visuelle, qui facilite la prise de décision sur la validité de la méthode.

À partir de l'écart-type de fidélité intermédiaire ou de reproductibilité, un intervalle de tolérance, d'espérance β , préalablement fixée, contenant une proportion β % de futurs résultats, est construit.

Une fois le profil d'exactitude construit, la validité de la méthode est statuée par rapport à un intervalle d'acceptabilité fixé autour de la valeur cible (valeur cible $\pm \lambda$).

L'intervalle de tolérance permet de garantir qu'une proportion définie des futurs résultats qui seront fournis par la méthode, lors de son utilisation en routine, sera bien incluse dans des limites d'acceptabilité fixées à priori, en fonction des besoins des utilisateurs.

Pour le domaine de validation que nous avons choisi (200 à 4000 ng/ml), nous avons fixé l'espérance β , à 80 % et les limites d'acceptabilité à ± 20 %, par rapport à la valeur cible.

Les données ayant servi à la validation par la procédure classique, ont été utilisées pour construire le profil d'exactitude.

Une feuille de calcul Excel® validée a été utilisée pour la construction du profil d'exactitude.

II.3. Résultats de la validation complète

II.3.1. Linéarité

II.3.1.1. Chromatogrammes

Les figures 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37 et 38 présentent, successivement, les chromatogrammes du blanc réactif, du blanc matrice et ceux des solutions (matrice) des points de la gamme : G₀ (clozapine seule), G₁ (imatinib à 0,2 mg/l et clozapine), G₂ (imatinib à 0,5 mg/l et clozapine), G₃ (imatinib à 1 mg/l et clozapine), G₄ (imatinib à 2 mg/l et clozapine), et G₅ (imatinib à 4 mg/l et clozapine).

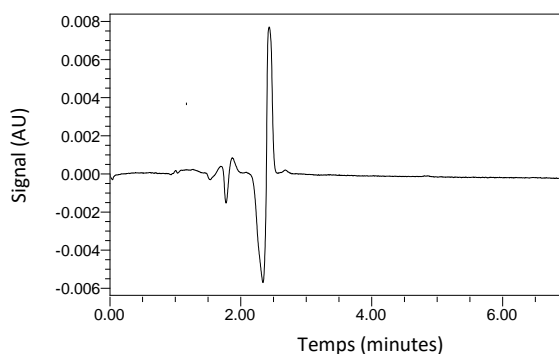


Figure 31 : Chromatogramme du blanc réactif

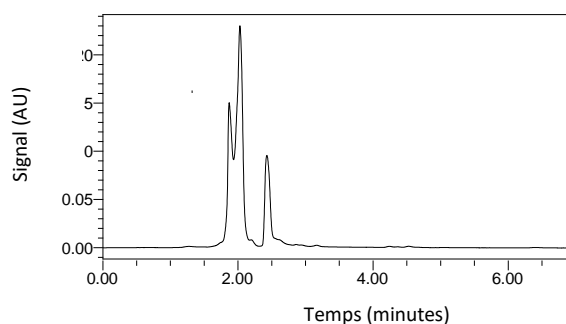
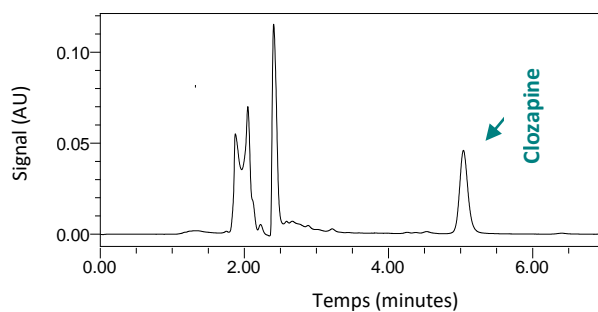
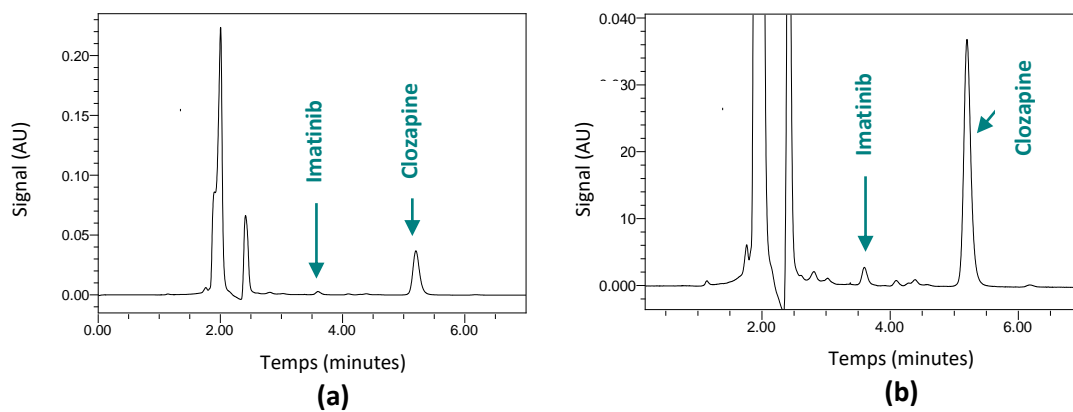
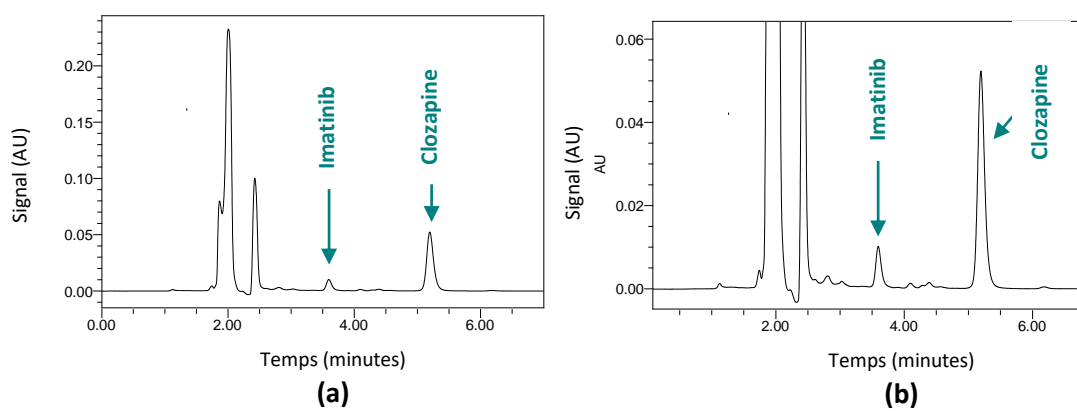


Figure 32 : Chromatogramme du blanc matrice

Figure 33 : Chromatogramme du point G₀ (clozapine)Figure 34 : Chromatogrammes du point G₁ (imatinib à 0,2 mg/l et clozapine)
(a) Vue globale - (b) Zoom sur les picsFigure 35 : Chromatogrammes du point G₂ (imatinib à 0,5 mg/l et clozapine)
(a) Vue globale - (b) Zoom sur les pics

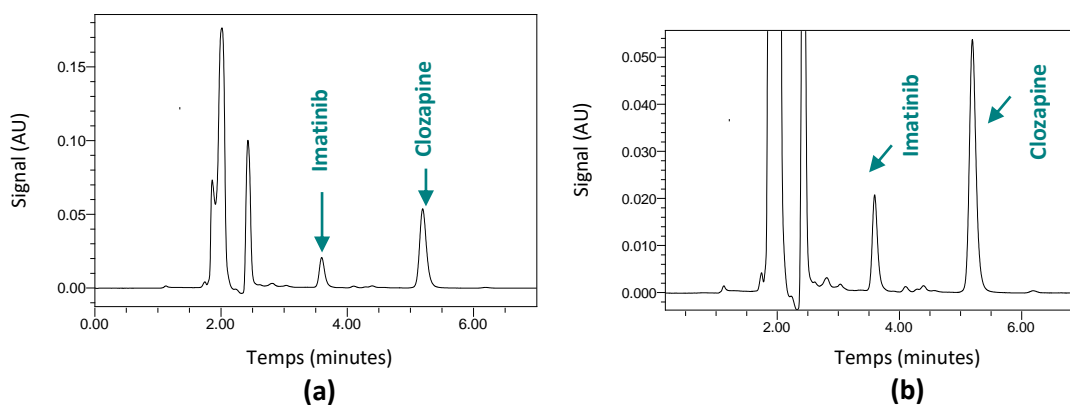


Figure 36 : Chromatogrammes du point G₃ (imatinib à 1 mg/l et clozapine)

(a) Vue globale - (b) Zoom sur les pics

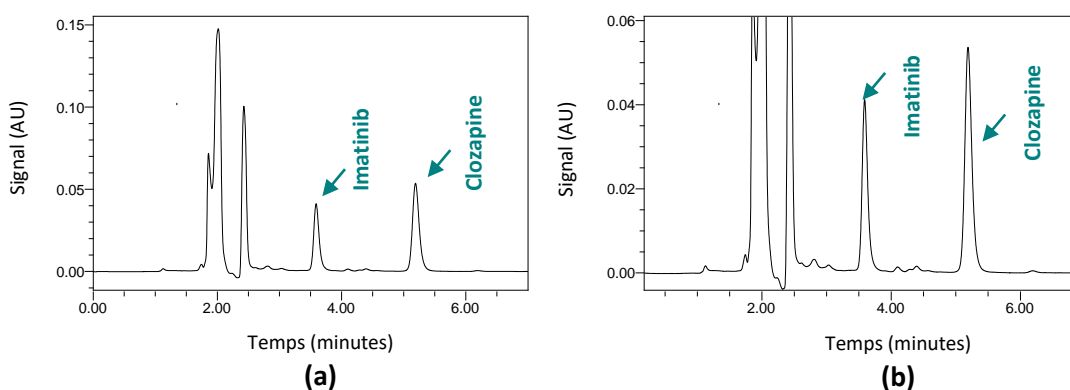


Figure 37 : Chromatogrammes du point G₄ (imatinib à 2 mg/l et clozapine)

(a) Vue globale - (b) Zoom sur les pics

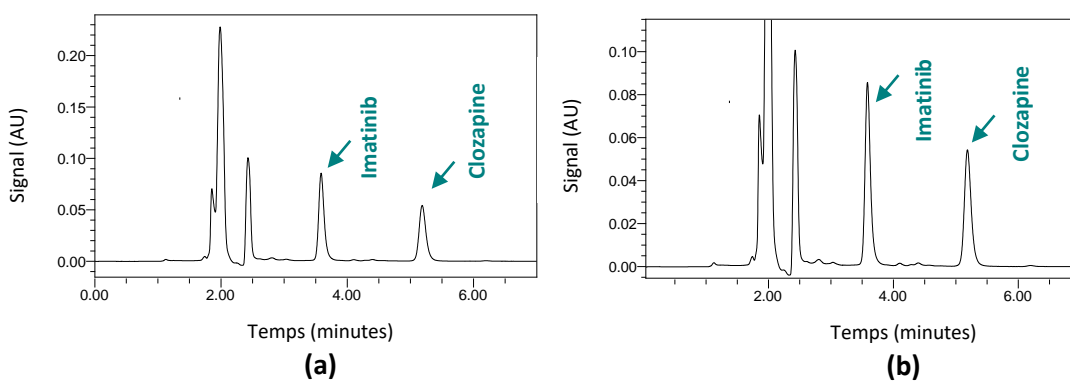


Figure 38 : Chromatogrammes du point G₅ (imatinib à 4 mg/l et clozapine)

(a) Vue globale - (b) Zoom sur les pics

Les chromatogrammes obtenus avec la gamme d'étalonnage permettent, de visu déjà, de constater que les surfaces d'imatinib sont croissantes et les surfaces de clozapine stables, avec l'augmentation des concentrations introduites d'imatinib.

Les rapports de surfaces imatinib/clozapine (signaux) évoluent donc parallèlement aux concentrations introduites.

II.3.1.2. Données de linéarité

A. Première approche

Un modèle de régression linéaire, estimé par la méthode des moindres carrés, a été appliqué et a permis d'obtenir l'équation de la droite reliant le signal à la concentration introduite.

Le tableau XXVIII montre que tous les paramètres de linéarité relatifs à la première approche (lien entre le rapport des surfaces imatinib/clozapine et les concentrations d'imatinib), sont satisfaits.

Tableau XXVIII : Résultats de l'étude de linéarité selon la première approche

Répétition : Jours j1, J2, J3	J1	J2	J3	
Equation de la droite	$y = 0,2632 x - 0,0069$	$y = 0,2784 x - 0,0125$	$y = 0,2758 x - 0,0151$	
Courbe moyenne	$y = 0,2725 x - 0,0115$			
Tests statistiques				
Test	Valeur obtenue		Condition de validité	Résultat
Homogénéité des variances (Cochran)	$C_{exp} =$	0,52	$< C_{table} (5\%, 3, 10) = 0,68$	Valide
Validité des ajustements (Fisher)	$F_{exp} =$	1,92	$< F_{table} (5\%, 3, 10) = 4,83$	Valide
Existence d'une pente significative (Fisher)	$F_{exp} =$	6738	$>> F_{table} (5\%, 3, 10) = 4,83$	Valide
Comparaison de l'ordonnée à l'origine avec 0 (Student)	$t_{exp} =$	1,67	$< t_{table} (5\%, 13) = 2,16$	Valide
Coefficient de corrélation (r)	0,9997		$> 0,9959$	Valide

C_{exp} : valeur expérimentale du test de Cochran.

$C_{table} (5\%, 3, 10)$: valeur lue sur la table de Cochran, au seuil de probabilité $\alpha = 5\%$ et avec 3 et 10 ddl (degrés de liberté).

F_{xp} : valeur expérimentale du test de Fisher.

$F_{table} (5\%, 3, 10)$: valeur lue sur la table de Fisher, au seuil de probabilité $\alpha = 5\%$ et avec 3 et 10 ddl.

t_{exp} : valeur expérimentale du test de Student.

$t_{table} (5\%, 13)$: valeur lue sur la table de Student, au seuil de probabilité $\alpha = 5\%$ et avec 13 ddl.

La courbe d'étalonnage moyenne est présentée par la figure 39.

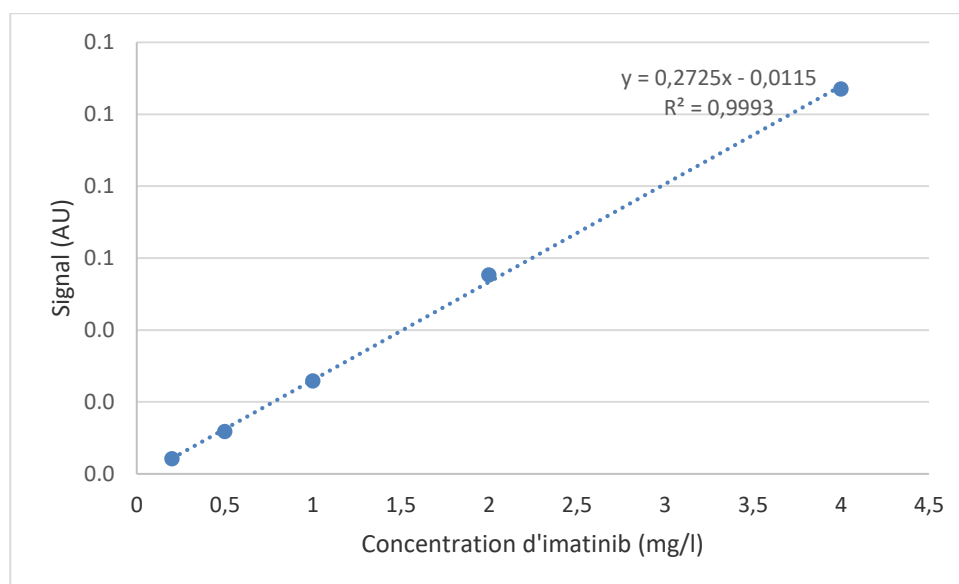


Figure 39 : Dosage chromatographique de l'imatinib. Courbe d'étalonnage moyenne

En se basant sur cette première approche, la linéarité de notre méthode de dosage a été démontrée entre le signal (rapport des surfaces imatinib/clozapine) et les concentrations d'imatinib. Les coefficients de corrélation individuels et moyen de la droite d'étalonnage étaient tous très proches de 1 avec un minimum de 0,9990. L'existence d'une pente significative a été prouvée par un test de Fisher. Ceci démontre que le signal évolue effectivement en fonction de la concentration introduite. Cela permet également d'affirmer que notre méthode est sensible.

B. Seconde approche : concentrations calculées / concentrations introduites

Les résultats de cette approche sont donnés par le tableau XXIX.

Tableau XXIX : Résultats de l'étude de linéarité selon la seconde approche

	J1	J2	J3
Equation de la droite	$y = 0,9997 x - 0,000005$	$y = 1 x + 0,0004$	$y = 1,0001 x - 0,0001$
Courbe moyenne	$y = 0,9999 x + 0,0001$		
Moyenne des pentes	0,9999		
IC / pente moyenne	0,9993 - 1,0005		
IC / pente (%)	99,94 % - 100,06 %		
Validité	85 % - 115 %		Valide

L'intervalle de confiance relatif à la pente moyenne des droites, répond aux critères d'acceptation.

La figure 40 présente la courbe moyenne, issue de la seconde approche.

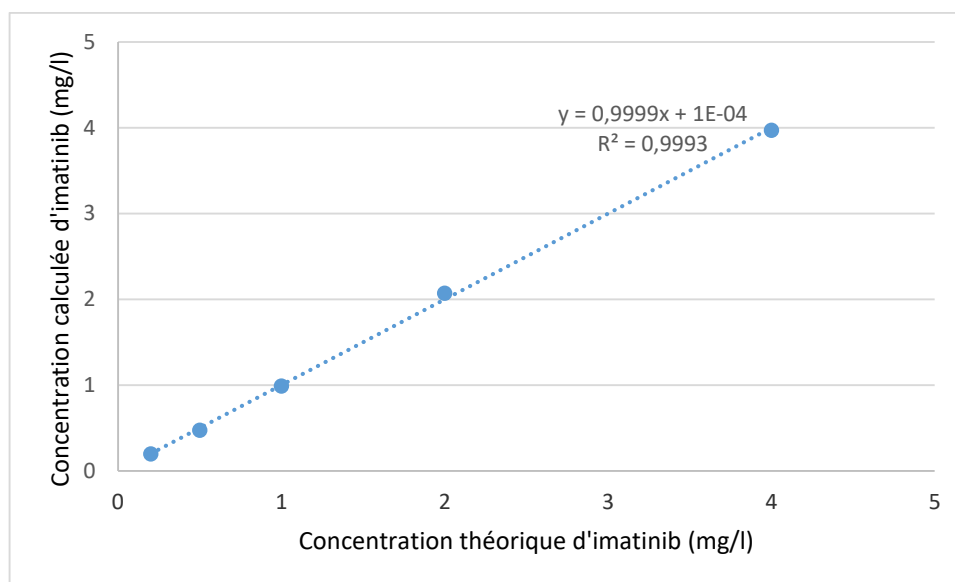


Figure 40 : Dosage chromatographique de l'imatinib. Courbe moyenne selon la seconde approche

L'appréhension de la linéarité selon cette seconde approche a permis de confirmer que les concentrations estimées varient linéairement en fonction des concentrations introduites.

La linéarité est donc vérifiée, sur l'intervalle de concentrations : 0,2 à 4 mg/l.

Notre domaine de linéarité est largement suffisant pour l'estimation des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib, dans le cadre du suivi thérapeutique pharmacologique.

Même si certaines équipes ont présenté des domaines de linéarité plus larges, celui sur lequel nous avons travaillé se rapproche de ceux décrits par certains autres auteurs : 0,08 à 4 mg/l pour Awidi et al. (161) et 0,1 à 4 mg/l pour Roth et al. (166).

Les résultats détaillés de l'étude de linéarité, sont rapportés en annexe 7.

II.3.2. Limites de détection (LOD) et de quantification (LOQ)

Les résultats de l'estimation des LOQ et LOD, selon les différentes approches, sont présentés au tableau XXX.

Les résultats détaillés sont présentés en annexe 7.

Tableau XXX : Résultats de l'estimation des limites de détection et de quantification (LOD et LOQ)

Détermination	LOD (mg/l)	LOQ (mg/l)
Dilutions successives	0,017	0,050
Droite de régression - formule 1 (172)	0,046	0,154
Droite de régression - formule 2 (173)	0,004	0,112

L'estimation de la LOQ par dilutions successives des CQI a donné un résultat 2 à 3 fois inférieur à ceux obtenus en utilisant les droites de régression.

Les résultats d'analyses obtenus avec cette concentration (0,05 mg/l) étant difficilement reproductibles d'un opérateur à l'autre, nous avons écarté les valeurs des LOQ et LOD obtenues avec cette approche.

La méthode de calcul des LOD et LOQ, basée sur l'utilisation des droites de régression et utilisant la moyenne des ordonnées à l'origine, a donné une LOD inférieure à la première et une LOQ proche de 0,1 mg/l, concentration qui avait également été difficile à reproduire d'un opérateur à l'autre, en intra-laboratoire, lors de l'étape de mise au point. Ces valeurs ont donc également été écartées.

Nous avons finalement retenu les résultats issus de l'autre équation qui utilise la droite de régression, à savoir LOD à 0,046 mg/l et LOQ à 0,154 mg/l. Cette LOQ est proche du point de gamme le plus bas (0,2 mg/l).

Les limites de quantification les plus basses décrites dans la littérature correspondent le plus souvent à des techniques ayant appliqué une extraction en phase solide (SPE). Cette dernière présente l'avantage de concentrer les analytes, et d'obtenir ainsi de meilleurs signaux. Mais elle n'est pas à la portée de tous les laboratoires en raison de son coût élevé. A titre d'exemple, Miura et al. ont obtenu une LOQ de 0,01 mg/l (147), Pirro et al. Davies et al., ainsi que Widmer et al. ont obtenu des LOQ de 0,05 mg/l (146, 165, 162).

Ces LOQ correspondent toutefois à la LOQ que nous avons obtenue expérimentalement et que nous avons écartée en raison du manque de reproductibilité de la méthode à cette valeur.

II.3.3. Fidélité

Les résultats de l'étude de fidélité sont résumés dans le tableaux XXXI. Le CV_r qui exprime l'erreur de répétabilité et le CV_{FI} qui représente la fidélité intermédiaire y sont présentés.

Les résultats détaillés de l'étude de fidélité sont présentés en annexe 7.

Pour tous les niveaux de CQI, les CV_r et CV_{FI} répondent au critère d'acceptabilité de $\pm 15 \%$.

Tableau XXXI : Résultats de l'étude de fidélité

Niveau	CQI1	CQI2	CQI3	CQI4	CQI5
Concentration (mg/l)	0,2	0,5	1	2	4
CV_r (%)	4,87	3,35	2,44	4,18	3,31
CV_{FI} (%)	11,52	4,46	2,62	4,18	3,73
Limite d'acceptabilité	15 %				
Résultat CV_r et CV_{FI}	Valides	Valides	Valides	Valides	Valides

Les CV_r et CV_{FI} répondent au critère d'acceptabilité pour tous les niveaux de CQI. Ils sont, en outre, inférieurs à 5 % pour tous les niveaux de CQI, hormis le CV_{FI} du CQI le plus bas, qui dépasse les 10 %, tout en restant acceptable. Cela concorde avec les données précédentes, relatives la difficulté à reproduire les plus petites concentrations.

Pour tous les autres niveaux de CQI, les CV_r et les CV_{FI} sont très proches l'un de l'autre. Des résultats proches de ces 2 niveaux de fidélité, à savoir répétabilité et fidélité intermédiaire, constituent une manifestation de la robustesse de la méthode.

Nous pouvons donc considérer notre méthode comme fidèle et robuste.

II.3.4. Justesse (biais)

Le tableau XXXII présente les résultats de l'étude de justesse. Pour tous les niveaux de concentration des CQI, le biais relatif se situe dans les limites d'acceptabilité.

Les résultats détaillés de l'étude de fidélité sont présentés en annexe 7.

Tableau XXXII : Résultats de l'étude de justesse

Niveau	Concentration (mg/l)	Biais relatif (%)	Condition	Résultat
CQI1	0,2	-1,01	± 15 %	Valide
CQI2	0,5	-2,09		Valide
CQI3	1	-1,90		Valide
CQI4	2	8,64		Valide
CQI5	4	3,74		Valide

L'estimation de la justesse a donné des valeurs de biais relatif, répondant aux critères d'acceptabilité pour tous les niveaux de concentration.

Pour le CQI4, la valeur du biais relatif était relativement plus importante que pour les autres niveaux de CQI, mais remplissant toutefois les conditions d'acceptabilité.

Notre méthode de dosage peut donc être considérée comme juste.

II.3.5. Incertitude de mesure

A partir des résultats de fidélité, l'incertitude de mesure a pu être calculée pour chaque niveau de concentration, le tableau XXXIII en présente les résultats.

Le détail des résultats est présenté en annexe 7.

Tableau XXXIII : Résultats du calcul de l'incertitude de mesure

Niveau	CQI1	CQI2	CQI3	CQI4	CQI5
Concentration (mg/l)	0,2	0,5	1	2	4
Incertainde (U) pour $t_{(5\%, 18)}$ (mg/l)	0,026	0,020	0,017	0,049	0,114
U exprimée en pourcentage (%)	13	4	1,7	2,45	2,85

Les incertitudes de mesure, déterminées pour chaque niveau de concentration, ont donné des valeurs relativement basses, comprise entre $\pm 1,5 \%$ et $\pm 4 \%$ pour la majorité des niveaux de CQI, sauf, de manière prévisible, pour le point le plus bas (0,2 mg/l) pour lequel l'incertitude est de $\pm 13 \%$. Ceci reste cependant tout à fait acceptable, notamment pour un niveau de concentration proche de la LOQ.

II.3.6. Rendement d'extraction - Effet matrice

Les droites de la gamme matrice (GM) et celle, préparée dans la phase mobile (GPM), ont été superposées afin de visualiser d'éventuelles différences (figure 41).

Il existe une différence significative entre les pentes des 2 droites, qui ne sont pas superposables, alors que les ordonnées à l'origine ne diffèrent pas, significativement, au risque $\alpha = 5\%$ (tableau XXXIV).

Le détail de ces résultats est présenté en annexe 7.

Cette différence dans les pentes signe l'existence d'un effet matrice et impose de toujours travailler avec une gamme étalon préparée dans une matrice biologique.

Nous avons déjà décidé de préparer systématiquement nos gammes étalons en matrice biologique, avant de faire ce constat.

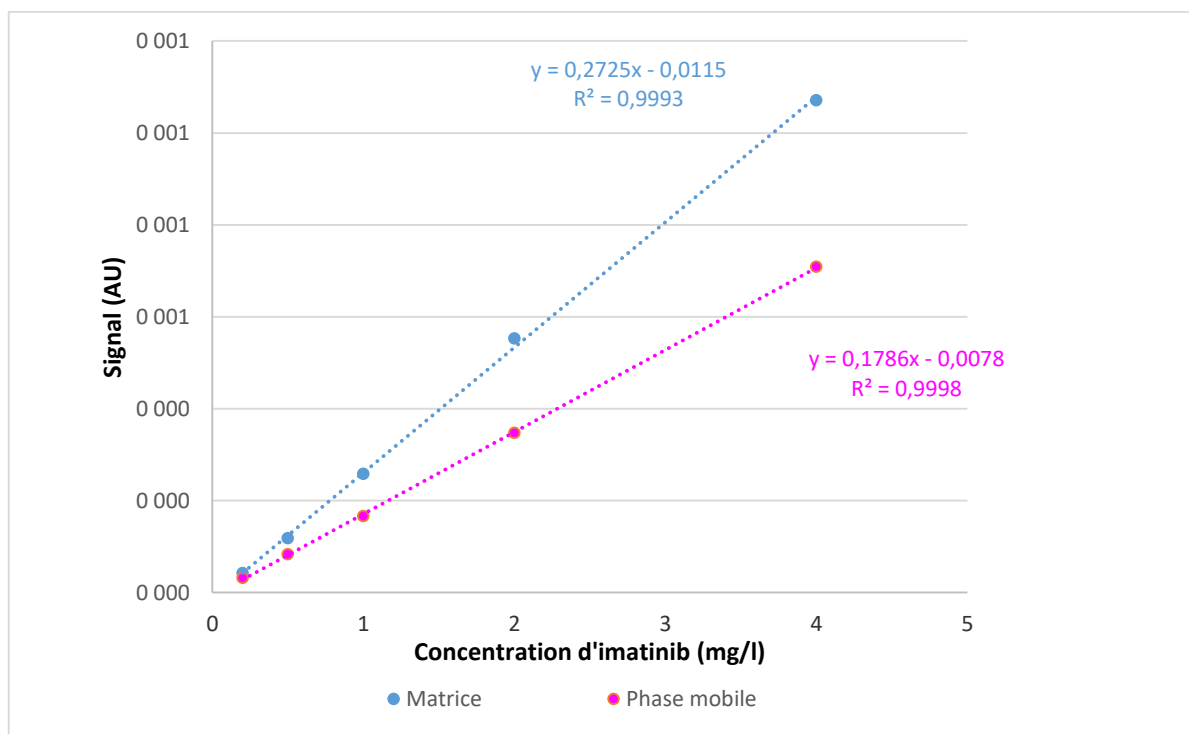


Figure 41 : Superposition des droites moyennes de la gamme matrice et de celle dans la phase mobile

Tableau XXXIV : Comparaison des données des deux gammes : matrice et phase mobile

Equation de la courbe moyenne Phase mobile	$y = 0,1786 x - 0,0077$			
Equation de la courbe moyenne matrice	$y = 0,2725 x - 0,0115$			
Tests statistiques comparatifs				
Test	Valeur obtenue		Condition de validité	Résultat
Comparaison des pentes (Fisher)	$t_{exp} =$	27	$< t_{table} (5\%, 26) = 2,05$	Différence significative entre les pentes
Comparaison des ordonnées à l'origine (Student)	$t_{exp} =$	0,53	$< t_{table} (5\%, 26) = 2,05$	Différence non significative entre les ordonnées à l'origine

Les résultats des calculs des rendements d'extraction sont présentés dans le tableau XXXV.

Les résultats détaillés sont présentés en annexe 7.

Tableau XXXV : Rendements d'extraction de l'imatinib et de la clozapine

Molécule	Niveau de concentration (mg/l)	Rendement d'extraction (RE) (%)	
		RE relatif	RE absolu
Imatinib	0,5	83	84
	1	82	81
	4	80	78
Clozapine	6,452	48	47

Pour l'imatinib, les rendements d'extraction, aussi bien absolus et relatifs, avoisinent les 80 %, pour les 3 niveaux étudiés. Ils restent comparables, donc stables, entre les différents niveaux de concentration. Ceci rend notre technique acceptable, notamment en ce qui concerne la phase d'extraction.

Les rendements d'extraction de la clozapine (étalon interne) sont plus faibles, avoisinant les 50 %. Cette différence par rapport au RE de l'imatinib devrait, à première vue nous dissuader d'utiliser la clozapine comme étalon interne.

Cependant, le fait que le rendement de la clozapine, même plus faible, soit stable dans le temps, nous permet de l'utiliser quand même, au regard de ses avantages (temps de rétention et de ce fait temps d'analyse relativement courts, bonne résolution, disponibilité, coût, ...).

II.3.7. Contamination

Le pourcentage de contamination inter-échantillons, présenté dans le tableau XXXVI, est très faible, avoisinant 0 %. La contamination inter-échantillons est donc négligeable.

Tableau XXXVI : Résultats de l'étude de contamination inter-échantillons

Signal (surface du pic d'imatinib)		Différence des signaux (B1-B3)	Moyenne des signaux (H)	Contamination	Critère de validité	Résultat
H1	487606	104	487637	0,021%	≈ 0	Valide
H2	486524					
H3	488782					
B1	22379					
B2	22127					
B3	22275					

H1, H2, H3 : signaux correspondant aux 3 passages successifs du CQI élevé (4 mg/l).

B1, B2, B3 : signaux correspondant aux 3 passages successifs du CQI bas (0,2 mg/l).

H : moyenne de H1, H2 et H3.

La contamination inter-échantillons étant négligeable, il n'y a donc aucune contrainte à vérifier et à organiser rigoureusement le passage des échantillons, ou à prévoir des échantillons blancs entre les patients.

II.3.8. Stabilité

Les tableaux XXXVII et XXXVIII présentent un résumé des données de stabilité de l'imatinib.

Le détail des résultats de stabilité est exposé en annexe 7.

Pour ce qui est de la stabilité en solution dans du méthanol, les biais relatifs, en valeur absolue, sont généralement inférieurs à 5 % pour les différents niveaux de concentration, sachant que les étapes de dilution et de préparation des échantillons vont chacune apporter un biais. Les solutions filles d'imatinib sont donc stables, selon les critères prédéfinis, jusqu'à 6 mois au moins, après préparation. Leur stabilité est, également, confirmée après 3 cycles de congélation-décongélation et après une semaine de conservation de la gamme intermédiaire, à une température $\leq -20^{\circ}\text{C}$. La congélation de la gamme intermédiaire est donc possible sur une durée d'une semaine au moins.

Tableau XXXVII : Résultats de l'étude de stabilité de l'imatinib en solution

Conditions	Niveau (mg/l)	Biais relatif (%)	Critère de validité	Résultat
Solution fille d'imatinib (SF) à 3 mois	0,5	-0,96	$\pm 15 \%$	Valide
	1	-2,61		Valide
	4	-4,79		Valide
Solution fille d'imatinib (SF) à 6 mois	0,5	-4,73	$\pm 15 \%$	Valide
	1	-1,75		Valide
	4	-2,09		Valide
Solution fille d'imatinib (SF) après 3 cycles de congélation-décongélation	0,5	-0,03	$\pm 15 \%$	Valide
	1	-0,56		Valide
	4	-1,68		Valide
Gamme intermédiaire d'imatinib après une semaine de congélation	0,5	-1,93	$\pm 15 \%$	Valide
	1	4,05		Valide
	4	10,37		Valide

De même, l'imatinib est stable à long terme dans les échantillons de patients, donc dans une matrice biologique, avec des biais relatifs moyens inférieurs à 2 %, aux différents temps de conservation à des températures $\leq -20^{\circ}\text{C}$ et après 3 cycles de congélation-décongélation.

Nous avons déterminé les concentrations d'imatinib jusqu'à 6 mois après la première évaluation mais, nos résultats laissent penser que ces concentrations auraient certainement continué à être stables à des temps plus éloignés. Ceci a d'ailleurs été démontré par plusieurs équipes qui ont conclu à une stabilité de l'imatinib jusqu'à 12 mois, voire plus, lorsqu'il est congelé dans le plasma (73,162,165).

Tableau XXXVIII : Résultats de l'étude de stabilité de l'imatinib au sein de la matrice biologique

Conditions	Biais relatif moyen (%)	Critère de validité	Résultat
Echantillons de patients Congelés, 24 h	0,75	± 15 %	Valide
Echantillons de patients Congelés, 1 semaine	0,75		Valide
Echantillons de patients Congelés, 1 mois	-1,63		Valide
Echantillons de patients Congelés, 3 mois	0,04		Valide
Echantillons de patients Congelés, 6 mois	-1,59		Valide
Echantillons de patients après 3 cycles de congélation-décongélation	-0,02		Valide

Les données de stabilité de l'imatinib sont donc très rassurantes. Les variations de concentrations sont en effet très stables dans les différentes conditions de conservation.

Ces données de stabilité nous laissent une marge assez large lors de nos manipulations, surtout en y ajoutant les autres données retrouvées dans la littérature : stabilité des échantillons sans décantation, à température ambiante pendant au moins 72 h, au moins 3 semaines à température ambiante pour les sérums ou plasmas décantés et 5 mois à + 4°C (73), stabilité jusqu'à 3 jours à température ambiante après extraction (162).

Par ailleurs, et selon les données du tableau XXXIX, la clozapine en solution, répond aux critères de stabilité fixés, lorsqu'elle est conservée, à long terme, dans le méthanol à des températures ≤ -20 °C. Elle est, également, stable en matrice biologique, après extraction, à l'abri de l'air et de la lumière ; par contre, elle montre une instabilité importante, avec une diminution conséquente des signaux, lorsqu'elle est conservée, en solution aqueuse, à température ambiante, même à court terme.

Par ailleurs, et selon les données du tableau XXXIX, la stabilité de la solution mère de clozapine, congelée à des températures ≤ - 20 °C est bonne, au moins jusqu'à 12 mois. Les variations moyennes des signaux sont inférieures à 4 %, en valeur absolue, sachant que, là encore, les étapes de dilution de la SM et de préparation des échantillons, vont apporter leur part dans le biais retrouvé.

La solution fille de clozapine semble par contre moins stable, avec des variations de signaux, après 2 heures de congélation, semblables à celles de la SM après 12 mois de conservation à la même température, et ce après traitement des échantillons dans les mêmes conditions.

Après 2 heures de conservation à température ambiante, les surfaces des pics de la clozapine chutent considérablement, avec une diminution avoisinant les 40 %. Ceci impose de préparer les SF de manière extemporanée.

La clozapine est par contre très stable, jusqu'à au moins 8 heures, après extraction de lorsqu'elle est conservée dans la matrice biologique extraite à +15 °C, à l'abri de l'air et de la lumière.

La clozapine en solution, répond donc aux critères de stabilité fixés, lorsqu'elle est conservée, à long terme, dans le méthanol à des températures ≤ -20 °C. Elle est, également, stable en matrice biologique, après extraction, à l'abri de l'air et de la lumière ; par contre, elle montre une instabilité importante, avec une diminution conséquente des signaux, lorsqu'elle est conservée, en solution aqueuse, à température ambiante, même à court terme.

Tableau XXXIX : Résultats de l'étude de stabilité de la clozapine

Conditions Solutions de clozapine	Biais relatif moyen (%)	Critère de validité	Résultat
Solution mère (SM) à 3 mois	-1,04	± 15 %	Valide
Solution mère (SM) à 6 mois	-3,68		Valide
Solution mère (SM) à 12 mois	-3,97		Valide
Solution fille (SF) 2 h, à température ambiante	-38,99		Non valide
Solution fille (SF) après 2 h de congélation	-3,56		Valide
Solution fille (SF) 6-8 h, dans matrice biologique, après extraction	-0,70		Valide

II.3.9. Spécificité - Sélectivité

II.3.9.1. Spectres d'absorption

Les spectres de référence de l'imatinib et de la clozapine, en milieu aqueux, ont été présentés en figures 21 et 27. Leurs spectres, dans la matrice biologique, sont représentés par les figures 42 et 43.

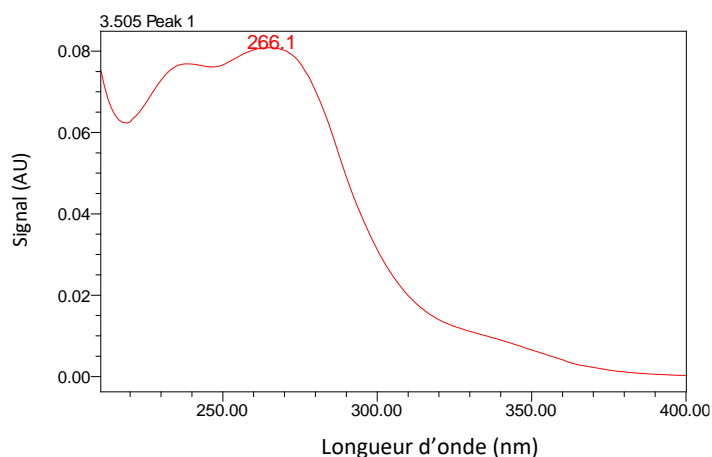


Figure 42 : Spectre d'absorption UV de l'imatinib dans un sérum lyophilisé reconstitué

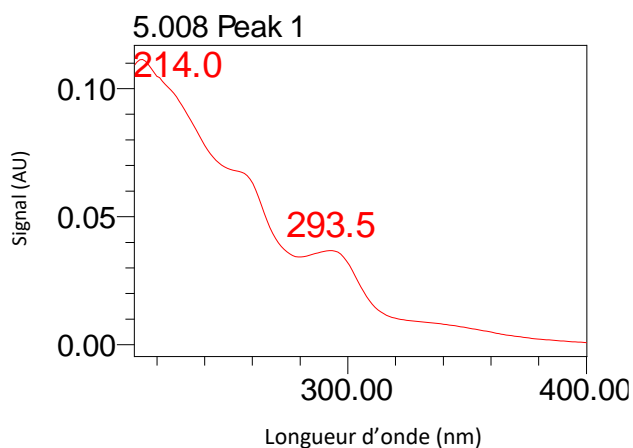


Figure 43 : Spectre d'absorption UV de la clozapine dans un sérum lyophilisé reconstitué

Les spectres d'absorption de l'imatinib en milieu aqueux et à l'intérieur de la matrice biologique sont quasiment superposables. Les longueurs d'ondes maximales diffèrent très légèrement entre les deux milieux.

Pour la clozapine, les longueurs d'ondes maximales sont identiques entre les deux milieux.

II.3.9.2. Mélange de médicaments

Le chromatogramme résultant de l'analyse du mélange de médicaments, a montré un seul pic supplémentaire, en plus de celui de l'imatinib et de la clozapine. Ce pic n'interfère avec aucune de ces 2 molécules (figure 44).

Les pics d'imatinib et de clozapine ont été confirmés par la confrontation des spectres correspondants aux spectres de référence de ces 2 molécules. De plus, leurs temps de rétention respectifs correspondent bien à ceux de l'imatinib et de la clozapine (3,419 mn pour l'imatinib et environ, 5,04 mn pour la clozapine).

Le temps de rétention relatif au troisième analyte est d'environ 3,02 mn. Ce pic a été identifié par la librairie spectrale comme étant celui de la lamotrigine.

Les chromatogrammes individuels de la lamotrigine, à faible et à forte concentration, sont présentés en figure 45. L'analyse de ces chromatogrammes confirme qu'il s'agit de la lamotrigine puisque la préparation individuelle contenant cette molécule a également donné un pic au même temps de rétention et avec un spectre identique.

De plus, la variation de concentration de lamotrigine est visible aussi bien sur le chromatogramme obtenu avec le mélange de médicaments qu'avec celui obtenu avec la lamotrigine seule, avec une modification de la surface du pic correspondant, comme le montre les figures 46 (a et b).

Ce pic n'interfère cependant pas avec celui de l'imatinib ou de la clozapine, aussi bien à faible qu'à forte concentration de lamotrigine, comme le montre les figures 47 (a,b et c). Les 3 composés sont en effet élués à des temps de rétention différents, ne donnant lieu à aucune interférence.

Aucun pic n'a été enregistré avec les préparations individuelles correspondant aux autres molécules.

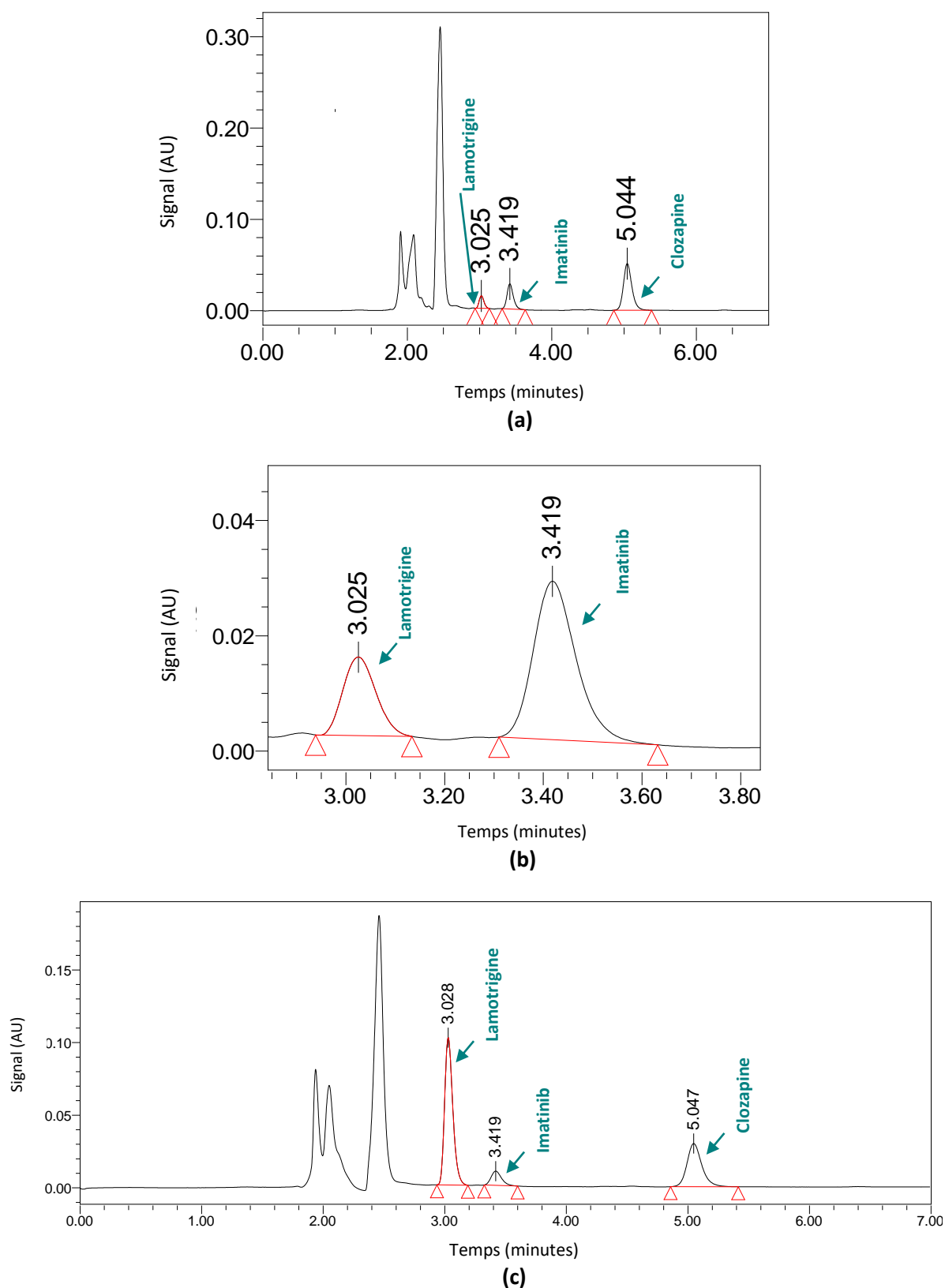
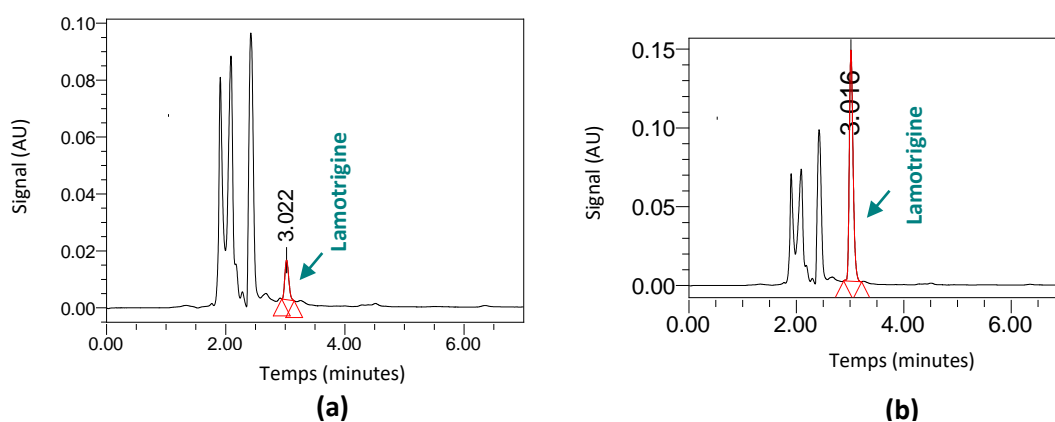


Figure 44 : Chromatogrammes obtenus avec le mélange de médicaments additionnés d'imatinib et de clozapine
(a) avec une faible concentration de lamotrigine - (b) zoom sur (a) - (c) avec une forte concentration de lamotrigine



**Figure 45 : Chromatogrammes obtenus avec la lamotrigine seule
(a) à faible concentration - (b) à forte concentration**

II.3.9.3. Echantillons de patients

Les chromatogrammes des échantillons de patients traités par divers médicaments et chargés en imatinib et en clozapine, ne montrent aucun pic, en dehors de ceux de l'imatinib et de la clozapine (identifiés par leurs spectres et leurs temps de rétention), hormis pour 2 malades parmi les 9.

Les chromatogrammes de ces 2 patients ont montré, chacun, un pic supplémentaire, n'interférant, cependant pas avec les pics de l'imatinib ou de la clozapine. Leurs temps de rétention étaient de 2,644 mn, pour le premier malade et 2,725 mn, pour le second.

La consultation de la bibliothèque spectrale n'a fait ressortir aucun spectre correspondant à ces 2 pics.

Ces patients étaient traités par de l'azithromycine et du paracétamol pour le premier, et par du paracétamol, de la céfotaxime, de la gentamicine, du métronidazole, du valproate de sodium, de la ranitidine et de la vigabatrine pour le second.

Les chromatogrammes de ces 2 patients sont représentés en figures 46 et 47.

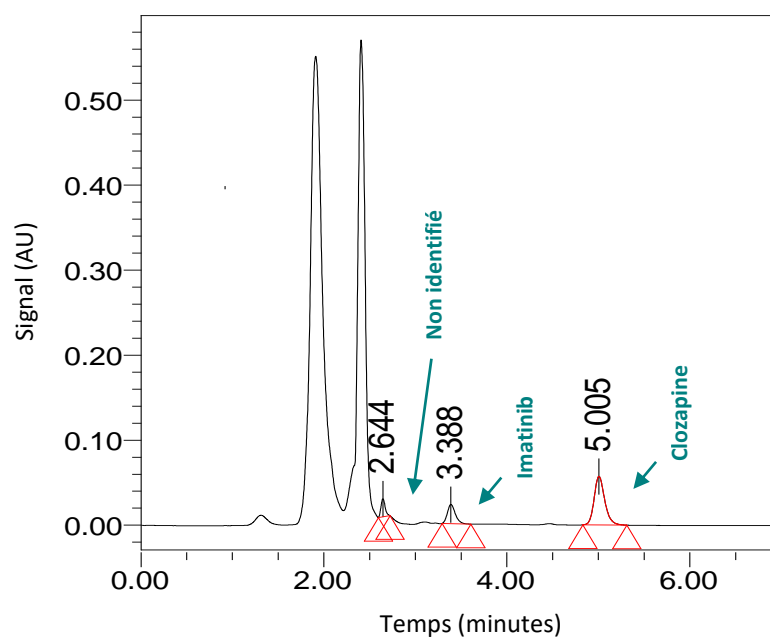


Figure 46 : Chromatogramme obtenu avec l'échantillon du premier patient dans le cadre de l'étude de sélectivité

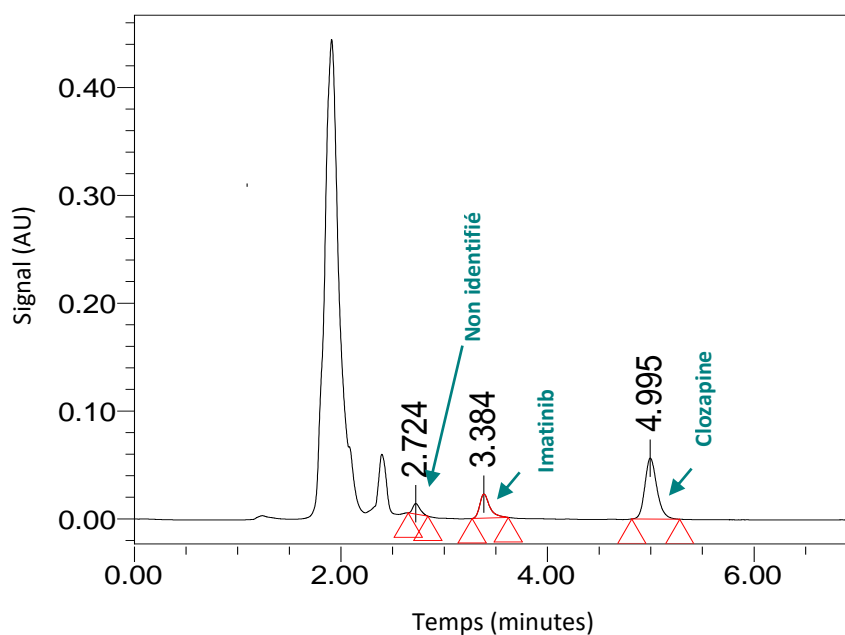


Figure 47 : Chromatogramme obtenu avec l'échantillon du second patient dans le cadre de l'étude de sélectivité

Au vu de toutes ces données, nous pouvons conclure que notre méthode de dosage présente une bonne sélectivité pour l'imatinib.

II.3.10. Résumé des performances de la méthode de dosage de l'imatinib

L'étude des différents critères de performance de notre méthode, un à un, montre qu'ils satisfont tous aux conditions exigées pour la validation analytique.

Le Tableau XL résume les résultats de la validation de la méthode de dosage de l'imatinib.

Il ressort de l'étude de validation que notre méthode est linéaire sur l'intervalle de dosage 0,2 à 4 mg/l.

Elle est de plus sensible, sélective, juste, fidèle et robuste.

Même si nous n'avons pas opté pour les LOD et LOQ les plus basses, les valeurs retenues restent tout à fait compatibles avec l'application au STP de l'imatinib.

Les résultats étant accompagnés de leurs incertitudes de mesure, cela fournit au prescripteur une aide précieuse à leur interprétation.

L'étude de contamination inter-échantillons étant concluante, cela facilite la procédure de passage des échantillons de patients.

Les données de stabilité sont très rassurantes et permettent d'octroyer une large marge de manœuvre à l'investigateur.

Tableau XL : Tableau récapitulatif des résultats de la validation selon l'approche classique

Critère de performance		Résultat		
Linéarité - Domaine d'analyse		0,2 - 4 mg/l	✓	
Limite de détection (LOD)		0,046 mg/l	✓	
Limite de quantification (LOQ)		0,154 mg/l	✓	
Justesse (biais relatif)		-2,09 à 8,64 %	✓	
Fidélité	Répétabilité (CV_r)	2,44 à 4,87 %	✓	
	Fidélité intermédiaire (CV_{fi})	2,62 à 11,52 %	✓	
Incertitude de mesure		1,73 à 13,13 %	✓	
Rendement d'extraction	Imatinib	Absolu	78 à 84 %	✓
		Relatif	80 à 83 %	✓
	Clozapine	Absolu	47 %	✓
		Relatif	48 %	✓
Contamination inter-échantillons		0,021 %	✓	
Effet matrice		✓		
Stabilité		✓		
Spécificité		✓		
Robustesse		✓		

II.4. Résultats de la validation par le profil d'exactitude

Les résultats de la validation par le profil d'exactitude, sont exposés dans le tableau XLI.

Les données introduites pour la construction du profil d'exactitude, sont présentées en annexe 7.

Le profil d'exactitude relatif à notre méthode de dosage, est exprimé par le biais relatif (figure 48).

Tableau XLI : Dosage chromatographique de l'imatinib. Résultats de la validation par le profil d'exactitude

Probabilité β (espérance)	80%				
Limite d'acceptabilité (λ)	$\pm 20\%$				
Critères de validation	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4	Niveau 5
Concentration introduite (mg/l)	0,200	0,500	1,000	2,000	4,000
Concentration moyenne calculée (mg/l)	0,197	0,490	0,989	2,152	4,107
Biais absolu (mg/l)	-0,003	-0,011	-0,011	0,152	0,107
Biais relatif (%)	-1,38%	-2,10%	-1,07%	7,58%	2,69%
Recouvrement (%)	98,63%	97,90%	98,93%	107,58%	102,69%
Ecart type de répétabilité	0,006	0,016	0,017	0,088	0,108
Ecart type de fidélité intermédiaire	0,018	0,018	0,022	0,088	0,141
CV_r de répétabilité (%)	3,17%	3,33%	1,69%	4,10%	2,62%
CV_{fi} de précision intermédiaire (%)	9,18%	3,60%	2,20%	4,10%	3,43%
Limite de tolérance 80% inférieure (mg/l)	0,165	0,464	0,956	2,026	3,893
Limite de tolérance 80% supérieure (mg/l)	0,229	0,515	1,022	2,277	4,322
Limite de tolérance 80% inférieure (%)	-17,27%	-7,21%	-4,37%	1,31%	-2,67%
Limite de tolérance 80% supérieure (%)	14,52%	3,01%	2,22%	13,85%	8,04%

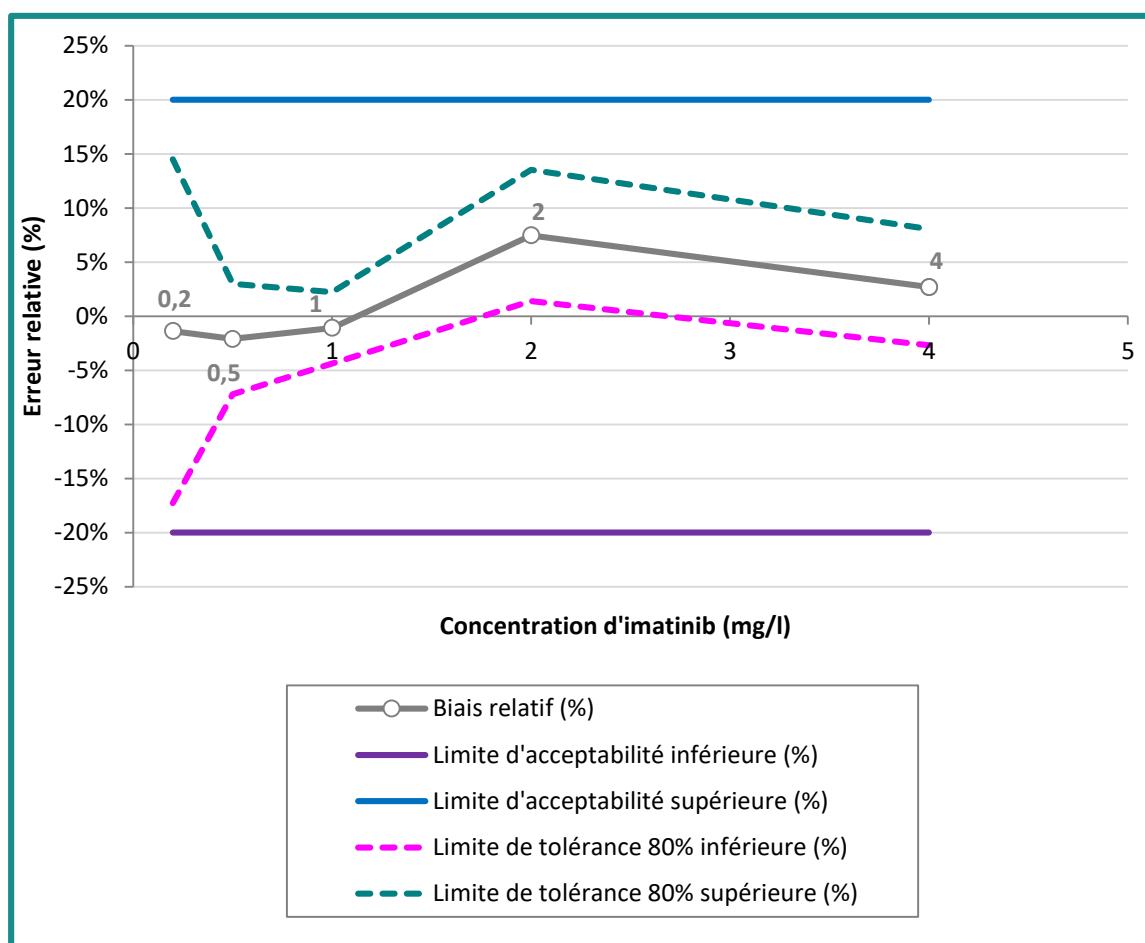


Figure 48 : Dosage de l'imatinib. Profil d'exactitude exprimé par le biais relatif

Pour chacun des niveaux de concentration étudiés, le biais relatif est situé dans les limites d'acceptabilité. Il en est de même pour les coefficients de variation de répétabilité et de fidélité intermédiaire.

Les intervalles de tolérance sont tous compris entre les limites d'acceptabilité inférieure et supérieure.

Le point de rencontre de la limite de tolérance et de la limite de d'acceptabilité représente la valeur de la limite de quantification (LOQ).

Il est à noter qu'aux faibles concentrations d'imatinib, suivant la tendance de l'évolution de la limite de tolérance inférieure, cette dernière devrait croiser la limite d'acceptabilité à un point très proche de la LOQ que nous avons déterminée par calcul à partir de la droite de régression (0,154 mg/l).

Les résultats de la seconde approche de validation, par le profil d'exactitude, rejoignent ceux obtenus avec la méthode classique. Les données de fidélité et de justesse sont, en effet, très proches de celles décrites avec la première méthode. Les petites différences de résultats s'expliquent par le fait que seulement 4 répétitions, au lieu de 5 avec la première approche, ont été utilisées pour les calculs, en accord avec les exigences de la feuille de calcul utilisée.

Au terme de cette première partie de notre travail pratique, nous pouvons donc considérer notre méthode comme validée et pouvant être utilisée, en toute confiance, pour analyser les échantillons de patients.

Chapitre III

Résultats de l'étude de stratégie diagnostique

Cette partie de notre travail pratique consiste en une étude de stratégie diagnostique multicentrique pour la détermination du seuil d'efficacité de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib chez des patients algériens atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique.

III.1. Diagrammes de flux

Les figures 49 et 50 représentent les diagrammes de flux relatifs au déroulement global de l'étude de stratégie diagnostique et à la réalisation de l'objectif principal.

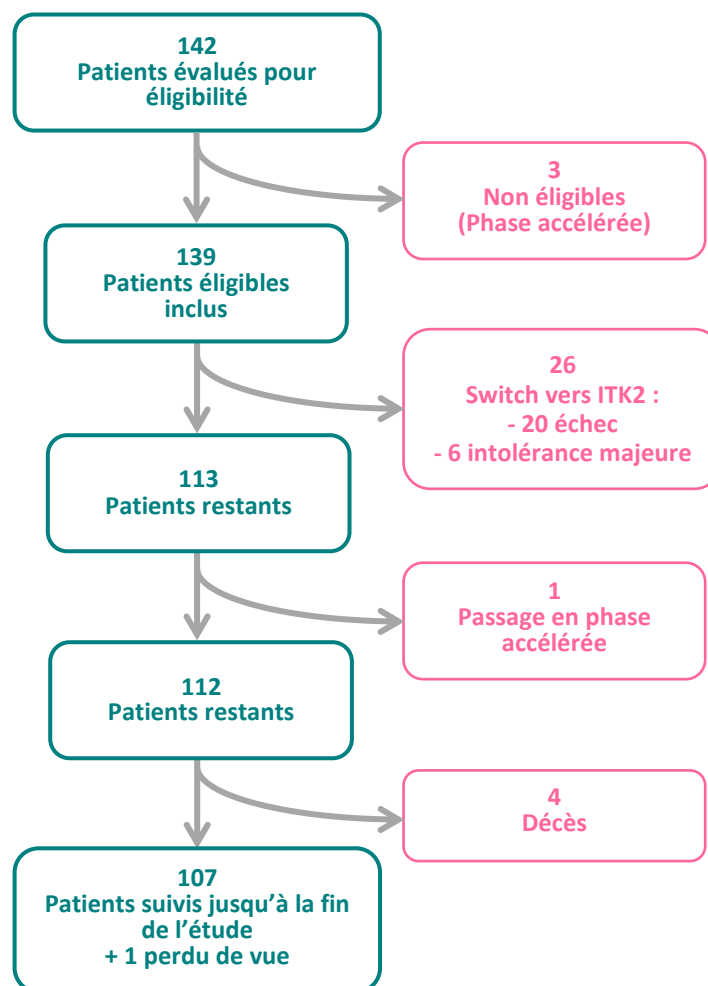


Figure 49 : Diagramme de flux de l'étude de stratégie diagnostique

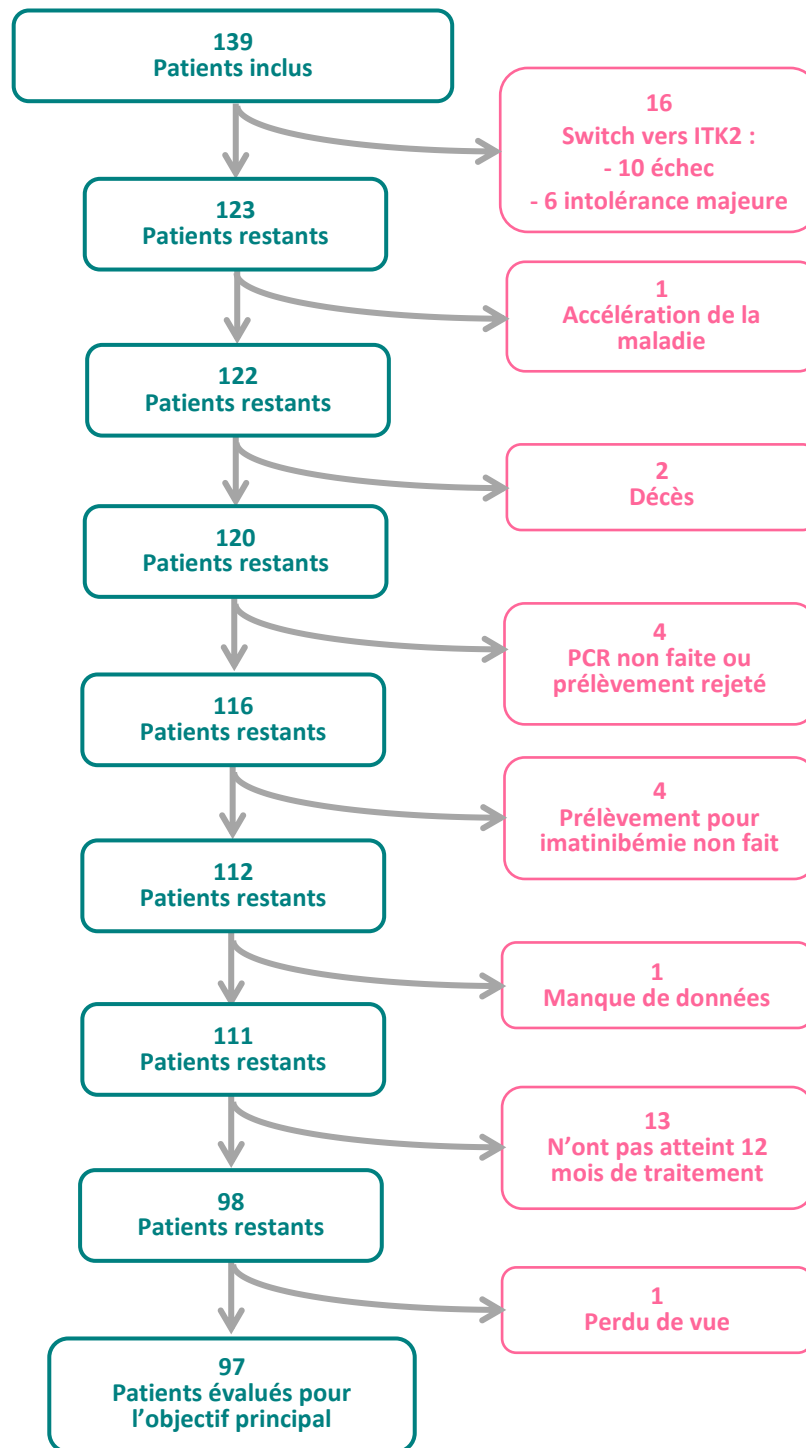


Figure 50 : Diagramme de flux de la réalisation de l'objectif principal

III.2. Résultats de l'étude de stratégie diagnostique

Le détail des données de l'étude de stratégie diagnostique est présenté en annexe 8.

III.2.1. Analyse descriptive de l'échantillon

L'analyse descriptive de l'échantillon porte sur les 139 patients inclus dans l'étude.

III.2.1.1. Répartition selon le centre

La figure 51 montre la répartition des patients selon le service au niveau duquel ils sont suivis pour LMC.

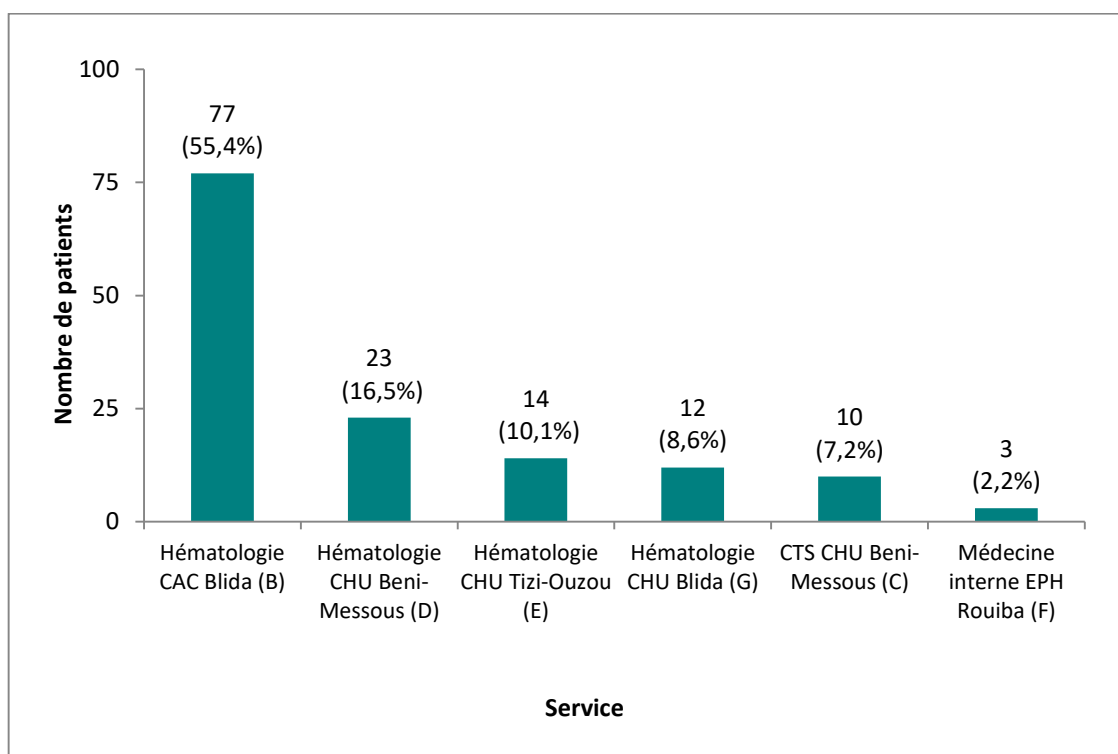


Figure 51 : Répartition des patients selon le service de suivi

III.2.1.2. Répartition selon la wilaya

La figure 52 montre la répartition des 139 patients inclus dans l'étude, selon leur wilaya de résidence.

Notre population est répartie dur 16 wilayas au total.

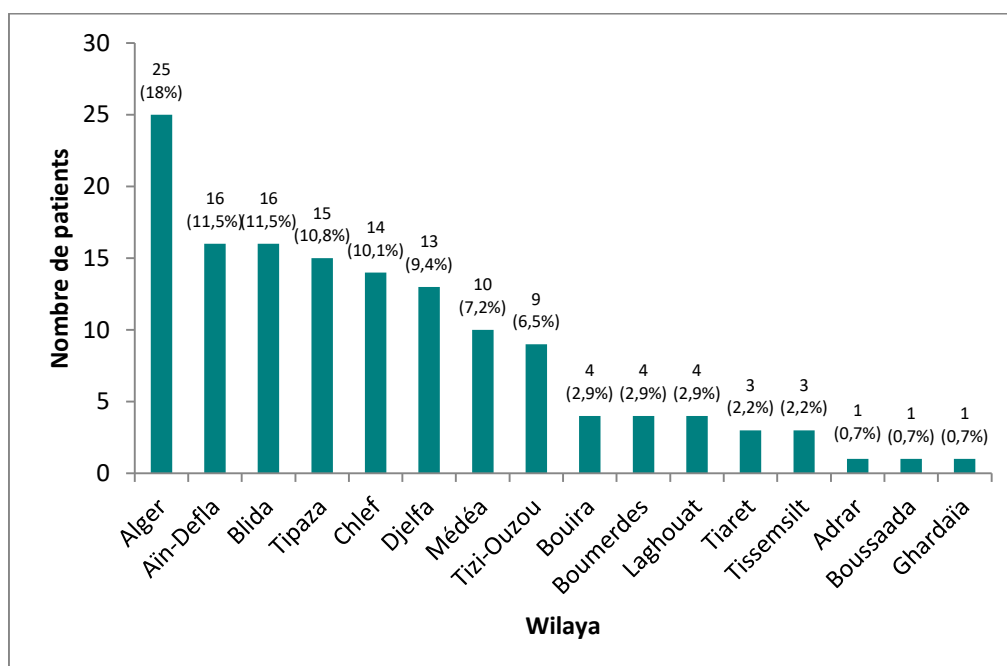


Figure 52 : Répartition des patients selon la wilaya

III.2.1.3. Répartition selon le type de cas

La figure 53 montre la répartition des 139 patients selon qu'il s'agisse de cas incidents ou prévalents.

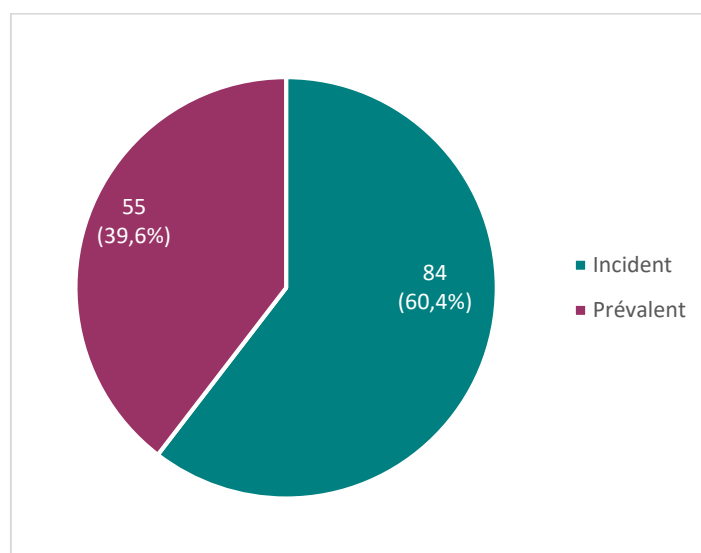


Figure 53 : Répartition des patients selon le type de cas

III.2.1.4. Répartition selon le sexe

La figure 54 montre la répartition des 139 patients selon leur sexe.

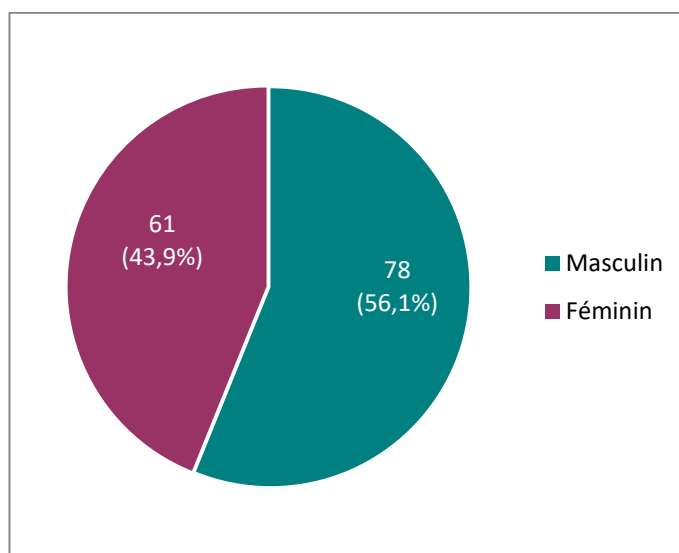


Figure 54 : Répartition des patients selon le sexe

Le sex-ratio (H/F) est égal à 1,28.

III.2.1.5. Age des patients

Le tableau XLII résume les données liées à l'âge des 139 patients.

La répartition des patients par tranches d'âge est présentée par la figure 55.

Tableau XLII : Données relatives à l'âge des patients

Sexe	Effectif	Valeurs extrêmes*	Moyenne*	Médiane*	Ecart-type*	Quartiles*
Hommes	78	18 à 83	47,51	47,00	13,55	40,0 ; 54,0
Femmes	61	21 à 84	48,34	48,00	15,84	36,0 ; 58,0
Total	139	18 à 84	47,88	47,00	14,55	38,0 ; 57,0

* Données exprimées en nombre d'années.

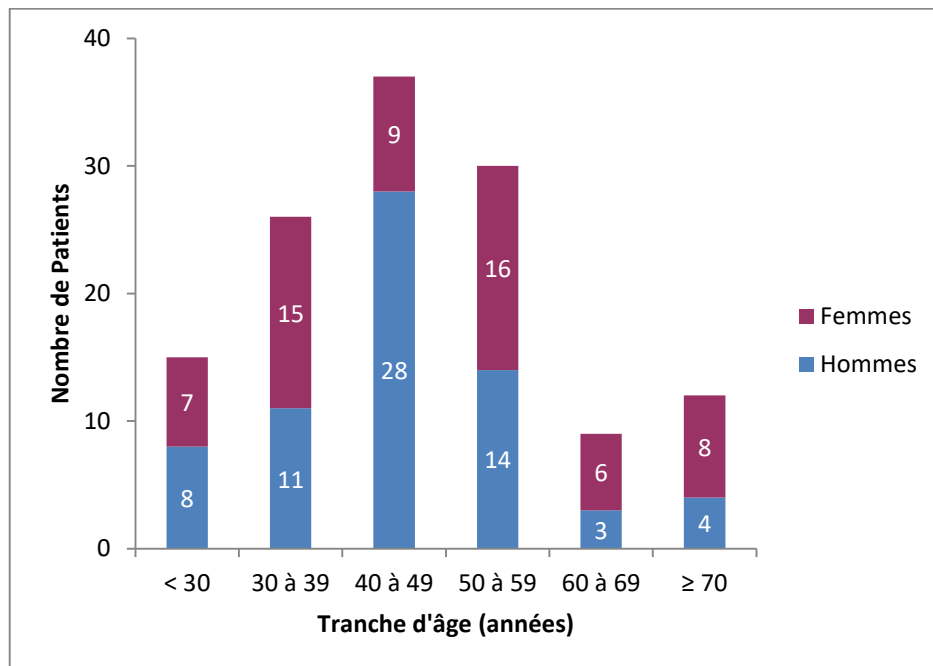


Figure 55 : Répartition des patients par tranches d'âge

L'existence d'un lien significatif a été mise en évidence entre la classe d'âge et le sexe ($p = 0,025$).

III.2.1.6. Caractéristiques anthropométriques

Les données anthropométriques des patients sont résumées par le tableau XLIII.

La répartition des patients en fonction de la classe de BMI (Body Weight Indice ou Indice de Masse Corporelle) est présentée au niveau de la figure 56.

L'information relative au poids et à la taille n'a pas été précisée chez 2 hommes.

Tableau XLIII : Données relatives aux caractéristiques anthropométriques des patients

	Sexe	Valeurs extrêmes	Moyenne	Médiane	Ecart-type	Quartiles	P value
Poids (kg)	Hommes	40 à 107	73,28	71,00	13,80	64,5 ; 81	0,003
	Femmes	40 à 150	66,74	64,00	17,63	57 ; 75	
Taille (cm)	Hommes	150 à 186	172,49	172,0	7,04	168 ; 177,5	< 10 ⁻⁶
	Femmes	148 à 176	160,26	160,0	6,69	155 ; 165	
BMI (kg/m ²)	Hommes	16,3 à 33,6	24,58	24,35	4,10	21,5 ; 27,6	0,382
	Femmes	17,1 à 50,7	25,89	24,70	6,04	22,2 ; 29,7	

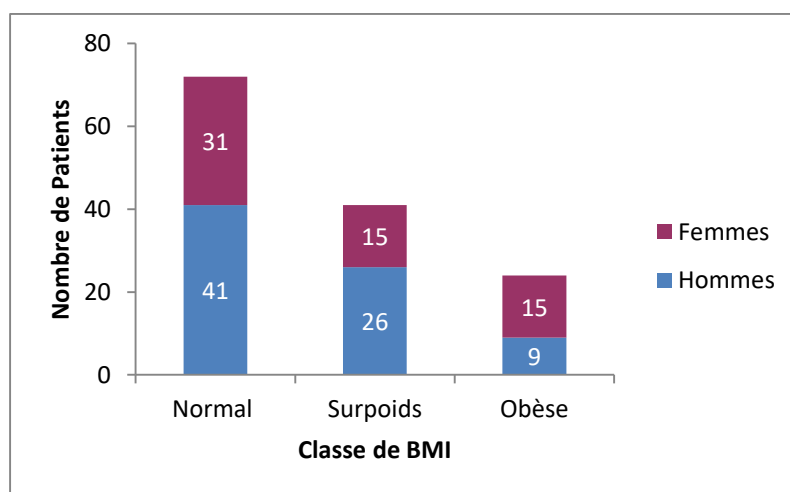


Figure 56 : Répartition des patients par classe de BMI

Il existe un lien significatif entre le sexe et le poids, de même qu'entre le sexe et la taille au sein de notre population d'étude, mais aucun lien significatif n'a été mis en évidence entre la classe de BMI et le sexe ($p = 0,120$).

III.2.1.7. Répartition selon le niveau d'instruction

La répartition des patients en fonction de leur niveau d'instruction est présentée au niveau de la figure 57.

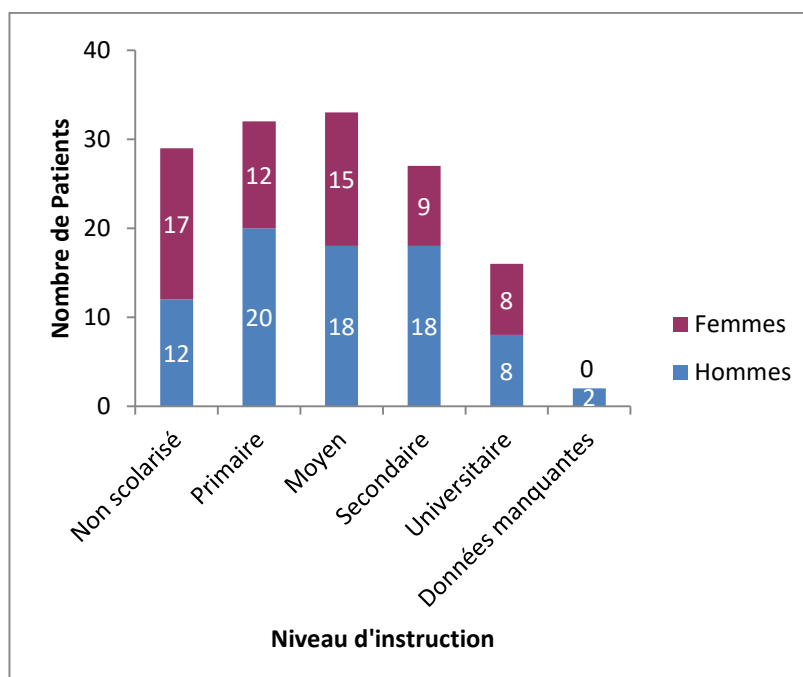


Figure 57 : Répartition des patients par niveau d'instruction

Il n'a pas été mis en évidence de lien significatif entre le niveau d'instruction et le sexe, au sein de notre population d'étude ($p = 0,407$).

III.2.2. Données diagnostiques

III.2.2.1. Nombre de globules blancs au diagnostic

L'information relative au nombre de globules blancs au diagnostic a été reportée chez 93 patients (Tableau XLIV).

Tableau XLIV : Données relatives aux nombre de globules blancs au diagnostic

	Effectif	Valeurs extrêmes	Moyenne	Médiane	Ecart-type	Quartiles
Nombre GB (éléments /mm ³)	93	17480 à 628000	173817	141600	116014	90590 ; 229000

III.2.2.2. Présence d'une splénomégalie

L'information relative à la présence d'une splénomégalie au diagnostic a été reportée chez 136 patients (Figure 58).

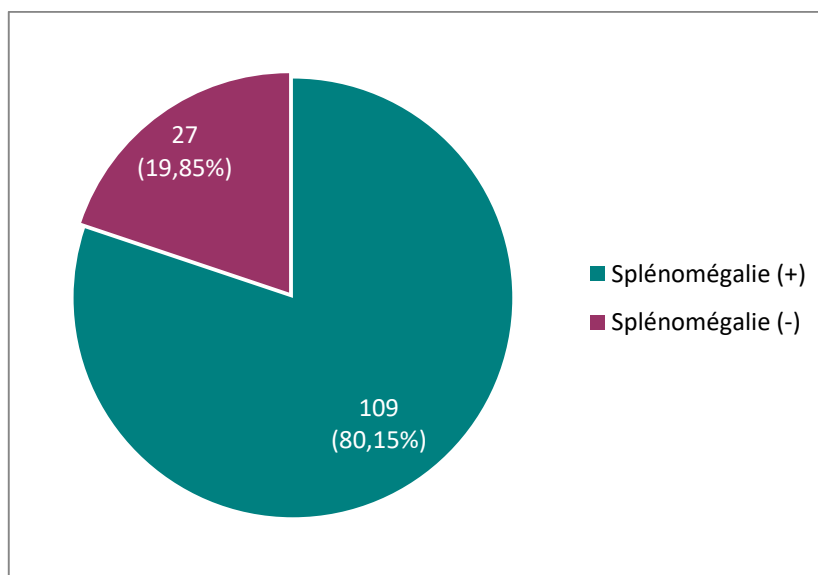


Figure 58 : Répartition des patients selon la présence de splénomégalie au diagnostic

III.2.2.3. Diagnostic spécifique

La répartition des patients selon que les examens spécifiques de diagnostic (cytogénétique et moléculaire) ont été effectués ou non, sont présentés par les figures 59 et 60.

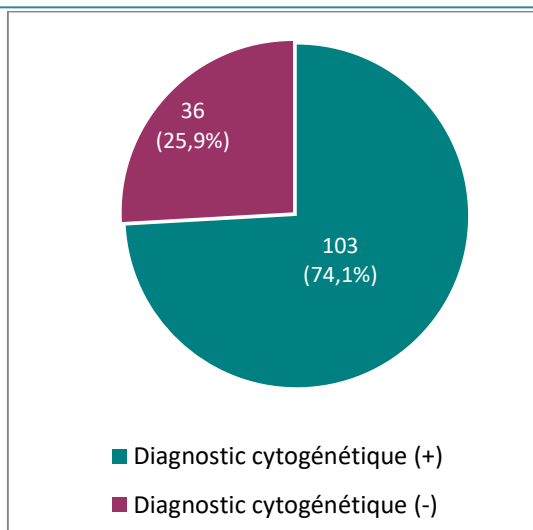


Figure 59 : Répartition des patients selon le fait que le diagnostic cytogénétique ait été effectué ou non

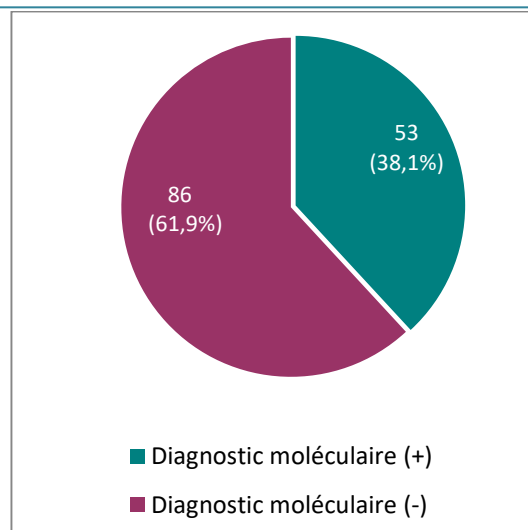


Figure 60 : Répartition des patients selon le fait que le diagnostic moléculaire ait été effectué ou non

III.2.2.4. Anomalies chromosomiques additionnelles

L'information relative à la présence ou non d'anomalies chromosomiques additionnelles (ACA) au diagnostic a été reportée chez 102 patients parmi les 103 ayant bénéficié d'un examen cytogénétique de diagnostic (Figure 61).

La répartition des patients présentant une ACA en fonction du type d'ACA est présentée en figure 62.

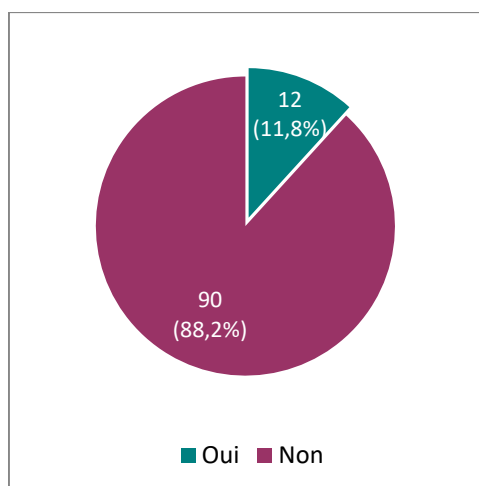


Figure 61 : Répartition des patients en fonction de la présence d'une anomalie cytogénétique additionnelle au diagnostic

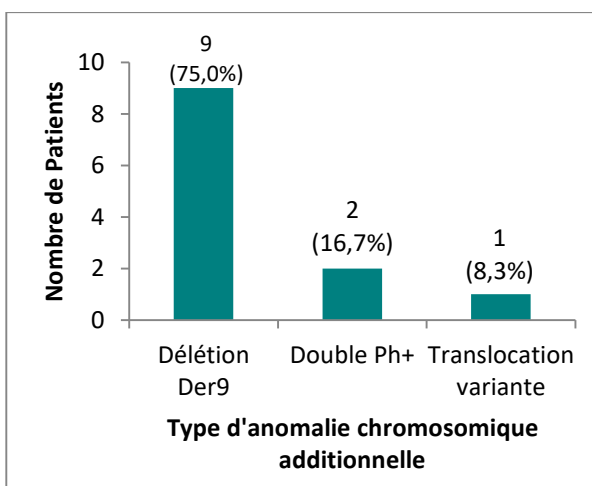


Figure 62 : Répartition des patients en fonction du type d'anomalie chromosomique additionnelle

III.2.2.5. Scores pronostiques

A. Score de Sokal

L'information relative au score de Sokal a été reportée chez 85 patients (Tableau XLV).

La répartition des patients en fonction de la classe du score de Sokal est présentée en figure 63.

Tableau XLV : Données relatives aux valeurs du score de Sokal

	Effectif	Valeurs extrêmes	Moyenne	Médiane	Ecart-type	Quartiles
Score de Sokal	85	0,53 à 3,46	1,25	1,16	0,59	0,81 ; 1,47

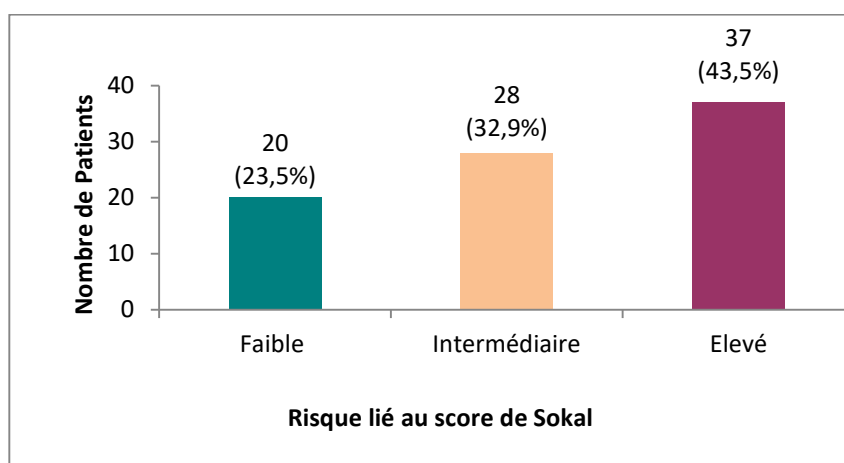


Figure 63 : Répartition des patients selon le risque lié au score de Sokal

B. Score EUTOS

L'information relative au score EUTOS a été reportée chez 76 patients (Tableau XLVI).

La répartition des patients en fonction de la classe du score EUTOS est présentée en figure 64.

Tableau XLVI : Données relatives aux valeurs du score EUTOS

	Effectif	Valeurs extrêmes	Moyenne	Médiane	Ecart-type	Quartiles
Score EUTOS	76	0 à 161	77,25	79,50	34,82	52 ; 98

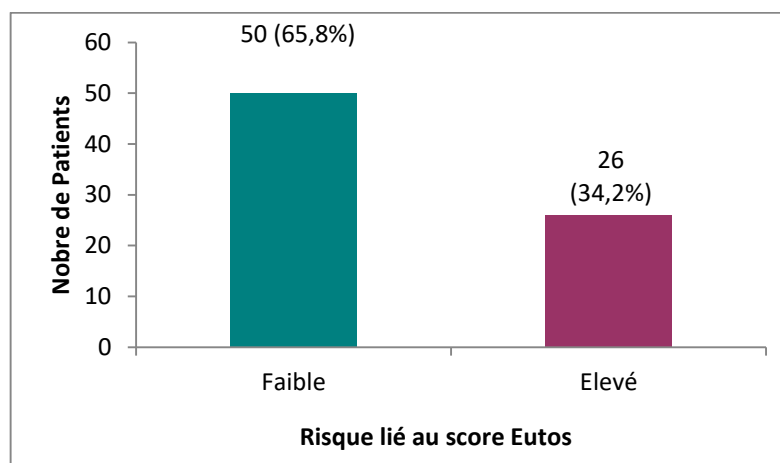


Figure 64 : Répartition des patients selon le risque lié au score EUTOS

C. Score de Hasford

L'information relative au score de Hasford a été reportée chez 74 patients (Tableau XLVII).

La répartition des patients en fonction de la classe du score de Hasford est présentée en figure 65.

Tableau XLVII : Données relatives aux valeurs du score de Hasford

	Effectif	Valeurs extrêmes	Moyenne	Médiane	Ecart-type	Quartiles
Score de Hasford	74	84 à 2213	1114,2	1067,5	494,48	709 ; 1475

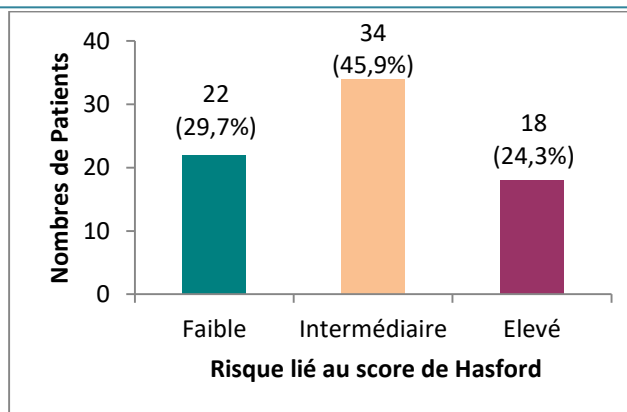


Figure 65 : Répartition des patients selon le risque lié au score de Hasford

D. Score ELTS

Le score ELTS a été déterminé chez un seul patient, avec une valeur de 1,35, correspondant à un risque faible.

III.2.2.6. Pathologies et traitements associés

La répartition des patients en fonction de la présence de pathologies associées et de la prescription d'autres traitements, liés aux pathologies associées est donnée en figures 66 et 67.

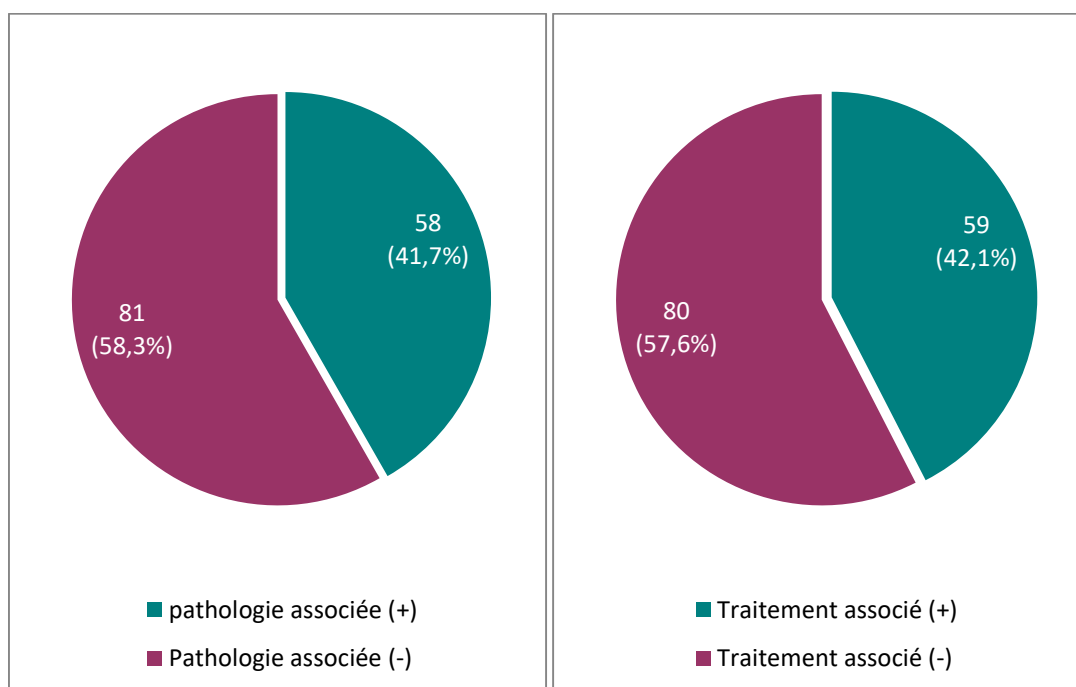


Figure 66 : Répartition des patients en fonction de la présence de pathologie(s) associée(s)

Figure 67 : Répartition des patients en fonction d'éventuels traitements associés en lien avec d'autres pathologies

III.2.3. Données liées au traitement et au suivi des patients

III.2.3.1. Durée de suivi

Selon le tableau XLVIII, la durée moyenne de suivi des patients dans le cadre de la présente étude est de 16,4 mois.

Tableau XLVIII : Données relatives à la durée de suivi des patients

	Effectif	Valeurs extrêmes	Moyenne	Médiane	Ecart-type	Quartiles
Durée de suivi (mois)	139	1 à 24	16,4	18	6,7	11 ; 23

III.2.3.2. Traitement par l'imatinib

A. Posologie initiale

La figure 68 expose la répartition des patients en fonction de la posologie initiale d'imatinib qui leur a été prescrite.

Dans l'un des services de suivi, une posologie initiale de 300 mg/j est souvent prescrite durant les premiers jours de traitement pour en surveiller la tolérance, avant que celle-ci ne soit augmentée à 400 mg/j. Dans ce cas, c'est la posologie de 400 mg/j qui est comptabilisée.

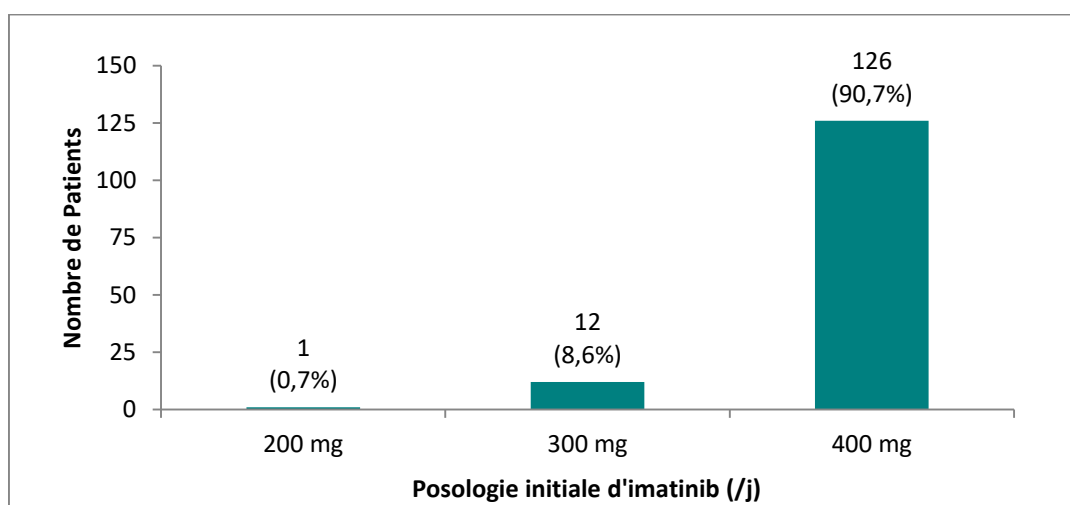


Figure 68 : Répartition des patients selon la posologie initiale d'imatinib prescrite

B. Modification de posologie

Parmi les 139 patients inclus, 49 ont eu une modification de la posologie d'imatinib (figure 69).

Dans un quart des cas, il s'agissait d'une augmentation de dose, comme le montre la répartition des patients ayant subi une modification de posologie (figure 70).

Les patients ayant entamé leur traitement à une posologie de 300 mg/j durant les premiers jours pour en évaluer la tolérance et ayant ensuite vu leur posologie augmentée à 400 mg, indépendamment de tout signe de non réponse au traitement, n'ont pas été comptabilisés parmi ceux pour lesquels la posologie a été augmentée.

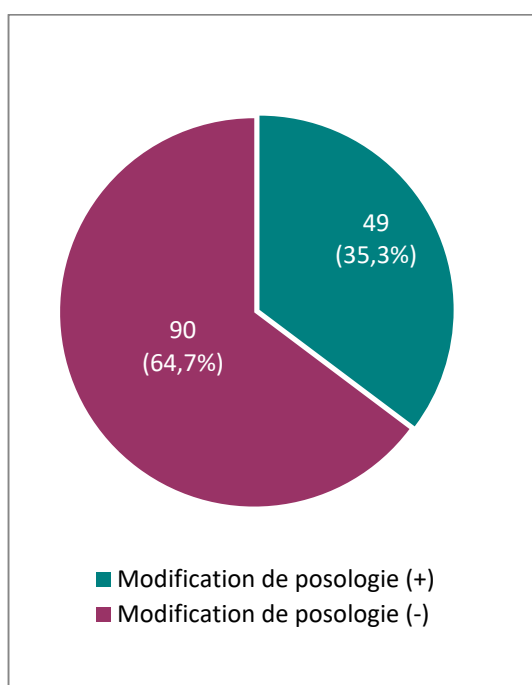


Figure 69 : Répartition des patients en fonction de la modification de la posologie initiale d'imatinib

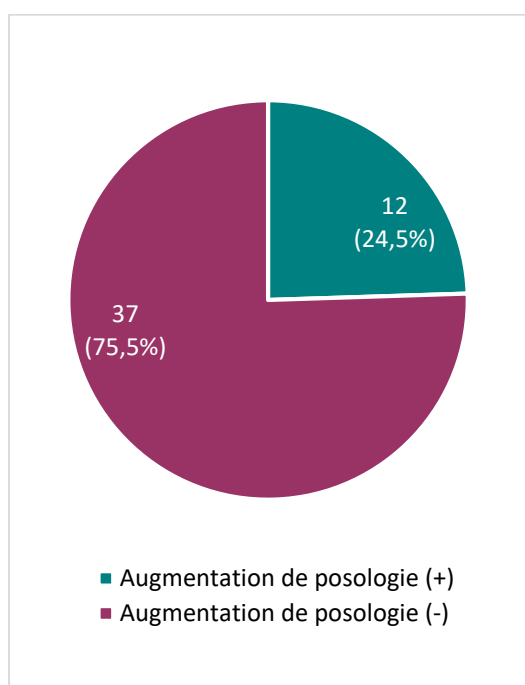


Figure 70 : Répartition des patients en fonction de l'augmentation ou non de la posologie d'imatinib

C. Interruption momentanée du traitement

La figure 71 montre la répartition des patients en fonction de l'interruption ou non de leur traitement par imatinib (interruption momentanée).

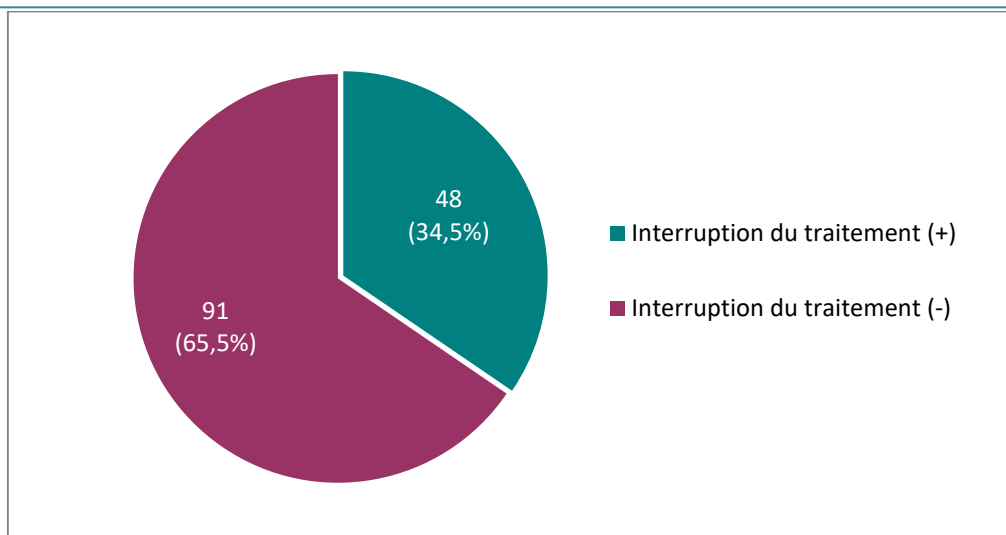


Figure 71 : Répartition des patients en fonction d'une éventuelle interruption momentanée du traitement par l'imatinib

D. Observance au traitement

Les patients ont été répartis en « observants » et « non observants » au traitement, selon leur propre estimation (figure 72) et selon l'estimation de l'investigateur (figure 73).

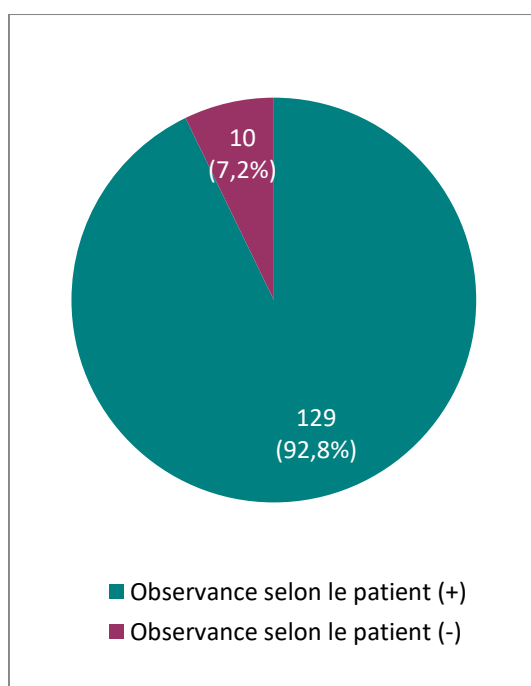


Figure 72 : Répartition des patients en fonction de l'observance au traitement selon leur propre estimation

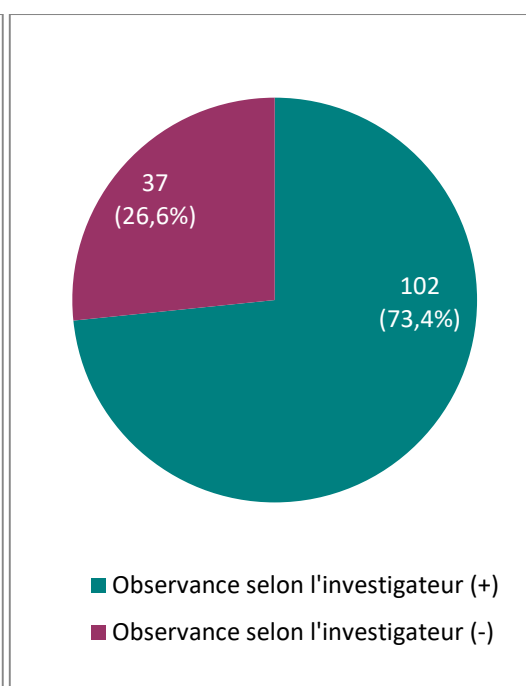


Figure 73 : Répartition des patients en fonction de l'observance au traitement selon l'estimation de l'investigateur

Il n'a pas été mis en évidence de lien significatif entre l'observance au traitement selon l'investigateur et le sexe ($p = 0,893$), ni entre l'observance selon l'investigateur et le niveau d'instruction ($p = 0,371$), ni entre l'observance selon l'investigateur et la sortie de l'étude ($p = 0,084$). Cette dernière p-value passe à 0,064 lorsque le lien est recherché entre l'observance selon l'investigateur et la sortie de l'étude, en excluant les décès.

E. Caractéristiques des patients sortis de l'étude et switchs

Le tableau xxx expose les données relatives à la durée de suivi des patients sortis de l'étude.

La répartition des 31 patients sortis de l'étude, en fonction de la raison de cette sortie est présentée en figure 74.

Parmi les 4 décès enregistrés au cours du déroulement de l'étude, seuls 3 d'entre eux étaient liés à la LMC, les 3 autres étant dus à des pathologies associées et, dans un cas, à une mort naturelle, chez une patiente avancée en âge.

Tableau XLIX : Données relatives à la durée de suivi des patients sortis de l'étude

	Effectif	Valeurs extrêmes	Moyenne	Médiane	Ecart-type	Quartiles
Délai	31	56 à 643	266,7	213	28,58	149 ; 427

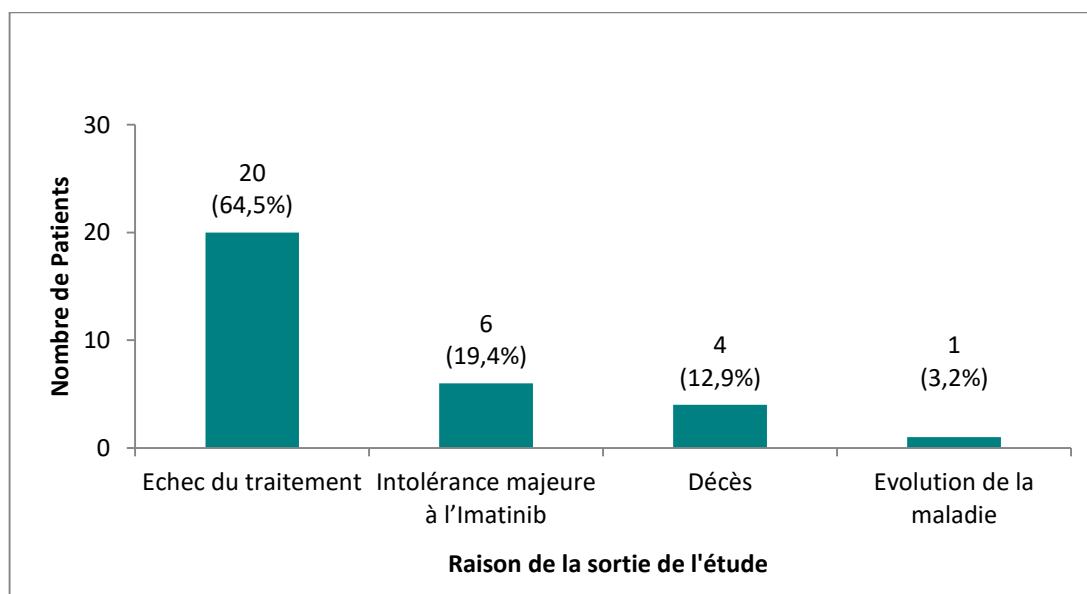


Figure 74 : Répartition des patients en fonction de la raison de leur sortie de l'étude

La figure 75 montre la répartition des patients en fonction du fait que le traitement par imatinib ait été remplacé ou non (switch + ou switch -).

Les patients ayant vu leur traitement modifié sont ensuite répartis en fonction du nouveau traitement introduit : inhibiteur de tyrosine kinase de seconde génération ITK2, à savoir, nilotinib et dasatinib ou chimiothérapie (figure 76).

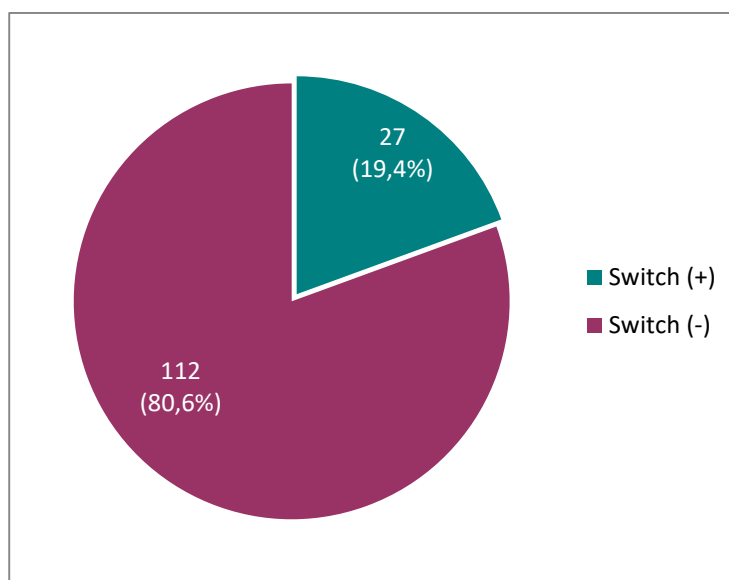


Figure 75 : Répartition des patients en fonction du remplacement du traitement par l'imatinib

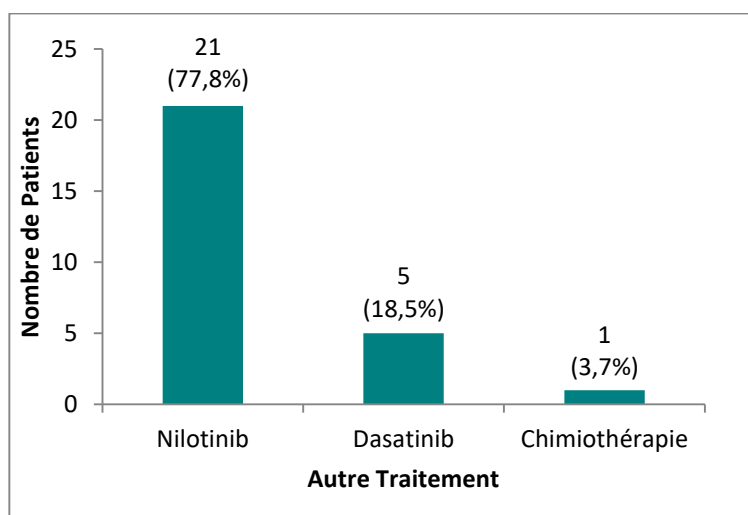


Figure 76 : Répartition des patients en fonction du traitement de remplacement de l'imatinib

III.2.3.3. Réponses au traitement

A. Réponse hématologique

La répartition des patients en fonction de l'obtention d'une réponse hématologique optimale, à savoir, une réponse hématologique complète (RHC) à 3 mois du début du traitement (figure 77), porte sur 119 des 139 patients inclus. Huit (08) patients ne sont pas concernés par cette évaluation car ils ont été sortis de l'étude avant d'atteindre 3 mois de traitement, tandis que les données, notamment la date d'obtention de la RHC, n'étaient pas reportées pour 12 patients qui n'ont donc pas été comptabilisés.

Les patients ont également été répartis en fonction de l'obtention d'une RHC quel qu'en soit le moment (même tardive) comme exposé dans la figure 78. Dans ce second cas, les patients non comptabilisés sont les 8 patients sortis de l'étude avant 3 mois et 4 patients pour lesquels cette donnée n'était pas précisée.

La répartition des patients en fonction de la perte de la RHC (figure 79) concerne 126 patients. Ne sont pas concernés les 12 patients cités ci-dessus et un treizième patient, sorti de l'étude à 3 mois pour non obtention de la RHC.

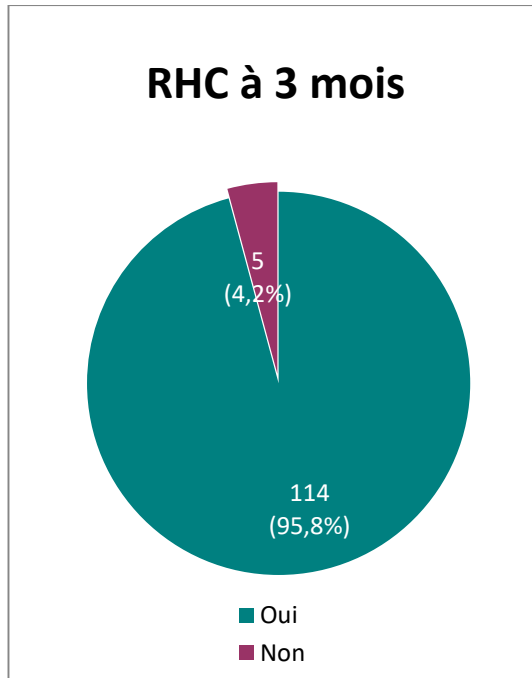


Figure 77 : Répartition des patients en fonction de l'obtention d'une réponse hématologique complète à 3 mois

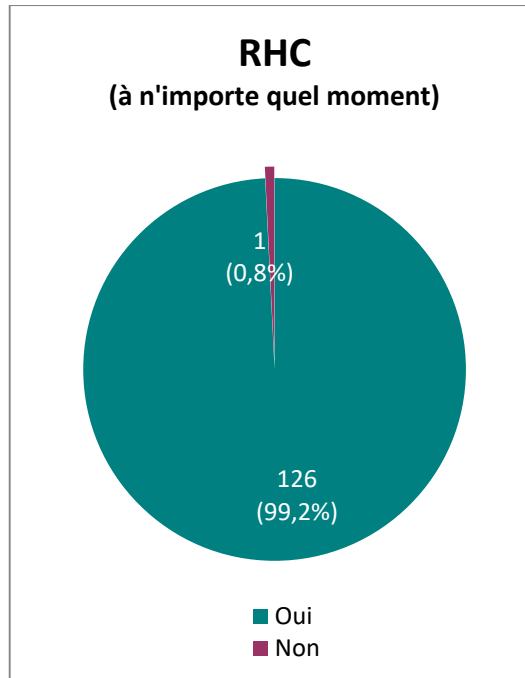


Figure 78 : Répartition des patients en fonction de l'obtention d'une réponse hématologique complète à n'importe quel moment

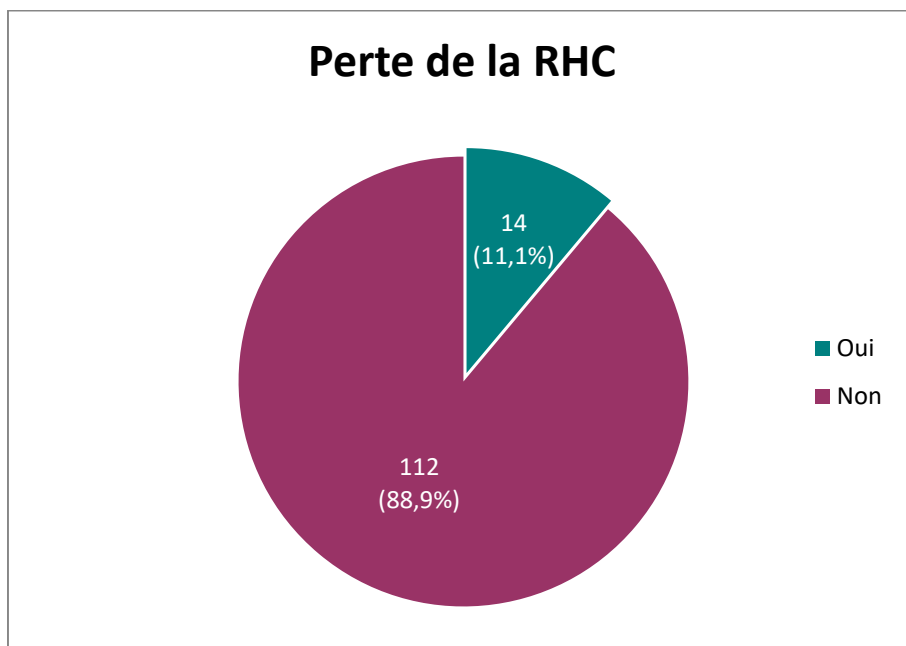


Figure 79 : Répartition des patients en fonction de la perte de la réponse hématologique complète

B. Réponse cytogénétique

Seuls 23 patients ont été répartis en fonction de l'obtention d'une réponse cytogénétique optimale, soit une réponse cytogénétique complète (RCyC) à 6 mois (figure 80), et ce en raison du très faible nombre de patients évalués. La perte de la RCyC n'a pas pu être évaluée pour les mêmes raisons.

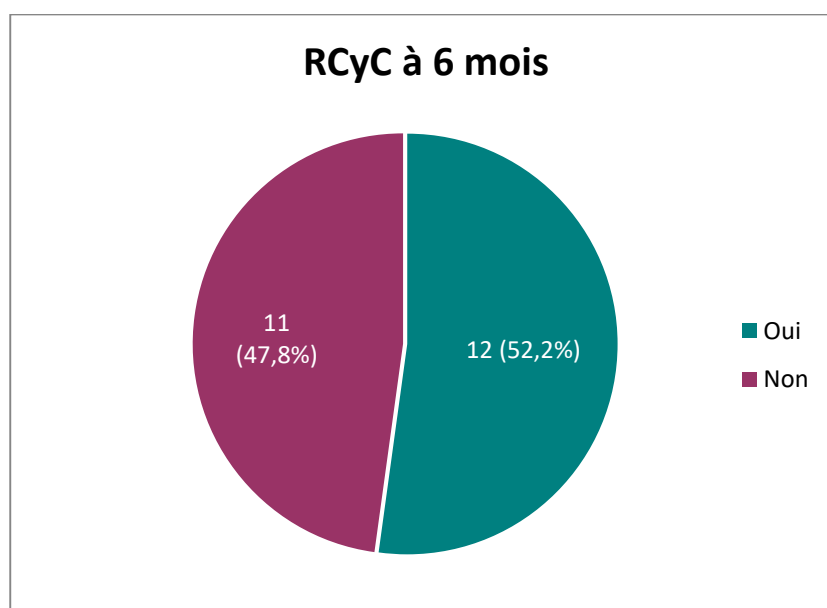


Figure 80 : Répartition des patients en fonction de l'obtention d'une réponse cytogénétique complète à 6 mois

C. Réponse moléculaire

La répartition des patients en fonction de l'obtention d'une réponse moléculaire majeure (RMM) à 12 mois (figure 81), considérée comme une réponse optimale par le réseau ELN (European LeukemiaNet), porte sur 101 patients.

Trente-huit (38) patients ne sont pas inclus dans le décompte pour les raisons suivantes :

- ✓ Sortie de l'étude et switch vers un ITK2 avant 12 mois : 16 patients.
- ✓ Durée de traitement de 12 mois non encore atteinte au moment de la clôture de l'étude : 13 patients.
- ✓ Evaluation non faite : 4 patients dont une perdu de vue.
- ✓ Décès avant 12 mois : 2 patients.
- ✓ Evolution de la pathologie vers la phase accélérée : 1 patient.
- ✓ Prélèvement rejeté par l'automate : 1 patient.
- ✓ Incertitude sur le résultat : 1 patient.

La répartition des patients en fonction de l'obtention d'une réponse moléculaire majeure (RMM) à 18 mois (figure 82), comme recommandé par le groupe de travail national GAT-LMC, porte sur 79 patients. Soixante (60) patients ne sont pas inclus dans le décompte pour les raisons suivantes :

- ✓ Durée de traitement de 18 mois non encore atteinte au moment de la clôture de l'étude : 30 patients.
- ✓ Sortie de l'étude et switch vers un ITK2 avant 18 mois : 25 patients.
- ✓ Evaluation non faite : 2 patients.
- ✓ Décès avant 12 mois : 2 patients.
- ✓ Evolution de la pathologie vers la phase accélérée : 1 patient.

La répartition en fonction de la perte de la RMM (figure 83) porte sur les 67 patients ayant précédemment acquis une RMM.

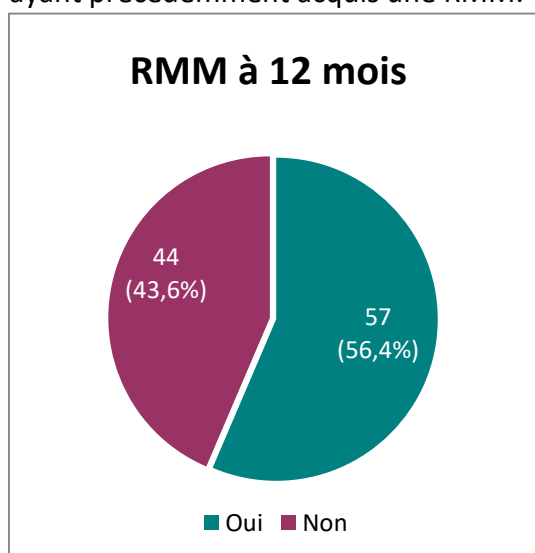


Figure 81 : Répartition des patients en fonction de l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 12 mois

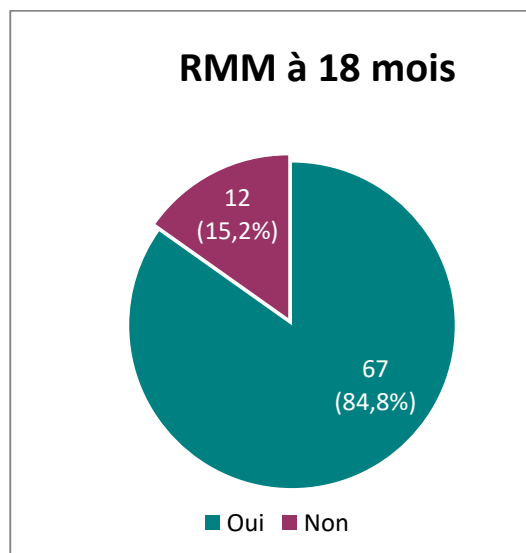


Figure 82 : Répartition des patients en fonction de l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 18 mois

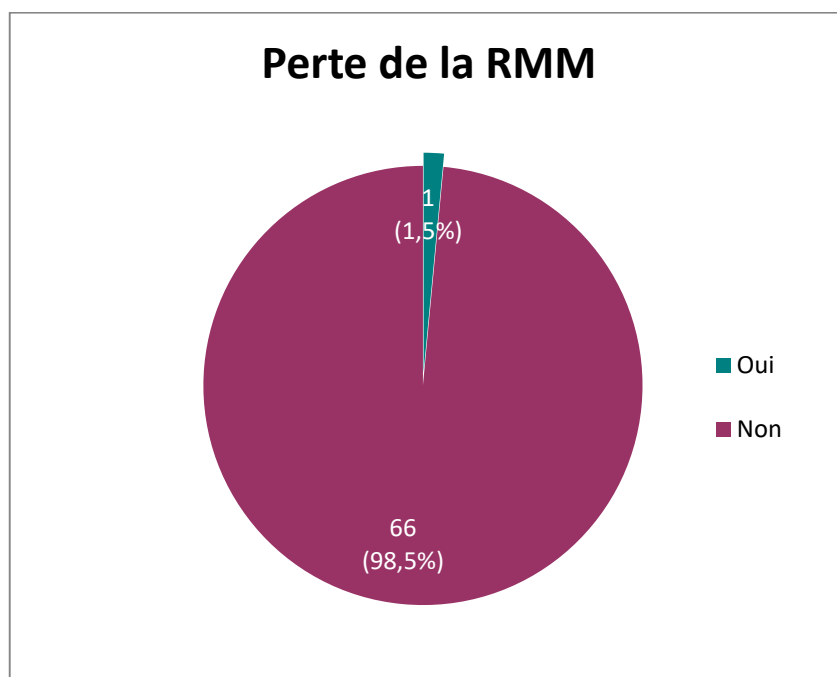


Figure 83 : Répartition des patients en fonction de la perte de la réponse moléculaire majeure

Il n'a pas été mis en évidence de lien significatif entre la RMM (aussi bien à 12 qu'à 18 mois) et le niveau d'instruction ou l'interruption momentanée ($p = 0,568$, $p = 0,185$, $p = 0,182$ et $p = 0,645$).

Il n'a pas été mis en évidence de lien significatif entre la RMM à 18 mois et le sexe, ni entre la RMM à 18 mois et l'existence d'un traitement associé ($p = 0,144$ et $p = 0,228$).

En revanche, un lien significatif ressort entre l'obtention d'une RMM à 12 mois et le sexe ainsi que l'existence d'un traitement associé ($p = 0,038$ et $p = 0,043$).

Un lien significatif a également été mis en évidence entre l'achèvement de la RMM aussi bien à 12 qu'à 18 mois et l'observance au traitement selon l'investigateur ($p < 0,0001$ dans les 2 cas).

I.2.3.4. Effets indésirables et toxicités

Les données de toxicité rapportées au sein de notre population d'étude sont présentées dans le tableau L pour les effets indésirables et toxicités non hématologiques et dans le tableau LI pour les effets indésirables et toxicités hématologiques.

Tableau L : Effets indésirables et toxicités de l'imatinib rapportés dans la population d'étude

Effet indésirable / Toxicité	Nombre de patients		Grade			
	Valeur absolue	Pourcentage	Valeur absolue		Pourcentage	
			1+2	3+4	1+2	3+4
Myalgies / Crampes musculaires	57	41,0 %	52	5	91,2 %	8,8 %
Thrombopénie	49	35,3 %	30	19	61,2 %	38,8 %
Œdème /Rétention hydrique *	44	31,7 %	44	0	100 %	0 %
Neutropénie	41	29,5 %	27	14	65,9 %	34,1 %
Arthralgies/ Douleurs osseuses	35	25,2 %	30	5	85,7 %	14,3 %
Fatigue	26	18,7 %	26	0	100 %	0 %
Prise de poids	26	18,7 %	20	/	76,9 %	/
Leucopénie	17	12,2 %	15	2	88,2 %	11,8 %
Nausées	17	12,2 %	17	0	100 %	0 %
Douleurs abdominales	17	12,2 %	17	0	100 %	0 %
Vomissements	15	10,8 %	15	0	100 %	0 %
Diarrhées	11	7,9 %	11	0	100 %	0 %
Perturbation du bilan hépatique	10	7,2 %	10		100 %	
Anémie	8	5,8 %	6	2	75,0 %	25,0 %
Dermatite / Rash cutané	8	5,8 %	6	2	75,0 %	25,0 %
Conjonctivite	8	5,8 %	8	0	100 %	0 %
Augmentation des PAL	6	4,3 %	6	0	100 %	0 %
Céphalées	4	2,9 %	4	0	100 %	0 %
Augmentation de la bilirubine	4	2,9 %	2	2	50 %	50 %
Hémorragie rétinienne ou conjonctivale	4	2,9 %	4		100 %	
Hyperpigmentation cutanée / Dyschromie	3	2,2 %	3	/	100 %	/
Augmentation des transaminases	3	2,2 %	3	0	100 %	0 %
Anorexie	2	1,4 %	2	0	100 %	0 %
Perte de poids	2	1,4 %	2	0	100 %	0 %
Diminution de l'acuité visuelle	2	1,4 %	2	0	100 %	0 %
Pancytopénie	1	0,7 %	0	1	0 %	100 %
Epanchement pleural	1	0,7 %	0	1	0 %	100 %
Disgueusie	1	0,7 %	1	/	100 %	/
Augmentation de la GGT	1	0,7 %	1	0	100 %	0 %
Augmentation de la LDH	1	0,7 %	1	0	100 %	0 %
Augmentation de la TSH	1	0,7 %	1		100 %	
Hypertension artérielle	1	0,7 %	1		100 %	
Impuissance sexuelle	1	0,7 %	1		100 %	
Perte de cheveux	1	0,7 %	1		100 %	
Etat fébrile	1	0,7 %	1		100 %	

* Œdème de la face précisé dans 18 cas parmi lesquels 11 cas d'œdème palpébral.

PAL : Phosphatases Alcalines - GGT : Gamma-Glutamyl-Transférase - LDH : Lactate Déshydrogénase - TSH : Thyroid-Stimulating Hormone

Tableau LI : Effets indésirables et toxicités hématologiques de l'imatinib répartis par grade dans la population d'étude

Effet indésirable / Toxicité	Nombre de patients (%) [*]	Grade			
		1 ^{**}	2 ^{**}	3 ^{**}	4 ^{**}
Thrombopénie	49 (35,3 %)	9 (18,4 %)	21 (42,9 %)	10 (20,4 %)	9 (18,4 %)
Neutropénie	41 (29,5 %)	13 (31,7 %)	14 (34,1)	10 (24,4 %)	4 (9,8 %)
Leucopénie	17 (12,2 %)	15 (88,2 %)	0 (0 %)	1 (5,9 %)	1 (5,9 %)
Anémie	8 (5,8 %)	4 (50 %)	2 (25 %)	2 (25 %)	0 (0 %)
Pancytopénie	1 (0,7 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (100 %)

* Pourcentage calculé par rapport à l'effectif total (139 patients).

** Pourcentage calculé par rapport au nombre de patients ayant présenté chaque type de toxicité.

III.2.4. Résultats liés aux objectifs de l'étude

III.2.4.1. Objectif principal : détermination du seuil d'efficacité de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour l'obtention d'une réponse moléculaire optimale

A. Concentration plasmatique résiduelle d'imatinib et réponse moléculaire majeure à 12 mois

A1. Inclusion de tous les patients

Les résultats relatifs aux moyennes des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib chez les patients ayant obtenu ou non une RMM à 12 mois (réponse optimale selon les critères ELN), sont présentés dans le tableau LII. Ces résultats portent sur 97 patients parmi les 139 inclus. Le diagramme de flux (figure 50) explique l'exclusion des 42 autres patients pour répondre à cet objectif.

Les résultats de la comparaison des moyennes des concentrations plasmatiques résiduelle d'imatinib chez les répondeurs et les non répondeurs font ressortir une différence significative entre les 2 groupes, ce qui met en évidence l'existence d'un lien significatif entre la réponse moléculaire à 12 mois et la concentration d'imatinib, avec $p < 0,0001$) (tableau LIII).

La figure 84 permet de comparer la position des quartiles des groupes « répondeurs » et « non répondeurs ».

Tableau LII : Répartition des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib en fonction de la réponse moléculaire à 12 mois (critères ELN)

	Nombre de patients (%)	Valeurs extrêmes*	Moyenne*	Médiane*	Ecart-type*	Quartiles*
RMM (+)	56 (57,7)	630 à 2589	1463,3	1335,5	465,1	1090,2 ; 1856,0
RMM (-)	41 (42,3)	0 à 2408	904,1	866,0	534,3	576,5 ; 1269,0
Total	97	0 à 2589	1226,9	1220,0	565,6	871,0 ; 1511,5

* Résultats exprimés en ng/ml.

Tableau LIII : Résultats de la comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib chez les répondeurs et les non répondeurs en fonction de la réponse moléculaire à 12 mois (critères ELN)

Test de Levene sur l'égalité des variances		Test-t pour égalité des moyennes		
F	p-value	t	ddl	p-value (bilatérale)
0,426	0,516	5,492	95	< 0,0001

L'existence d'un lien significatif a été mise en évidence entre la concentration plasmatique d'imatinib et l'observance au traitement selon l'investigateur ($p = 0,002$).

Aucun lien significatif n'a été mis en évidence entre la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib et le sexe ($p = 0,965$), ni entre la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib et le niveau d'instruction ($p = 0,691$).

De même, aucun lien significatif n'a été mis en évidence entre la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib et l'interruption temporaire de celui-ci ($p = 0,270$), ni entre la concentration d'imatinib et un éventuel traitement associé, lié à une autre pathologie ($p = 0,455$).

Chez ces patients (97) chez lesquels le résultat de l'imatinibémie ainsi que ceux de l'évaluation moléculaire à 12, ont été obtenus :

- ✓ Un lien significatif a été mis en évidence entre l'obtention d'une RMM à 12 mois et l'observance au traitement ($p < 0,0001$).

- ✓ Un lien significatif a été mis en évidence entre l'obtention d'une RMM à 12 mois et le sexe ($p = 0,021$).
- ✓ Un lien significatif a été mis en évidence entre l'obtention d'une RMM à 12 mois et un éventuel traitement associé, lié à une autre pathologie ($p = 0,032$).
- ✓ Il n'a pas été mis en évidence de lien entre la concentration d'imatinib et le niveau d'instruction ($p = 0,483$).

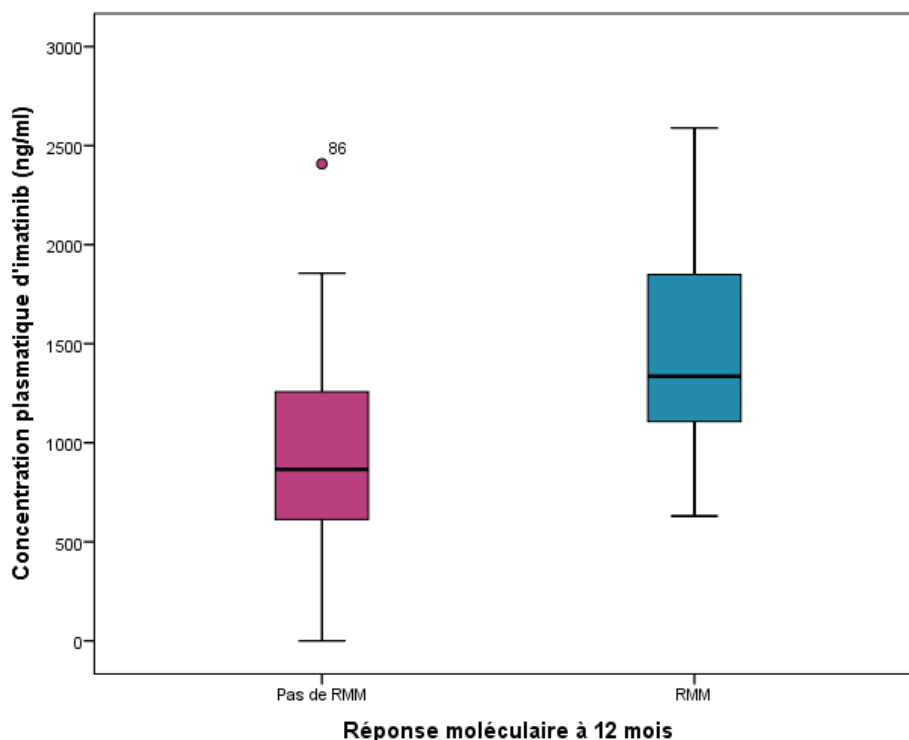


Figure 84 : Comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib chez les répondeurs et non répondeurs pour la réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN

Le tableau ci-dessous (tableau LIV) expose les données de significativité de la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) (figure 85) obtenue à 12 mois selon les critères ELN, avec notamment le seuil optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour la différenciation des patients « répondeurs » et « non répondeurs ».

Tableau LIV : Données de significativité de la courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN

Aire sous la courbe	Erreur standard	p-value	Intervalle de confiance 95%		Seuil optimal (ng/ml)	Sensibilité	1-Spécificité
			Borne inférieure	Borne supérieure			
0,784	0,048	< 0,0001	0,69	0,877	1167	0,732	0,317

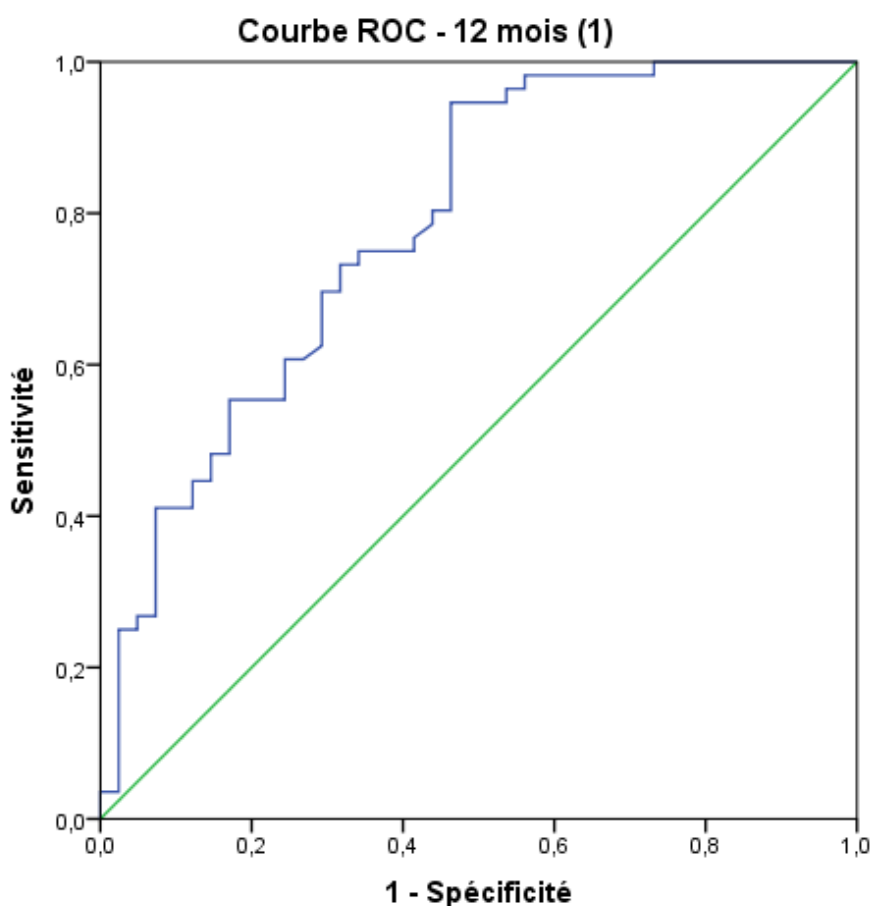


Figure 85 : Courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN

Le tableau de contingence 4x4 ci-dessous (tableau LV est issu du croisement des effectifs de patients en fonction du résultat de l'évaluation de la réponse moléculaire par PCR (Polymérase Chain Reaction), prise comme test diagnostique de référence, d'une part et des résultats de notre test diagnostique (dosage de l'imatinibémie) considéré comme test de diagnostic candidat, d'autre part.

A partir des données de ce dernier tableau, les principaux indicateurs de validité interne et externe de notre test candidat sont déterminés et présentés (tableau LVI).

Tableau LV : Tableau de contingence entre les résultats du suivi moléculaire par PCR et les résultats du dosage de l'imatinibémie à 12 mois, selon les critères ELN et le seuil d'efficacité optimal obtenu à partir de la courbe ROC

		PCR (RMM)		
		Positif	Négatif	Total
Détermination de l'imatinibémie	Positif (≥ 1167 ng/ml)	41	13	54
	Négatif (< 1167 ng/ml)	15	28	43
	Total	56	41	97

Tableau LVI : Principaux indicateurs de validité du test diagnostic candidat selon le seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib obtenu à partir de la courbe ROC (réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN)

Paramètre	Estimation	Intervalle de confiance à 95 %
Sensibilité	73,2%	(60,4 - 83,0)
Spécificité	68,3%	(53,0 - 80,4)
Valeur prédictive positive (VPP)	75,9%	(63,0 - 85,4)
Valeur prédictive négative (VPN)	65,1%	(50,2 - 77,6)
Exactitude du diagnostic	71,1%	(61,4 - 79,2)
Rapport de vraisemblance du test positif (RV+)	2,309	(1,951 - 2,732)
Rapport de vraisemblance du test négatif (RV-)	0,3922	(0,3332 - 0,4617)
1/RV-	2,56	/
Coefficient k (équivalent risque relatif)	2,18	/

Afin de se faire une idée de l'intérêt que nous aurions à appliquer les seuils d'efficacité rapportés dans la littérature, nous avons utilisé le seuil de 1000 ng/ml, recommandé dans la plupart des publications (tableaux LVII et LVIII) puis le seuil de 2158 ng/ml recommandé par les jordaniens (tableaux LIX et LX), et avons déterminé les indicateurs de validité du test dans les 2 cas, afin de les comparer à ceux que nous avons obtenus en appliquant le seuil déterminé à partir des données issues de la population algérienne.

Tableau LVII : Tableau de contingence entre les résultats du suivi moléculaire par PCR et les résultats du dosage de l'imatinibémie à 12 mois selon les critères ELN en appliquant le seuil d'efficacité optimal le plus souvent recommandé de 1000 ng/ml

		PCR (RMM)		
		Positif	Négatif	Total
Détermination de l'imatinibémie	Positif (≥ 1000 ng/ml)	19	49	68
	Négatif (< 1000 ng/ml)	22	7	29
	Total	41	56	97

Tableau LVIII : Principaux indicateurs de validité en appliquant le seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib le plus souvent recommandé de 1000 ng/ml (réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN)

Paramètre	Estimation	Intervalle de confiance à 95 %
Sensibilité	87,5%	(76,3 - 93,8)
Spécificité	53,7%	(38,7 - 67,9)
Valeur prédictive positive (VPP)	72,1%	(60,4 - 81,3)
Valeur prédictive négative (VPN)	75,9%	(57,9 - 87,8)
Exactitude du diagnostic	73,2%	(63,6 - 81,0)
Rapport de vraisemblance du test positif (RV+)	1,888	(1,693 - 2,105)
Rapport de vraisemblance du test négatif (RV-)	0,233	(0,163 - 0,3329)
1/RV-	4,3	/
Coefficient k (équivalent risque relatif)	3	/

Tableau LIX : Tableau de contingence entre les résultats du suivi moléculaire par PCR et les résultats du dosage de l'imatinibémie à 12 mois selon les critères ELN en appliquant le seuil d'efficacité optimal de 2158 ng/ml recommandé par une équipe jordanienne

		PCR (RMM)		
		Positif	Négatif	Total
Détermination de l'imatinibémie	Positif (≥ 2158 ng/ml)	6	1	7
	Négatif (< 2158 ng/ml)	50	40	90
	Total	56	41	97

Tableau LX : Principaux indicateurs de validité en appliquant le seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib de 2158 ng/ml recommandé par une équipe jordanienne (réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN)

Paramètre	Estimation	Intervalle de confiance à 95 %
Sensibilité	10,7%	(5,0 - 21,5)
Spécificité	97,6%	(87,4- 99,6)
Valeur prédictive positive (VPP)	85,7%	(48,7 - 97,4)
Valeur prédictive négative (VPN)	44,4%	(34,6 - 54,7)
Exactitude du diagnostic	47,4%	(37,8 - 57,3)
Rapport de vraisemblance du test positif (RV+)	4,393	(0,04067 - 474,5)
Rapport de vraisemblance du test négatif (RV-)	0,9152	(0,8789 - 0,9529)
1/RV-	1,1	/
Coefficient k (équivalent risque relatif)	1,54	/

A2. Exclusion des non observants

Un lien significatif ayant été mis en évidence entre les concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib et l'observance au traitement, nous avons à nouveau déterminé les paramètres liés à l'objectif principal en excluant les patients jugés non observants par l'investigateur.

L'effectif a donc été amené à 69 patients après avoir exclu les 28 non observants (au nombre de 4 parmi les patients ayant obtenu une RMM et de 24 parmi les patients n'ayant pas obtenu de RMM à 12 mois).

Les résultats relatifs aux moyennes des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib chez les patients restants sont présentés dans le tableau LXI.

Les résultats de la comparaison des moyennes des concentrations plasmatiques résiduelle d'imatinib chez les répondeurs et les non répondeurs font ressortir une différence significative entre les 2 groupes, ce qui met en évidence l'existence d'un lien significatif entre la réponse moléculaire à 12 mois et la concentration d'imatinib, avec $p < 0,0001$ (tableau LXII).

La figure 86 permet de comparer la position des quartiles des groupes « répondeurs » et « non répondeurs ».

Tableau LXI : Répartition des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib en fonction de la réponse moléculaire à 12 mois après exclusion des non observants (critères ELN)

	Nombre de patients (%)	Valeurs extrêmes*	Moyenne*	Médiane*	Ecart-type*	Quartiles*
RMM (+)	52 (75,4)	771 à 2589	1468,4	1335,5	454,3	1090,2 ; 1856,0
RMM (-)	17 (24,6)	201 à 1760	1014,2	1063,0	356,1	755,0 ; 1251,5
Total	69	201 à 2589	1356,5	1263,0	472,8	1040,0 ; 1703,5

* Résultats exprimés en ng/ml.

Tableau LXII : Résultats de la comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib chez les répondeurs et les non répondeurs en fonction de la réponse moléculaire à 12 mois après exclusion des non observants (critères ELN)

Test de Levene sur l'égalité des variances		Test-t pour égalité des moyennes		
F	p-value	t	ddl	p-value (bilatérale)
2,474	0,12	3,756	67	< 0,0001

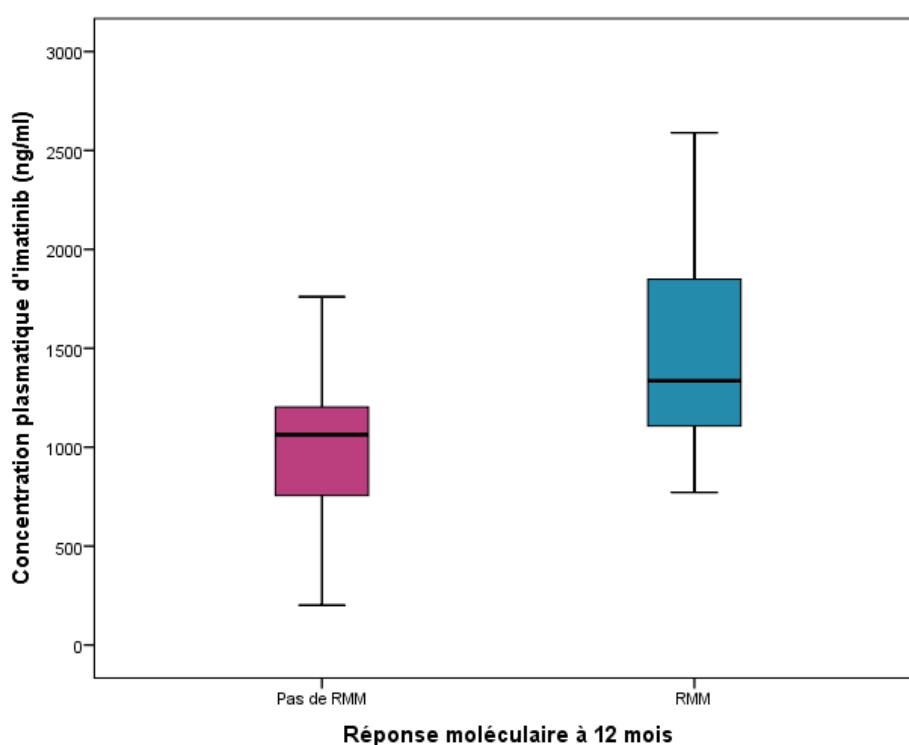


Figure 86 : Comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib chez les répondeurs et non répondeurs pour la réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN après exclusion des non observants

Le tableau ci-dessous (tableau LXIII) expose les données de significativité de la courbe ROC (figure 87) obtenue à 12 mois selon les critères ELN, avec notamment le seuil optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour la différenciation des patients « répondeurs » et « non répondeurs », après exclusion des non observants.

Tableau LXIII : Données de significativité de la courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN après exclusion des non observants

Aire sous la courbe	Erreur standard	p-value	Intervalle de confiance 95%		Seuil optimal (ng/ml)	Sensibilité	1-Spécificité
			Borne inférieure	Borne supérieure			
0,781	0,062	< 0,001	0,659	0,903	1206	0,712	0,235

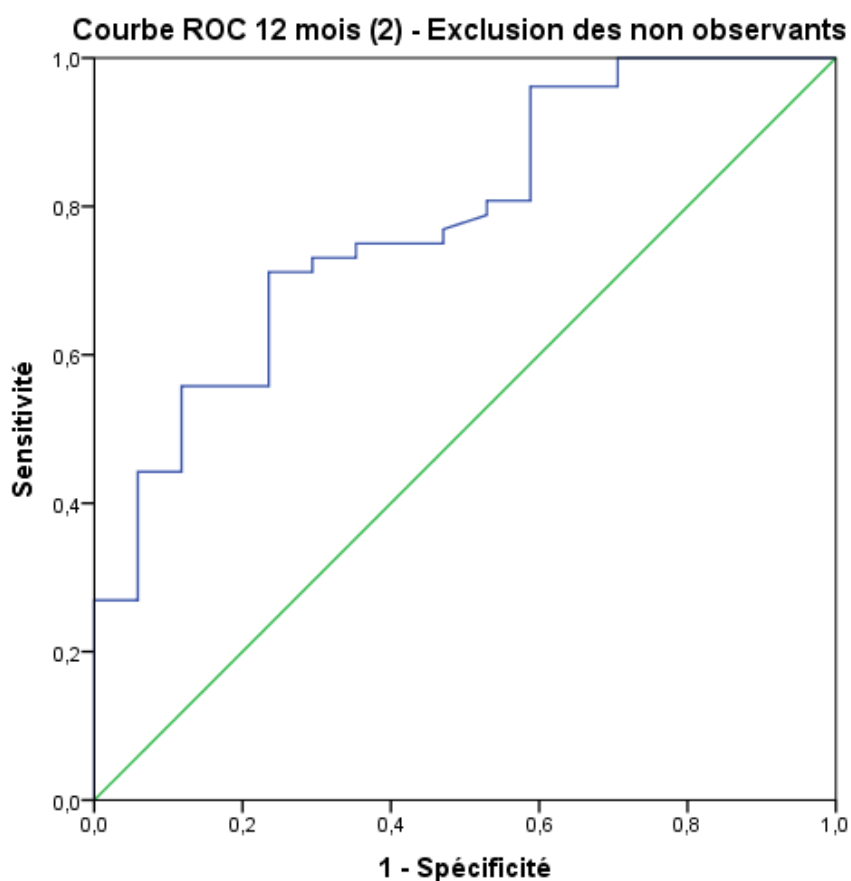


Figure 87 : Courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN après exclusion des non observants

Le tableau LXIV (de contingence) permet de croiser les données issues de notre test diagnostic candidat et celles obtenues avec le test de référence.

Les principaux indicateurs de validité interne et externe de notre test candidat sont présentés dans le tableau LXV.

Tableau LXIV : Tableau de contingence entre les résultats du suivi moléculaire par PCR et les résultats du dosage de l'imatinibémie à 12 mois selon les critères ELN et le seuil d'efficacité optimal obtenu à partir de la courbe ROC après exclusion des non observants

		PCR (RMM)		
		Positif	Négatif	Total
Détermination de l'imatinibémie	Positif (≥ 1206 ng/ml)	37	4	41
	Négatif (< 1206 ng/ml)	15	13	28
	Total	52	17	69

Tableau LXV : Principaux indicateurs de validité du test diagnostic candidat selon le seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib obtenu à partir de la courbe ROC après exclusion des non observants (réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN)

Paramètre	Estimation	Intervalle de confiance à 95 %
Sensibilité	71,2%	(57,7 - 81,7)
Spécificité	76,5%	(52,7 - 90,4)
Valeur prédictive positive (VPP)	90,2%	(77,4 - 96,1)
Valeur prédictive négative (VPN)	46,4%	(29,5 - 64,2)
Exactitude du diagnostic	72,5%	(60,9 - 81,6)
Rapport de vraisemblance du test positif (RV+)	3,024	(1,813 - 5,043)
Rapport de vraisemblance du test négatif (RV-)	0,3772	(0,316 - 0,4503)
1/RV-	2,7	/
Coefficient k (équivalent risque relatif)	1,68	/

A3. Prise en considération des critères du groupe GAT-LMC

Les résultats relatifs aux moyennes des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib chez les patients ayant obtenu ou non la réponse moléculaire à 12 mois, tel que recommandé par le Groupe Algérien de Travail sur la Leucémie Myéloïde Chronique (GAT-LMC), à savoir un ratio BCR-ABL/ABL ≤ 1 pour les répondeurs et > 1 pour les non répondeurs sont présentés dans le tableau LXVI. Ces résultats portent sur 97 patients.

Les résultats de la comparaison des moyennes des concentrations plasmatiques résiduelle d'imatinib chez les répondeurs et les non répondeurs font ressortir une différence significative entre les 2 groupes, ce qui met en évidence l'existence d'un lien significatif entre la réponse moléculaire à 12 mois attendue selon les recommandations du groupe GAT-LMC, et la concentration d'imatinib, avec $p < 0,0001$) (tableau LXVII).

La figure 88 permet de comparer la position des quartiles des groupes « répondeurs » et « non répondeurs ».

Tableau LXVI : Répartition des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib en fonction de la réponse moléculaire à 12 mois (critères GAT-LMC)

	Nombre de patients (%)	Valeurs extrêmes*	Moyenne*	Médiane*	Ecart-type*	Quartiles*
RM (+) BCR-ABL $\geq 1\%$	74 (76,3)	537 à 2589	1368,7	1268	493,1	1010,7 ; 1735,7
RM (-) BCR-ABL $< 1\%$	23 (23,7)	0 à 1856	770,9	784,0	551,7	202,0 ; 1257,0
Total	97	0 à 2589	1226,9	1220,0	565,6	871,0 ; 1511,5

* Résultats exprimés en ng/ml.

Tableau LXVII : Résultats de la comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib chez les répondeurs et les non répondeurs en fonction de la réponse moléculaire à 12 mois (critères GAT-LMC)

Test de Levene sur l'égalité des variances		Test-t pour égalité des moyennes		
F	p-value	t	ddl	p-value (bilatérale)
1,061	0,306	4,936	95	$< 0,0001$

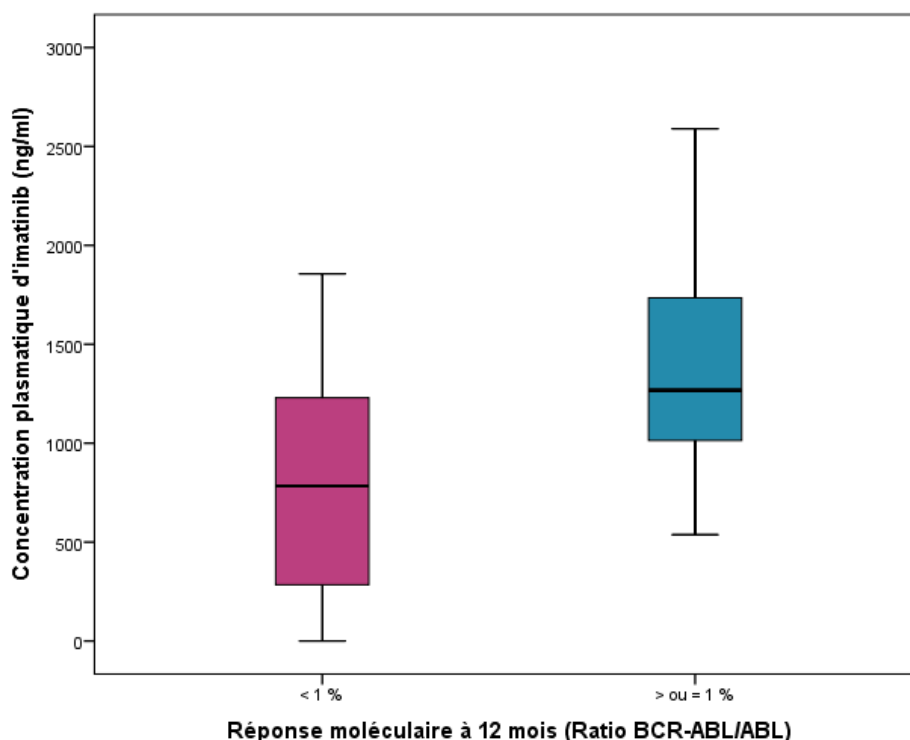


Figure 88 : Comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib chez les répondeurs et non répondeurs pour la réponse moléculaire optimale à 12 mois selon les critères GAT-LMC

Le tableau ci-dessous (tableau LXVIII) expose les données de significativité de la courbe ROC (figure 89) obtenue à 12 mois selon les critères GAT-LMC, avec notamment le seuil optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour la différenciation des patients « répondeurs » et « non répondeurs ».

Tableau LXVIII : Données de significativité de la courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour l'obtention d'une réponse moléculaire optimale à 12 mois selon les critères GAT-LMC

Aire sous la courbe	Erreur standard	p-value	Intervalle de confiance 95%		Seuil optimal (ng/ml)	Sensibilité	1-Spécificité
			Borne inférieure	Borne supérieure			
0,767	0,058	< 0,0001	0,654	0,881	833,5	0,865	0,435

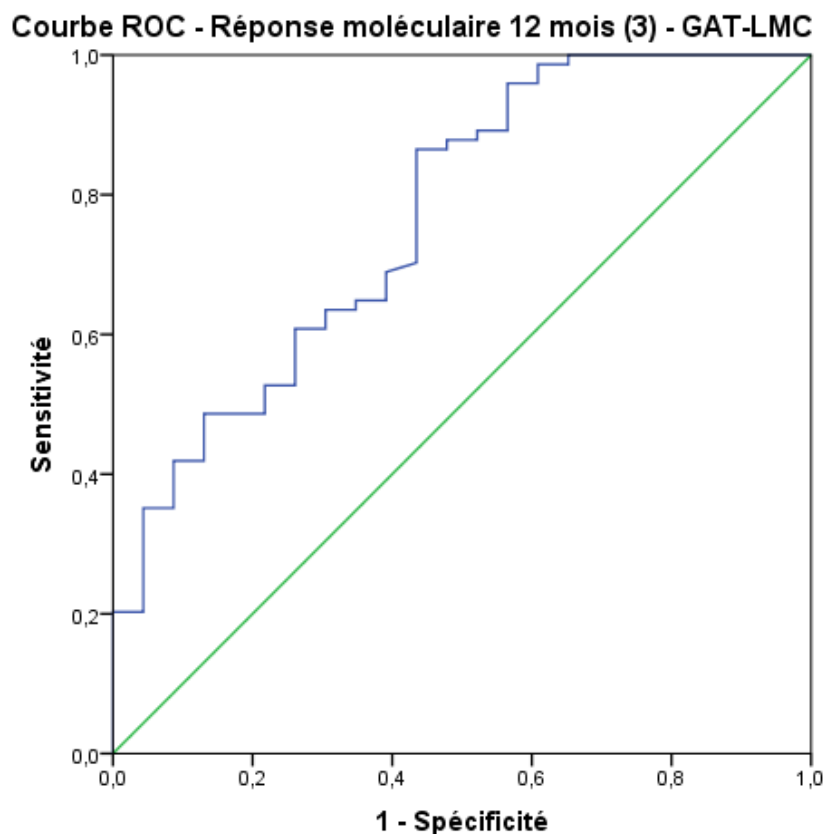


Figure 89 : Courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour l'obtention d'une réponse moléculaire optimale à 12 mois selon les critères GAT-LMC

Le tableau de contingence 4x4 ci-dessous (tableau LXIX) est issu du croisement des effectifs de patients en fonction du résultat de l'évaluation de la réponse moléculaire par PCR (Polymérase Chain Reaction), prise comme test diagnostic de référence, d'une part et des résultats de notre test diagnostic (dosage de l'imatinibémie) considéré comme test de diagnostic candidat, d'autre part.

A partir des données de ce dernier tableau, les principaux indicateurs de validité interne et externe de notre test candidat sont déterminés et présentés (tableau LXX).

Tableau LXIX : Tableau de contingence entre les résultats du suivi moléculaire par PCR et les résultats du dosage de l'imatinibémie à 12 mois, selon les critères GAT-LMC et le seuil d'efficacité optimal obtenu à partir de la courbe ROC

		PCR (Seuil BCR-ABL/ABL = 1%)		
		Positif	Négatif	Total
Détermination de l'imatinibémie	Positif ($\geq 833,5$ ng/ml)	64	10	74
	Négatif ($< 833,5$ ng/ml)	10	13	23
	Total	74	23	97

Tableau LXX : Principaux indicateurs de validité du test diagnostic candidat selon le seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib obtenu à partir de la courbe ROC (réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères GAT-LMC)

Paramètre	Estimation	Intervalle de confiance à 95 %
Sensibilité	86,5%	(76,9 - 92,5)
Spécificité	56,5%	(36,8 - 74,4)
Valeur prédictive positive (VPP)	86,5%	(76,9 - 92,49)
Valeur prédictive négative (VPN)	56,5%	(36,8 - 74,4)
Exactitude du diagnostic	79,4%	(70,3 - 86,2)
Rapport de vraisemblance du test positif (RV+)	1,99	(1,627 - 2,432)
Rapport de vraisemblance du test négatif (RV-)	0,2391	(0,175 - 0,3266)
1/RV-	4,18	/
Coefficient k (équivalent risque relatif)	1,99	/

B. Concentration plasmatique résiduelle d'imatinib et réponse moléculaire majeure à 18 mois

Les résultats relatifs aux moyennes des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib chez les patients ayant obtenu ou non une RMM à 18 mois, tel que recommandé par le Groupe Algérien de Travail sur la Leucémie Myéloïde Chronique (GAT-LMC), sont présentés dans le tableau LXXI. Ces résultats portent sur 72 patients.

Les résultats de la comparaison des moyennes des concentrations plasmatiques résiduelle d'imatinib chez les répondeurs et les non répondeurs ne font pas ressortir de différence significative entre les 2 groupes ($p = 0,133$) (tableau LXXII).

La figure 90 permet de comparer la position des quartiles des groupes « répondeurs » et « non répondeurs ».

Tableau LXXI : Répartition des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib en fonction de la réponse moléculaire à 18 mois (critères GAT-LMC)

	Nombre de patients (%)	Valeurs extrêmes*	Moyenne*	Médiane*	Ecart-type*	Quartiles*
RMM (+)	62 (87,3)	630 à 2589	1439,3	1318,5	455,3	1070,5 ; 1762,2
RMM (-)	10 (13,9)	77 à 1811	1199,0	1375	513,7	928,7 ; 1526,2
Total	72	77 à 2589	1405,9	1335,5	467,5	1065,5 ; 1719,2

* Résultats exprimés en ng/ml.

Tableau LXXII : Résultats de la comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib chez les répondeurs et les non répondeurs en fonction de la réponse moléculaire à 18 mois (critères GAT-LMC)

Test de Levene sur l'égalité des variances		Test-t pour égalité des moyennes		
F	p-value	t	ddl	p-value (bilatérale)
0,015	0,902	1,522	70	0,133

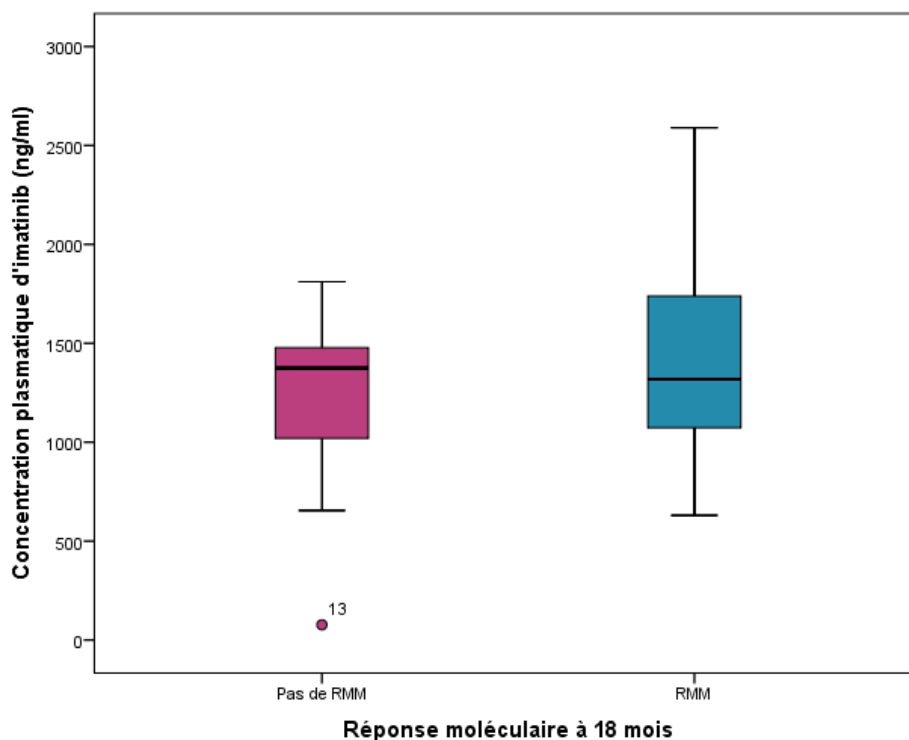


Figure 90 : Comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib chez les répondeurs et non répondeurs pour la réponse moléculaire à 18 mois selon les critères GAT-LMC

Le tableau ci-dessous (tableau LXXIII) expose les données de significativité de la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) obtenue à 18 mois selon les critères GAT-LMC (figure 91).

L'aire sous la courbe ne diffère pas significativement de la valeur 0,5 ($p = 0,416$).

Les indicateurs de validité du test n'ont pas été calculés.

Tableau LXXIII : Données de significativité de la courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 18 mois selon les critères GAT-LMC

Aire sous la courbe	Erreur standard	p-value	Intervalle de confiance 95%		Seuil optimal (ng/ml)	Sensibilité	1-Spécificité
			Borne inférieure	Borne supérieure			
0,581	0,93	0,416	0,398	0,764	/	/	/

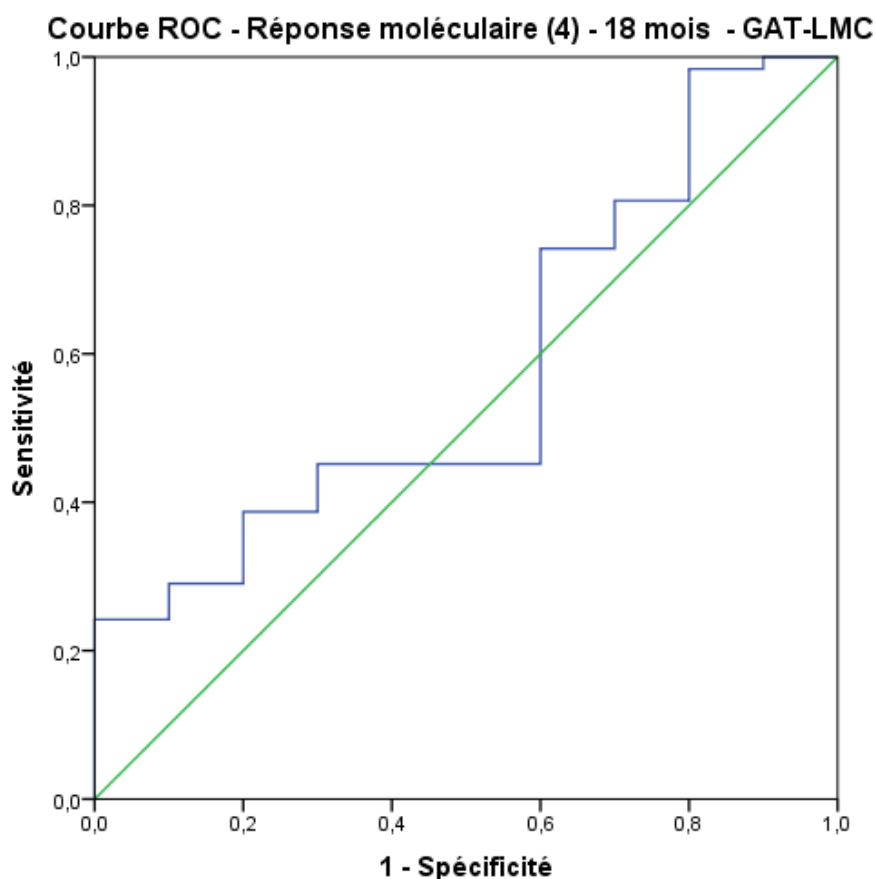


Figure 91 : Courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 18 mois selon les critères GAT-LMC

III.2.4.2. Objectifs secondaires

A. Détermination des seuils d'efficacité de la réponse hématologique et de la réponse cytogénétique

A1. Réponse hématologique complète (RHC) à 3 mois

Les résultats relatifs aux moyennes des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib chez les patients ayant obtenu ou non une RHC à 3 mois sont présentés dans le tableau LXXIV.

Ces résultats portent sur 40 patients parmi les 139 inclus.

De nombreux patients ont été exclus pour cette partie du travail, en raison du manque de données complètes sur critères de jugement de l'achèvement ou non de la RHC.

Tous les patients considérés ont obtenu une RHC à 3 mois. Il n'y a donc aucun effectif dans le groupe « non répondeurs ». Il n'est pas possible d'effectuer de comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib entre « répondeurs » et « non répondeurs ».

Il n'est donc pas non plus possible de comparer la position des quartiles des groupes « répondeurs » et « non répondeurs », ni de tracer une courbe ROC.

Le seuil optimal d'efficacité des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib pour la réponse hématologique ne peut donc être déterminé.

Tableau LXXIV : Concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib en fonction de la réponse hématologique à 3 mois

	Nombre de patients (%)	Valeurs extrêmes*	Moyenne*	Médiane*	Ecart-type*	Quartiles*
RHC (+)	44 (100)	412 à 2321	1209,6	1149	478,7	842 ; 1519
RHC (-)	0 (0)	-	-	-	-	-
Total	44	412 à 2321	1209,6	1149	478,7	842 ; 1519

*Paramètres exprimés en ng/ml

RHC (+) : Réponse hématologique complète achevée au plus tard à 3 mois

RHC (-) : Réponse hématologique complète non achevée à 3 mois

A2. Réponse cytogénétique complète (RCyC) à 6 mois

Les résultats relatifs aux moyennes des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib chez les patients ayant obtenu ou non une RCyC à 6 mois (réponse optimale), sont présentés dans le tableau LXXV. Ces résultats portent sur 16 patients parmi les 139 inclus, les évaluations cytogénétiques étant de moins en moins effectuées.

Les résultats de la comparaison des moyennes des concentrations plasmatiques résiduelle d'imatinib chez les répondeurs et les non répondeurs ne font pas ressortir une différence significative entre les 2 groupes ($p = 0,071$) (tableau LXXVI). L'investigation a tout de même été poursuivie.

La figure 92 permet de comparer la position des quartiles des groupes « répondeurs » et « non répondeurs ».

Tableau LXXV : Répartition des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib en fonction de la réponse cytogénétique à 6 mois

	Nombre de patients (%)	Valeurs extrêmes*	Moyenne*	Médiane*	Ecart-type*	Quartiles*
RCyC (+)	8 (50)	943 à 2062	1481,0	1443,5	338,8	1290,2 ; 1740,7
RCyC (-)	8 (50)	0 à 2204	944,0	1014,0	700,8	255,5 ; 1268,5
Total	16	0 à 2204	1212,5	1291,5	599,7	955,50 ; 1507,2

* Résultats exprimés en ng/ml.

RCyC (+) : Réponse cytogénétique complète achevée au plus tard à 6 mois

RCyC (-) : Réponse cytogénétique complète non achevée à 6 mois

Tableau LXXVI : Résultats de la comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib chez les répondeurs et les non répondeurs en fonction de la réponse cytogénétique à 6 mois

Test de Levene sur l'égalité des variances		Test-t pour égalité des moyennes		
F	p-value	t	ddl	p-value (bilatérale)
1,910	0,189	1,951	14	0,071

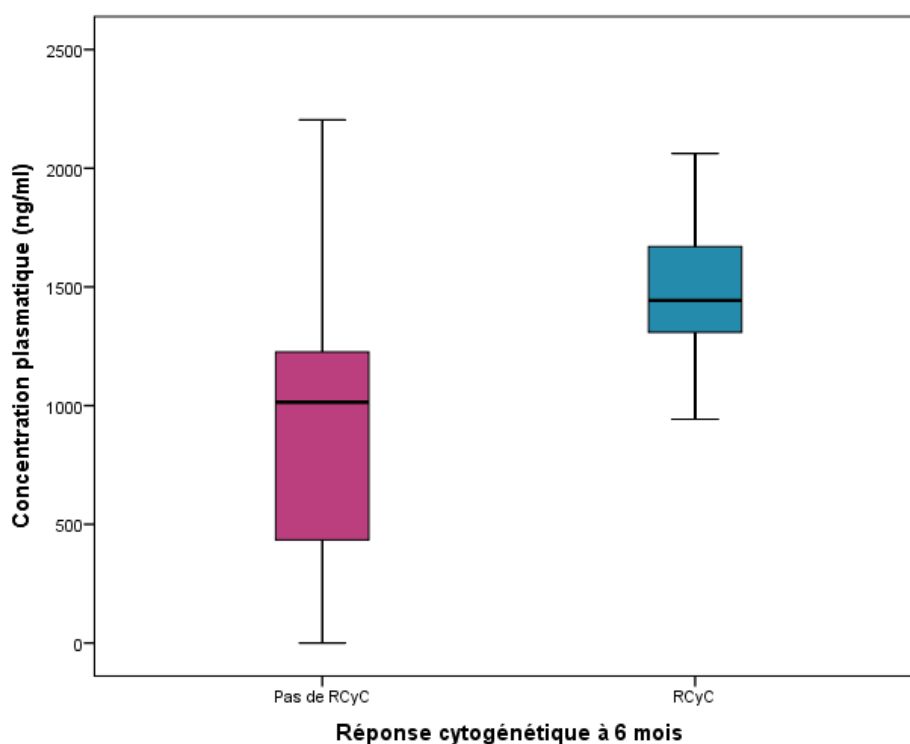


Figure 92 : Comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib chez les répondeurs et non répondeurs pour la réponse cytogénétique à 6 mois

Le tableau ci-dessous (tableau LXXVII) expose les données de significativité de la courbe ROC (figure93) obtenue avec les données cytogénétiques à 6 mois, avec notamment le seuil optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour la différenciation des patients « répondeurs » et « non répondeurs ». La courbe fait ressortir 2 seuils optimaux (1205,5 ng/ml et 1328 ng/ml).

Tableau LXXVII : Données de significativité de la courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour l'obtention d'une réponse cytogénétique complète à 6 mois

Aire sous la courbe	Erreur standard	p-value	Intervalle de confiance 95%		Seuil optimal (ng/ml)	Sensibilité	1-Spécificité
			Borne inférieure	Borne supérieure			
0,797	0,127	0,046	0,548	1,000	1206,5 1328,0	0,875 0,750	0,250 0,125

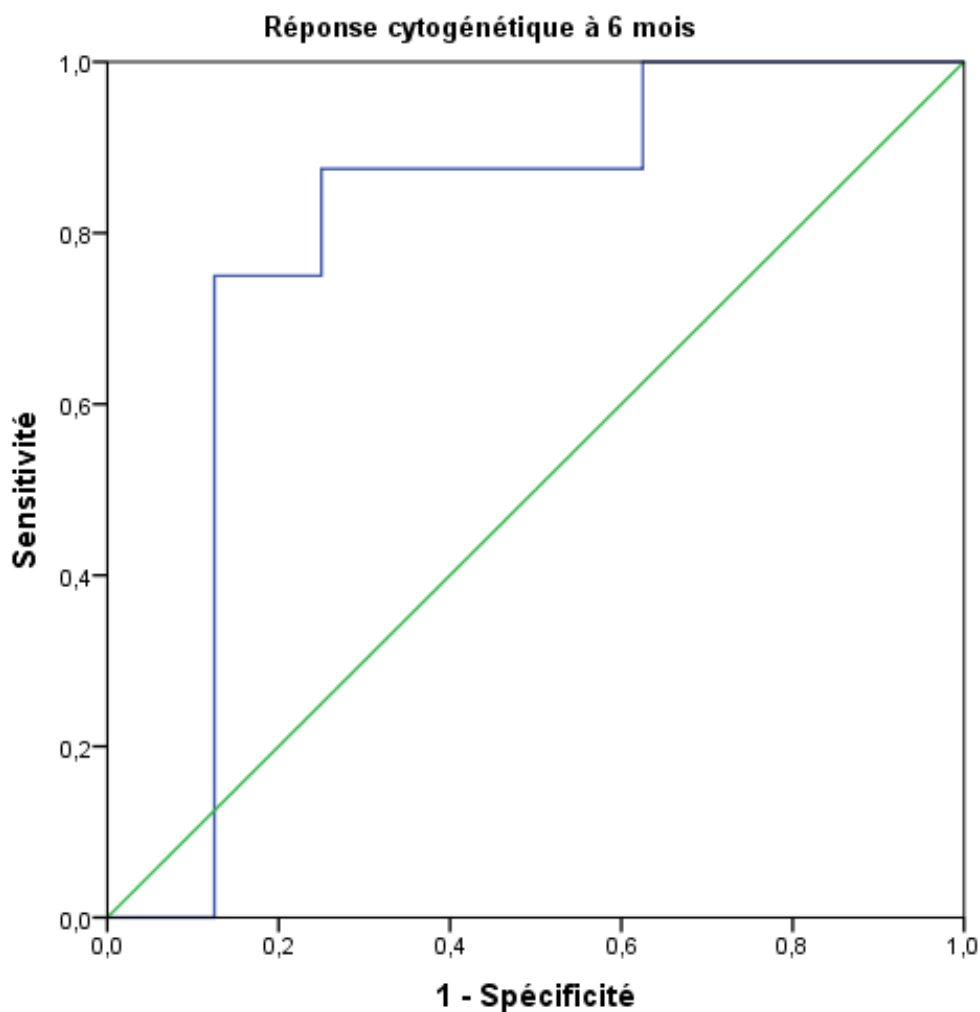


Figure 93 : Courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour l'obtention d'une réponse cytogénétique complète à 6 mois

La mise en évidence de 2 seuils optimaux d'efficacité nous amène à dresser 2 tableaux de contingence 4x4 (tableaux LXXVIII et LXXX), chacun utilisant l'un de ces 2 seuils.

A partir des données des tableaux de contingence, les principaux indicateurs de validité interne et externe de notre test candidat sont déterminés pour les 2 seuils et présentés dans les tableaux LXXIX et LXXXI).

Tableau LXXVIII : Tableau de contingence entre les résultats du suivi cytogénétique à 6 mois et les résultats du dosage de l'imatinibémie avec le seuil d'efficacité optimal de 1206,5 ng/ml

		Suivi cytogénétique (RCyC)		
		Positif	Négatif	Total
Détermination de l'imatinibémie	Positif ($\geq 1206,5$ ng/ml)	7	2	9
	Négatif ($< 1206,5$ ng/ml)	1	6	7
	Total	8	8	16

Tableau LXXIX : Principaux indicateurs de validité du test diagnostic candidat selon le seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib de 1206,5 ng/ml obtenu à partir de la courbe ROC de la réponse cytogénétique à 6 mois

Paramètre	Estimation	Intervalle de confiance à 95 %
Sensibilité	87,50%	(52,91 - 97,76)
Spécificité	75,00%	(40,93 - 92,85)
Valeur prédictive positive (VPP)	77,78%	(45,26 - 93,68)
Valeur prédictive négative (VPN)	85,71%	(48,69 - 97,43)
Exactitude du diagnostic	81,25%	(56,99 - 93,41)
Rapport de vraisemblance du test positif (RV+)	3,5	(1,262 - 9,706)
Rapport de vraisemblance du test négatif (RV-)	0,1667	(0,0210 - 1,319)
1/RV-	6	/
Coefficient k (équivalent risque relatif)	5,44	/

Tableau LXXX : Tableau de contingence entre les résultats du suivi cytogénétique à 6 mois et les résultats du dosage de l'imatinibémie avec le seuil d'efficacité optimal de 1328 ng/ml

		Suivi cytogénétique (RCyC)		
		Positif	Négatif	Total
Détermination de l'imatinibémie	Positif (≥ 1328 ng/ml)	6	1	7
	Négatif (< 1328 ng/ml)	2	7	9
	Total	8	8	16

Tableau LXXXI : Principaux indicateurs de validité du test diagnostic candidat selon le seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib de 1328 ng/ml obtenu à partir de la courbe ROC de la réponse cytogénétique à 6 mois

Paramètre	Estimation	Intervalle de confiance à 95 %
Sensibilité	75,00%	(40,93 - 92,85)
Spécificité	87,50%	(52,91 - 97,76)
Valeur prédictive positive (VPP)	85,71%	(48,69 - 97,43)
Valeur prédictive négative (VPN)	77,78%	(45,26 - 93,68)
Exactitude du diagnostic	81,25%	(56,99 - 93,41)
Rapport de vraisemblance du test positif (RV+)	6	(0,758 - 47,5)
Rapport de vraisemblance du test négatif (RV-)	0,2857	(0,1030 - 0,7923)
1/RV-	3,5	/
Coefficient k (équivalent risque relatif)	3,86	/

B. Etude du potentiel prédictif de la détermination précoce des concentrations plasmatique de l'imatinib pour la réponse moléculaire

B1. Inclusion de tous les patients à 12 mois (critères ELN)

Les résultats relatifs aux moyennes des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib à 1 mois chez les patients ayant obtenu ou non une RMM à 12 mois, sont présentés dans le tableau LXXXII. Ces résultats portent sur 32 patients pour lesquels nous avons pu, d'une part mesurer les concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib à 1 mois, et d'autre part déterminer la réponse moléculaire à 12 mois par PCR.

Les résultats de la comparaison des moyennes des concentrations plasmatiques résiduelle d'imatinib chez les répondeurs et les non répondeurs ne font pas ressortir de différence significative entre les 2 groupe ($p = 0,052$) (tableau LXXXIII).

L'investigation a tout de même été poursuivie en traçant la courbe ROC correspondant aux seuils d'efficacité des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib à 1 mois pour la réponse moléculaire à 12 mois selon les critères ELN.

La figure 94 permet de comparer la position des quartiles des groupes « répondeurs » et « non répondeurs ». Trois (03) valeurs extrêmes ressortent dans le groupe « non répondeurs ».

Tableau LXXXII : Répartition des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib obtenues à 1 mois en fonction de la réponse moléculaire à 12 mois (critères ELN)

	Nombre de patients (%)	Valeurs extrêmes*	Moyenne*	Médiane*	Ecart-type*	Quartiles*
RMM (+)	15 (46,9)	507 à 2132	1431,1	1535,0	526,4	933,0 ; 1868,0
RMM (-)	17 (53,1)	77 à 2108	1071,2	1067,0	480,0	760,5 ; 1227,0
Total	32	77 à 2132	1239,9	1203,5	526,6	918,0 ; 1683,5

* Résultats exprimés en ng/ml.

Tableau LXXXIII : Résultats de la comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib à 1 mois chez les répondeurs et les non répondeurs en fonction de la réponse moléculaire à 12 mois (critères ELN)

Test de Levene sur l'égalité des variances		Test-t pour égalité des moyennes		
F	p-value	t	ddl	p-value (bilatérale)
0,963	0,334	2,023	30	0,052

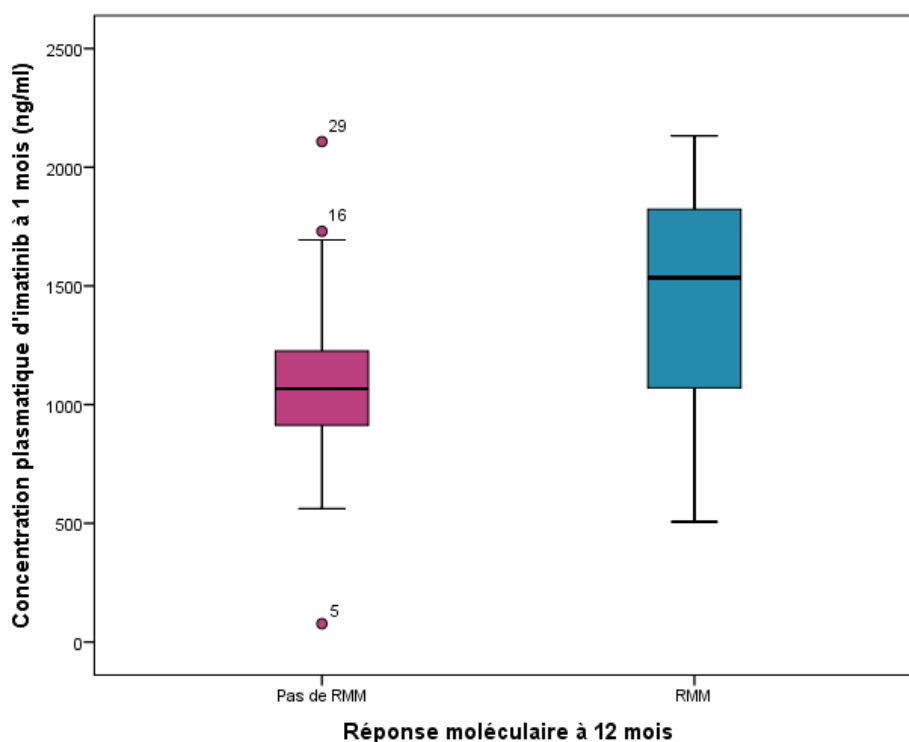


Figure 94 : Comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib à 1 mois chez les répondeurs et non répondeurs pour la réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN

Le tableau ci-dessous (tableau LXXXIV) expose les données de significativité de la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) obtenue avec les concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib déterminées à 1 mois et les réponses moléculaires à 12 mois selon les critères ELN (figure 95).

L'aire sous la courbe de diffère pas significativement de la valeur 0,5 ($p = 0,062$).

Les indicateurs de validité du test n'ont pas été calculés.

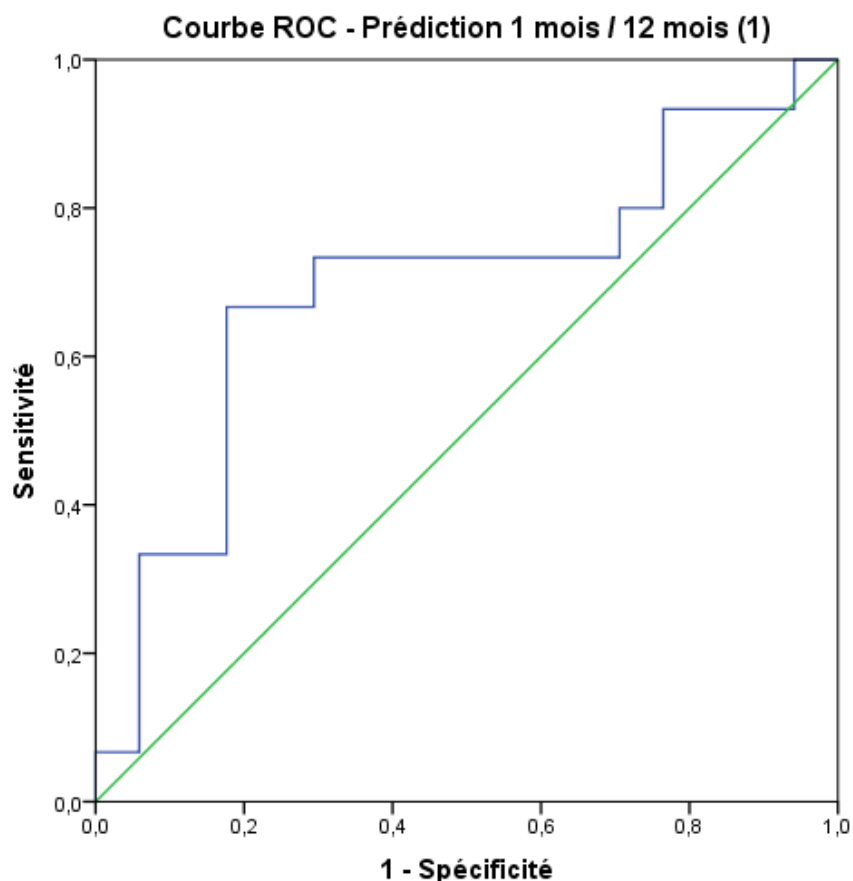


Figure 95 : courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib à 1 mois pour l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN

Tableau LXXXIV : Données de significativité de la courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib à 1 mois nécessaire à l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN

Aire sous la courbe	Erreur standard	p-value	Intervalle de confiance 95%		Seuil optimal (ng/ml)	Sensibilité	1-Spécificité
			Borne inférieure	Borne supérieure			
0,694	0,099	0,062	0,5	0,888	/	/	/

B2. Exclusion des valeurs extrêmes à 12 mois (critères ELN)

Les résultats relatifs aux moyennes des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib à 1 mois chez les patients ayant obtenu ou non une RMM à 12 mois, en excluant les 3 valeurs extrêmes, mises en évidence dans la figure 93, sont présentés dans le tableau LXXXV. Ces résultats portent sur 29 patients.

Les résultats de la comparaison des moyennes des concentrations plasmatiques résiduelle d'imatinib chez les répondeurs et les non répondeurs font ressortir une différence significative entre les 2 groupes ($p = 0,016$) (tableau LXXXVI).

Les box plot des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib en fonction de la réponse moléculaire (figure 96) permettent de comparer la position des quartiles des groupes « répondeurs » et « non répondeurs ». Une nouvelle valeur extrême ressort au sein du groupe « non répondeurs ».

Tableau LXXXV : Répartition des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib obtenues à 1 mois en fonction de la réponse moléculaire à 12 mois (critères ELN) après exclusion des 3 valeurs extrêmes

	Nombre de patients (%)	Valeurs extrêmes*	Moyenne*	Médiane*	Ecart-type*	Quartiles*
RMM (+)	15 (51,7)	507 à 2132	1431,1	1535	526,4	933,0 ; 1868,0
RMM (-)	14 (48,3)	562 à 1694	1021,1	1049	297,9	836,7 ; 1205,7
Total	29	507 à 2132	1233,2	1199	472,5	923,0 ; 1634,5

* Résultats exprimés en ng/ml.

Tableau LXXXVI : Résultats de la comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib à 1 mois chez les répondeurs et les non répondeurs en fonction de la réponse moléculaire à 12 mois (critères ELN) après exclusion des 3 valeurs extrêmes

Test de Levene sur l'égalité des variances		Test-t pour égalité des moyennes		
F	p-value	t	ddl	p-value (bilatérale)
6,411	0,017	2,603	22,412	0,016

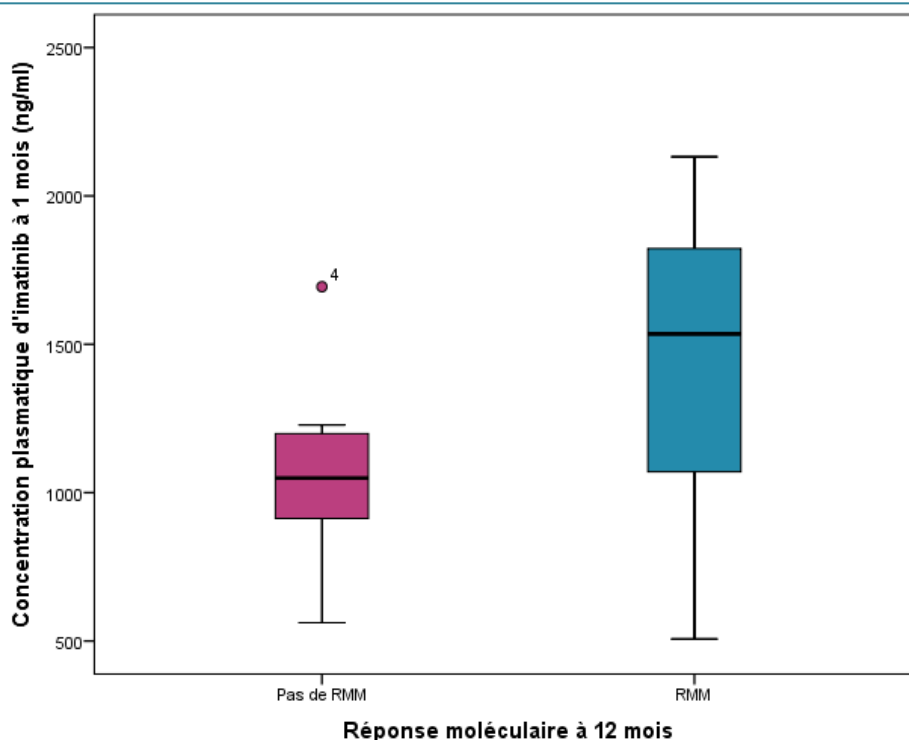


Figure 96 : Comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib à 1 mois chez les répondeurs et non répondeurs pour la réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN après exclusion des 3 valeurs extrêmes

Le tableau ci-dessous (tableau LXXXVII) expose les données de significativité de la courbe ROC obtenue avec les concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib déterminées à 1 mois et les réponses moléculaires à 12 mois selon les critères ELN, après exclusion des 3 valeurs extrêmes (figure 97).

L'aire sous la courbe est significativement différente de 0,5 ($p = 0,026$) et 2 valeurs pour le seuil d'efficacité optimal à 1 mois ressortent : 1203,5 ng/ml et 1235,5 ng/ml.

Tableau LXXXVII : Données de significativité de la courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib à 1 mois nécessaire à l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN après exclusion des 3 valeurs extrêmes

Aire sous la courbe	Erreur standard	p-value	Intervalle de confiance 95%		Seuil optimal (ng/ml)	Sensibilité	1-Spécificité
			Borne inférieure	Borne supérieure			
0,743	0,099	0,026	0,549	0,937	1203,50 1235,50	0,733 0,667	0,214 0,071

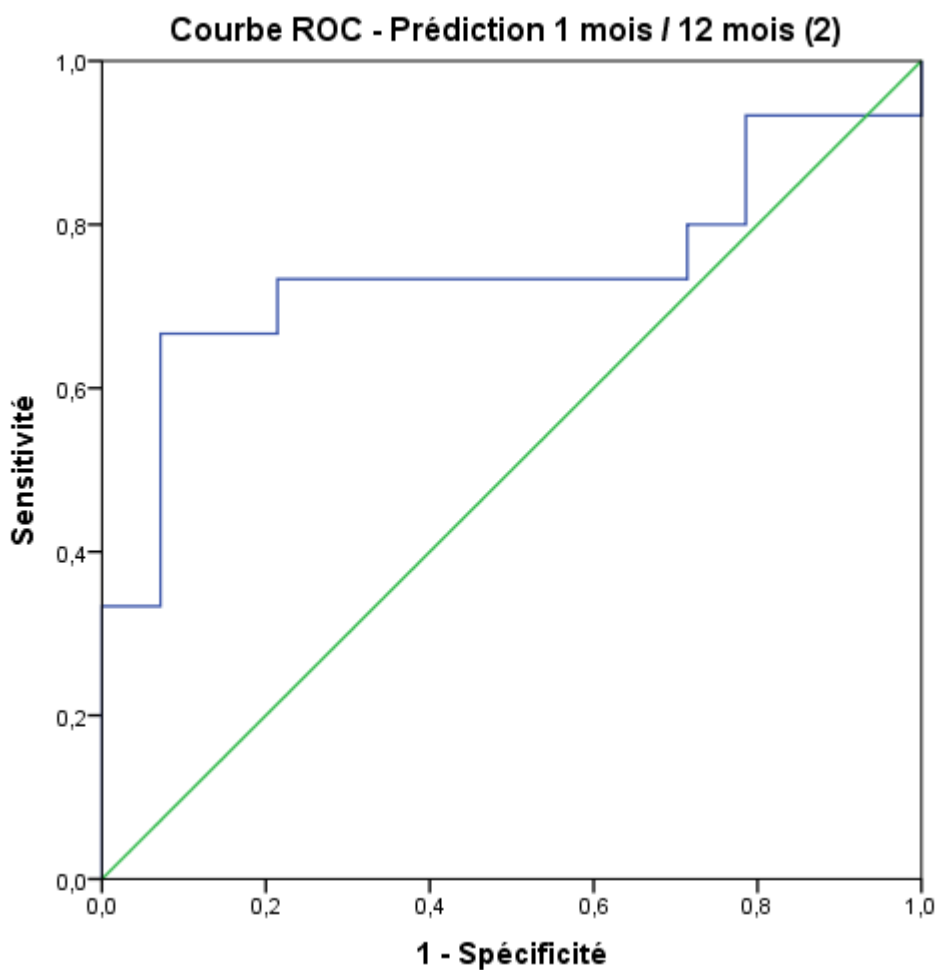


Figure 97 : Courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib à 1 mois pour l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN après exclusion des 3 valeurs extrêmes

Deux tableaux de contingences ont été dressés, chacun tenant compte de l'une des valeurs seuils mises en évidence par la courbe ROC (tableaux LXXXVIII et XC).

A partir des données de ces tableaux, les principaux indicateurs de validité interne et externe de notre test candidat sont déterminés et présentés (tableaux LXXXIX et XCI).

Tableau LXXXVIII : Tableau de contingence entre les résultats du suivi moléculaire par PCR à 12 mois en excluant les 3 valeurs extrêmes et les résultats du dosage de l'imatinibémie à 1 mois selon les critères ELN en tenant compte du seuil d'efficacité de 1203,5 ng/ml

		PCR (RMM)		
		Positif	Négatif	Total
Détermination de l'imatinibémie	Positif ($\geq 1203,5$ ng/ml)	11	3	14
	Négatif ($< 1203,5$ ng/ml)	4	11	15
	Total	15	14	29

Tableau LXXXIX : Principaux indicateurs de validité du test diagnostic candidat obtenus avec le seuil d'efficacité optimal de 1203,5 ng/ml déterminé après exclusion des 3 valeurs extrêmes pour l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN

Paramètre	Estimation	Intervalle de confiance à 95 %
Sensibilité	73,3%	(48,0 - 89,1)
Spécificité	78,6%	(52,4 - 92,4)
Valeur prédictive positive (VPP)	78,6%	(52,4 - 92,4)
Valeur prédictive négative (VPN)	73,3%	(48,0 - 89,1)
Exactitude du diagnostic	75,9%	(57,9 - 87,8)
Rapport de vraisemblance du test positif (RV+)	3,422	(1,669 – 7,018)
Rapport de vraisemblance du test négatif (RV-)	0,3394	(0,1981 – 0,5816)
1/RV-	2,95	/
Coefficient k (équivalent risque relatif)	2,95	/

Tableau XC : Tableau de contingence entre les résultats du suivi moléculaire par PCR à 12 mois en excluant les 3 valeurs extrêmes et les résultats du dosage de l'imatinibémie à 1 mois selon les critères ELN en tenant compte du seuil d'efficacité de 1235,5 ng/ml

		PCR (RMM)		
		Positif	Négatif	Total
Détermination de l'imatinibémie	Positif ($\geq 1235,5$ ng/ml)	10	1	11
	Négatif ($< 1235,5$ ng/ml)	5	13	18
	Total	15	14	29

Tableau XCI : Principaux indicateurs de validité du test diagnostic candidat obtenus avec le seuil d'efficacité optimal de 1235,5 ng/ml déterminé après exclusion des 3 valeurs extrêmes pour l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 12 mois selon les critères ELN

Paramètre	Estimation	Intervalle de confiance à 95 %
Sensibilité	66,7%	(41,7 - 84,8)
Spécificité	92,9%	(68,5 - 98,7)
Valeur prédictive positive (VPP)	90,9%	(62,3 - 98,4)
Valeur prédictive négative (VPN)	72,2%	(49,1 - 87,5)
Exactitude du diagnostic	79,3%	(61,6 - 90,1)
Rapport de vraisemblance du test positif (RV+)	9,3	(1,192 - 73,1)
Rapport de vraisemblance du test négatif (RV-)	0,359	(0,2398 - 0,5375)
1/RV-	2,8	/
Coefficient k (équivalent risque relatif)	3,3	/

B3. Inclusion de tous les patients à 18 mois (critères GAT-LMC)

Les résultats relatifs aux moyennes des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib à 1 mois chez les patients ayant obtenu ou non une RMM à 18 mois (selon les critères GAT-LMC) sont présentés dans le tableau XCII. Ces résultats portent sur 19 patients pour lesquels nous avons pu, d'une part mesurer les concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib à 1 mois, et d'autre part déterminer la réponse moléculaire à 18 mois par PCR.

Les résultats de la comparaison des moyennes des concentrations plasmatiques résiduelle d'imatinib chez les répondeurs et les non répondeurs ne font pas ressortir une différence significative entre les 2 groupes ($p = 0,618$) (tableau XCIII).

L'investigation a tout de même été poursuivie en traçant la courbe ROC correspondant aux seuils d'efficacité des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib à 1 mois pour la réponse moléculaire à 18 mois selon les critères GAT-LMC.

La figure 98 permet de comparer la position des quartiles des groupes « répondeurs » et « non répondeurs ».

Tableau XCII : Répartition des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib obtenues à 1 mois en fonction de la réponse moléculaire à 18 mois (critères GAT-LMC)

	Nombre de patients (%)	Valeurs extrêmes*	Moyenne*	Médiane*	Ecart-type*	Quartiles*
RMM (+)	17 (89,5)	507 à 2132	1361,2	1462	537,2	832,0 ; 1822,5
RMM (-)	2 (10,5)	608 à 1694	1151,0	1151	543,0	608,0 ; -
Total	19	507 à 2132	1339,1	1462	541,9	731,0 ; 1777,0

* Résultats exprimés en ng/ml.

Tableau XCIII : Résultats de la comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib à 1 mois chez les répondeurs et les non répondeurs en fonction de la réponse moléculaire à 18 mois (critères GAT-LMC)

Test de Levene sur l'égalité des variances		Test-t pour égalité des moyennes		
F	p-value	t	ddl	p-value (bilatérale)
0,209	0,653	0,508	17	0,618

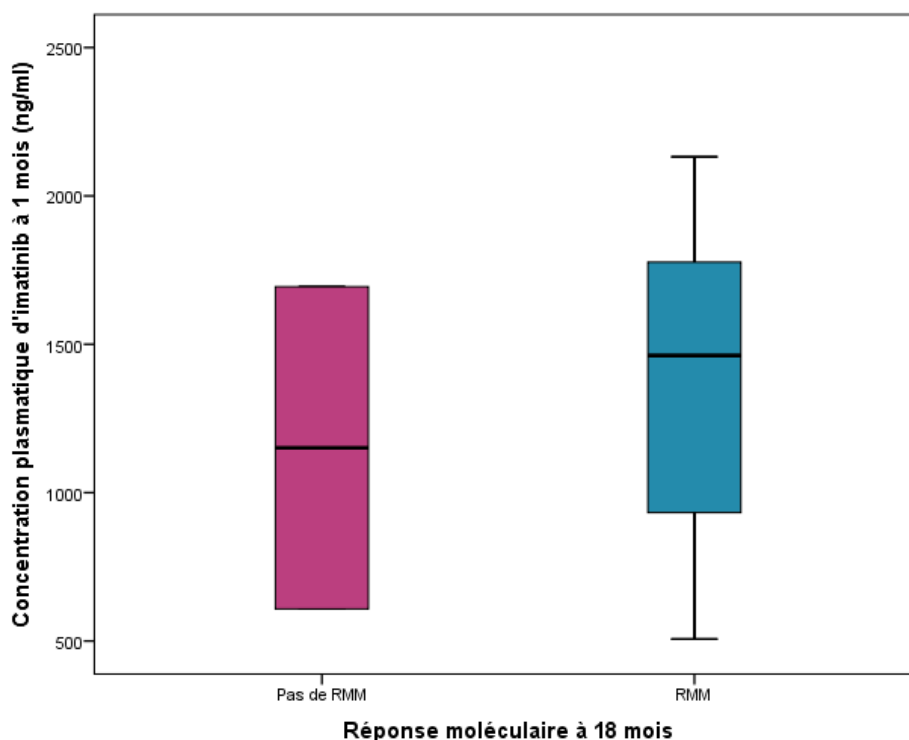


Figure 98 : Comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib à 1 mois chez les répondeurs et non répondeurs pour la réponse moléculaire majeure à 18 mois selon les critères GAT-LMC

Le tableau ci-dessous (tableau XCIV) expose les données de significativité de la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) obtenue avec les concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib déterminées à 1 mois et les réponses moléculaires à 18 mois selon les critères ELN (figure 99).

L'aire sous la courbe ne diffère pas significativement de 0,5 ($p = 0,690$).

L'investigation n'a pas été poursuivie.

Tableau XCIV : Données de significativité de la courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib à 1 mois nécessaire à l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 18 mois selon les critères GAT-LMC

Aire sous la courbe	Erreur standard	p-value	Intervalle de confiance 95%		Seuil optimal (ng/ml)	Sensibilité	1-Spécificité
			Borne inférieure	Borne supérieure			
0,588	0,225	0,690	0,147	1	/	/	/

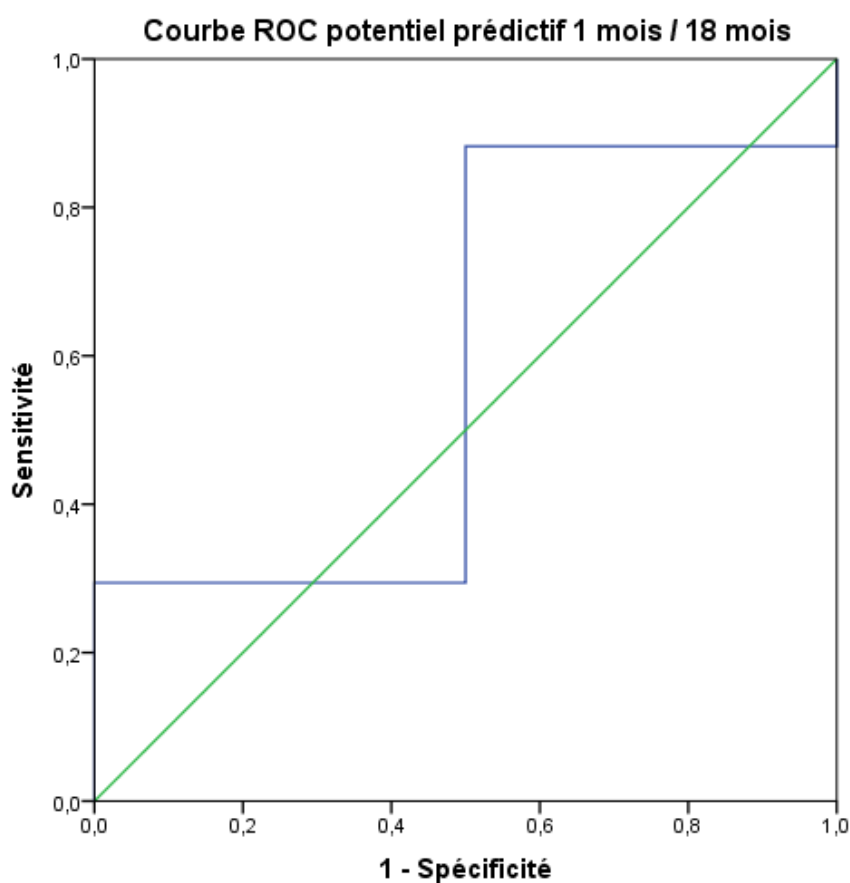


Figure 99 : Courbe ROC pour la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib à 1 mois pour l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 18 mois selon les critères GAT-LMC

C. Détermination de la variabilité inter-individuelle de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib

Les résultats de la détermination de la variabilité inter-individuelle des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib, représentée par le coefficient de variation (CV) de la concentration plasmatique moyenne, sont présentés dans le tableau XCV.

Ces résultats portent sur le nombre de patients pour lesquels les concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib ont pu être déterminées, et ce à différents moments :

- ✓ 1 mois,
- ✓ 3 mois,
- ✓ 12 mois,
- ✓ 18 mois.

La variabilité inter-individuelle de la concentration plasmatique résiduelle de l'imatinib a été déterminée :

- ✓ à tous les moments pour la posologie de 400 mg/j,
- ✓ à 3 moments pour la posologie à 300 mg/j,

mais n'a été déterminée à aucun moment pour les posologies de :

- ✓ 200 mg,
- ✓ 600 mg.

A ces 2 dernières posologies, nous ne disposons que des concentrations d'un seul patient et pour certains temps seulement.

Tableau XCV : Résultats de la détermination des coefficients de variation inter-individuels de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib

Moment	Posologie	Nombre de patients	Moyenne*	Minimum*	Maximum*	Ecart-type*	CV inter-individuel (%)
1 mois	200 mg	0	/	/	/	/	/
	300 mg	2	1069,5	913	1226	221,3	20,7%
	400 mg	27	1494,7	451	5083	871,0	58,3%
	600 mg	1	/	/	/	/	/
3 mois	200 mg	0	/	/	/	/	/
	300 mg	6	1307,2	1009	1567	205,6	15,7%
	400 mg	44	1184,3	201	2788	550,1	46,5%
	600 mg	1	/	/	/	/	/
12 mois	200 mg	1	/	/	/	/	/
	300 mg	5	1042,8	0	1418	587,3	56,3%
	400 mg	72	1284,4	0	2433	547,4	42,6%
	600 mg	1	/	/	/	/	/
18 mois	200 mg	0	/	/	/	/	/
	300 mg	1	/	/	/	/	/
	400 mg	42	1331,2	77	2622	517,7	38,9%
	600 mg	1	/	/	/	/	/

* Résultats exprimés en ng/ml, relatifs aux concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib.

A la posologie de 400 mg/j, le coefficient de variation de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib semble diminuer dans le temps, selon une tendance linéaire (figure 100).

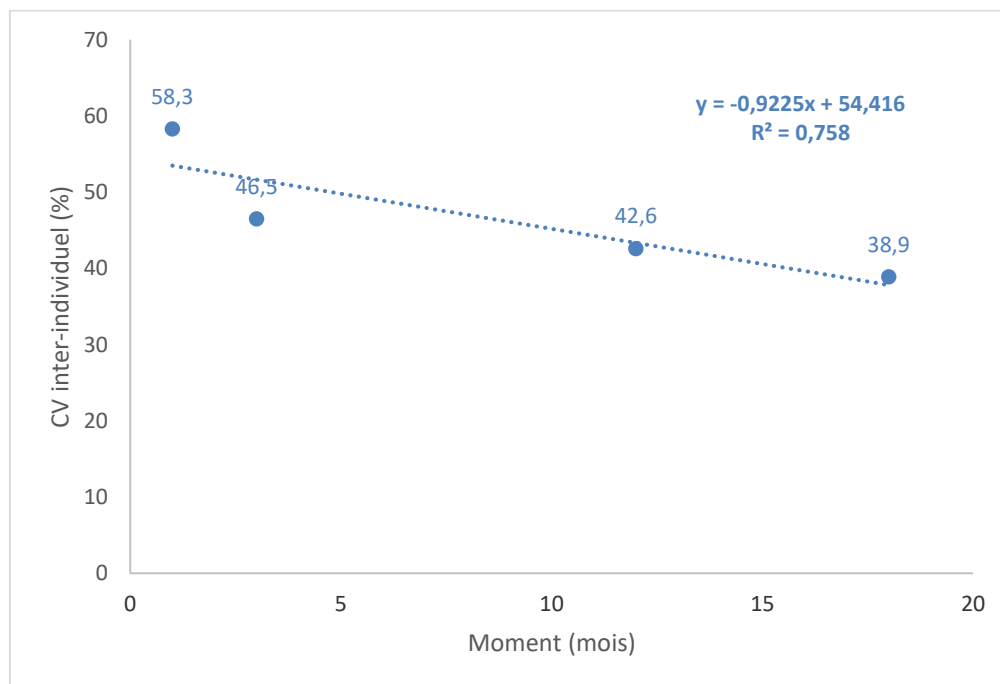


Figure 100 : Graphique représentant la tendance de l'évolution de la variabilité inter-individuelle de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib au cours du temps à la posologie de 400 mg/j

D. Détermination de la variabilité intra-individuelle de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib

Pour répondre à cet objectif, les données de concentration plasmatique des patients répondant aux critères de calcul du coefficient de variation (CV) intra-individuel des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib ont été utilisées.

Les résultats sont présentés dans le tableau XCVI.

Au total, les données de 72 patients ont été utilisées pour 73 déterminations de CV, réparties de la manière suivante :

- ✓ Posologie de 300 mg/j :
 - 4 prélèvements pour 1 patient.
 - 5 prélèvements pour 2 patients.
 - 6 prélèvement pour 1 patient.
 - 7 prélèvements pour 1 patient.

- ✓ Posologie de 400 mg/j :
 - 4 prélèvements pour 8 patients.
 - 5 prélèvements pour 5 patients.
 - 6 prélèvements pour 16 patients.
 - 7 prélèvements pour 10 patients.
 - 8 prélèvements pour 11 patients.
 - 9 prélèvements pour 8 patients.
 - 10 prélèvements pour 3 patients.
 - 11 prélèvements pour 4 patients.
 - 13 prélèvements pour 1 patient.

- ✓ Posologie de 600 mg/j :
 - 8 déterminations pour 1 patient.
 - 4 déterminations pour 1 patient.

La variabilité intra-individuelle de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib n'a pas été déterminée pour la posologie de 200 mg, à laquelle un seul patient était traité. Nous n'avons pu effectuer qu'une seule mesure de concentration plasmatique pour ce patient.

Les box plot (figure 101) permettent de comparer les CV intra-individuels médians correspondant aux diverses posologies et d'apprécier l'étendue et la répartition des CV intra-individuels des différents patients pour une même posologie.

Des points extrêmes, au nombre de 3, ressortent pour la posologie de 400 mg/j, et au nombre d'un pour la posologie de 300 mg/j. Ces 4 points correspondent aux CV de 4 patients différents dont 3 ont été classés comme non observants selon l'estimation de l'investigateur.

A la posologie de 300 mg, les moyennes des CV des observants et des non observants (tableau XCVII) ne diffèrent pas significativement entre elles, la p-value étant égale à 0,526 (tableau XCVIII).

A la posologie de 400 mg, les moyennes des CV des observants et des non observants (tableau XCIX) diffèrent significativement entre elles, avec $p = 0,038$ (tableau C).

Etant donné le lien significatif établi entre les concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib et l'observance au traitement, et ces points extrêmes mis en évidence, la variabilité intra-individuelle a été également déterminée en excluant les patients non observants. Les résultats sont également reportés dans le tableau XCVI.

Ils concernent 2 des 4 posologies (300 et 400 mg/j).

Les box plot comparant les CV intra-individuels des patients observants pour les différentes posologies (figure 102) fait à nouveau ressortir un point extrême qui correspondait au patient ayant donné le quatrième point extrême lors de la première détermination.

Tableau XCVI : Résultats de la détermination des coefficients de variation intra-individuels de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib

Posologie (Remarque)	Nombre de patients	Moyenne des CV intra- individuels (%)	95% Intervalle de confiance de CV		Minimum	Maximum	Ecart-type	Quartiles
			Borne inférieure	Borne supérieure				
300 mg*	5	57,5	0	164,5	7,8	210,6	86,1	10,5 22,1 122,2
300 mg** (observants)	3	21,2	0	53,6	7,8	33,8	13	7,8 22,1 -
400 mg*	66	21,6	18	25,3	6,2	104,9	14,9	12,7 18,2 26,1
400 mg** (observants)	55	18,5	16	20,9	6,2	51,5	8,9	12,0 16,3 24,2
600 mg*	2	8,7	0	21,4	7,7	9,7	1,4	7,7 8,7 -

* Inclusion de tous les patients pour lesquels les données complètes étaient disponibles.

** Exclusion des patients non observants.

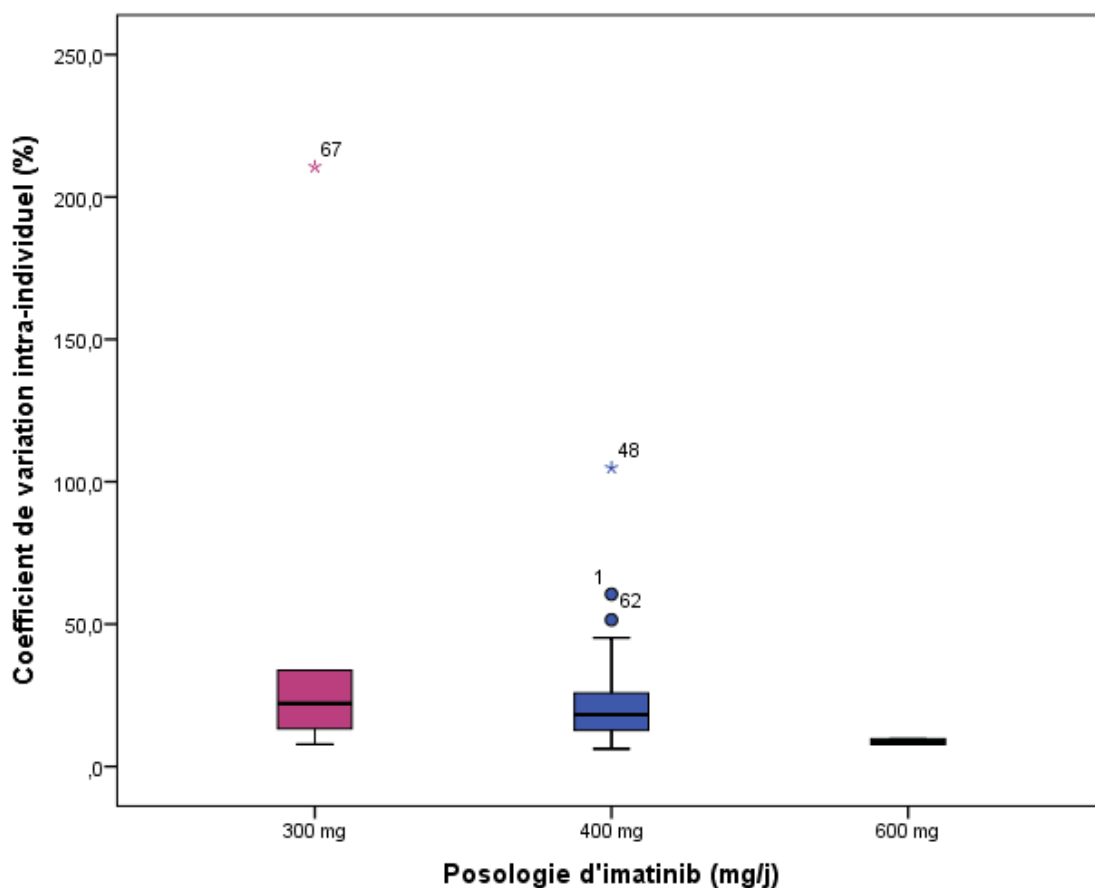


Figure 101 : Répartition des coefficients de variation intra-individuels d'imatinib en fonction de la posologie et mise en évidence des quartiles chez tous les patients

Tableau XCVII : Répartition des coefficients de variation intra-individuels des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib en fonction de l'observance à la posologie de 300 mg/j

	Nombre de patients (%)	Moyenne*	Ecart-type*
Observants	3 (60)	21,2	13,0
Non observants	2 (40)	111,9	139,5
Total	5	57,5	86,1

* Valeurs exprimées en pourcentage (%)

Tableau XCVIII : Résultats de la comparaison des coefficients de variation intra-individuelle des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib des observants et des non observants à la posologie de 300 mg/j

Test de Levene sur l'égalité des variances		Test-t pour égalité des moyennes		
F	p-value	t	ddl	p-value (bilatérale)
294,0	< 0,0001	0,917	1,012	0,526

Tableau XCIX : Répartition des coefficients de variation intra-individuels des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib en fonction de l'observance à la posologie de 400 mg/j

	Nombre de patients (%)	Moyenne*	Ecart-type*
Observants	55 (83,3)	18,5	8,9
Non observants	11 (16,7)	37,4	26,1
Total	66	21,6	14,9

* Valeurs exprimées en pourcentage (%)

Tableau C : Résultats de la comparaison des coefficients de variation intra-individuelle des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib des observants et des non observants à la posologie de 400 mg/j

Test de Levene sur l'égalité des variances		Test-t pour égalité des moyennes		
F	p-value	t	ddl	p-value (bilatérale)
16,7	< 0,0001	2,379	10,471	0,038

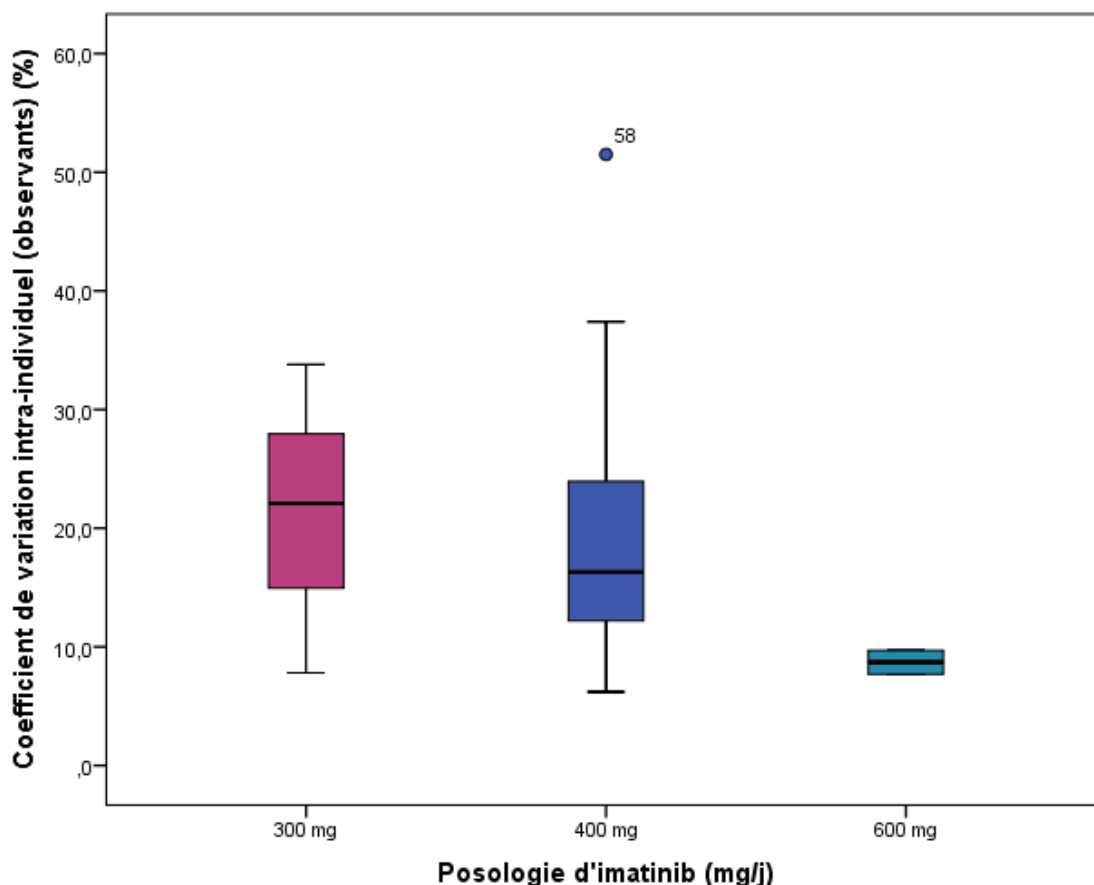


Figure 102 : Répartition des coefficients de variation intra-individuels d'imatinib en fonction de la posologie et mise en évidence des quartiles chez les patients observants

E. Corrélation entre l'intensité de la réponse moléculaire et les concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib

Un total de 121 prélèvements, correspondant à 97 patients, ont été exploités pour tenter de mettre en évidence une éventuelle corrélation entre la concentration plasmatique d'imatinib et l'intensité de la réponse moléculaire.

Le nombre d'observations par patient est le suivant :

- ✓ 1 observation pour 76 patients.
- ✓ 2 observations pour 18 patients.
- ✓ 3 observations pour 3 patients.

La répartition des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib en fonction de l'intensité de la réponse moléculaire obtenue et les données relatives à ces concentrations, sont présentés dans le tableau CI.

La figure 103 permet d'apprécier cette répartition et de comparer la position des quartiles pour chaque niveau de réponse.

Tableau CI : Répartition des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib en fonction de l'intensité de la réponse moléculaire

Intensité de la réponse moléculaire	Nombre d'observations	Moyenne*	Ecart-type*	Médiane*	Minimum*	Maximum*	Quartiles*
< RM3	43	965,3	546,3	1046,0	0	2408	631,0 ; 1305,0
RM3	40	1428,9	455,1	1334,0	630	2589	1053,5 ; 1786,5
RM4	24	1481,8	447,3	1318,5	922	2433	1173,0 ; 1867,5
RM4,5	8	1220,4	269,1	1204,0	900	1563	978,0 ; 1468,0
RM5	6	1651,2	424,0	1653,5	1220	2062	1270,0 ; 2048,0
Total	121	1271,9	529,1	1257,0	0	2589	959,0 ; 1555,5

* Données exprimées en ng/ml

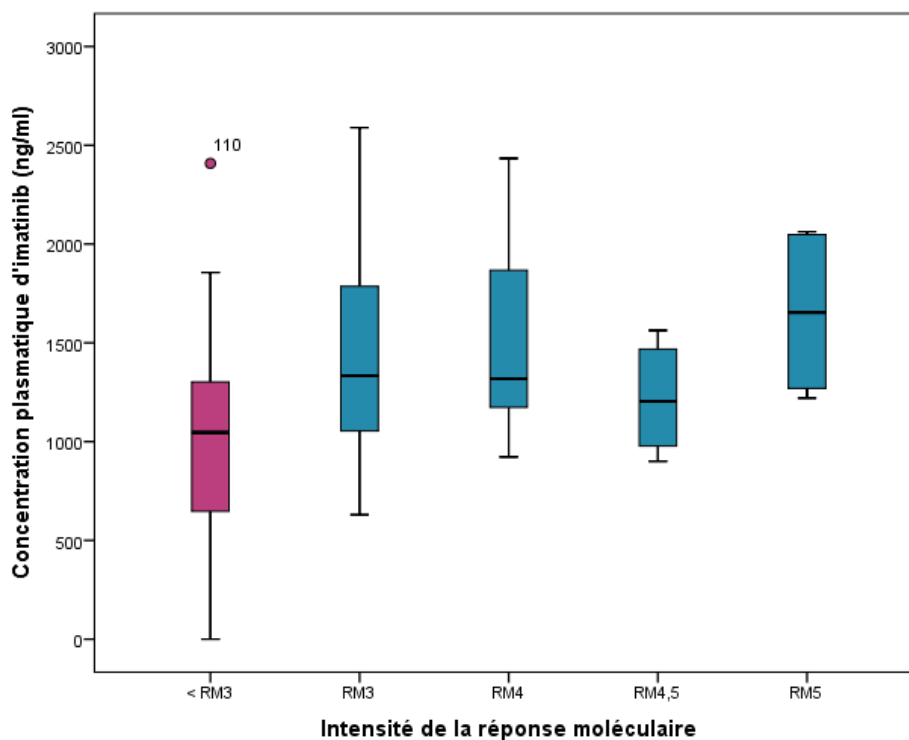


Figure 103 : Répartition des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib en fonction de l'intensité de la réponse et mise en évidence des quartiles

La comparaison des moyennes des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib obtenues pour les différents niveaux de réponse moléculaire fait ressortir une différence significative avec $p = 0,000018$ (tableau CII).

Les résultats de la recherche d'une tendance linéaire significative entre les concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib confirment l'existence de cette tendance linéaire avec $p < 0,000001$ (tableau CII).

La figure 104 permet de visualiser cette tendance linéaire.

Tableau CII : Résultats de la comparaison des concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib pour les différents niveaux de réponse moléculaire

Test d'homogénéité des variances de Bartlett		
Khi² de Bartlett	ddl	p-value
5,224	4	0,265
Comparaison de moyennes par ANOVA		
F de Snedecor	ddl	p-value
7,594	4	0,000018
Test du coefficient de corrélation r pour vérifier l'existence d'une tendance linéaire significative		
t de Student	ddl	p-value
4,894	120	< 0,000001

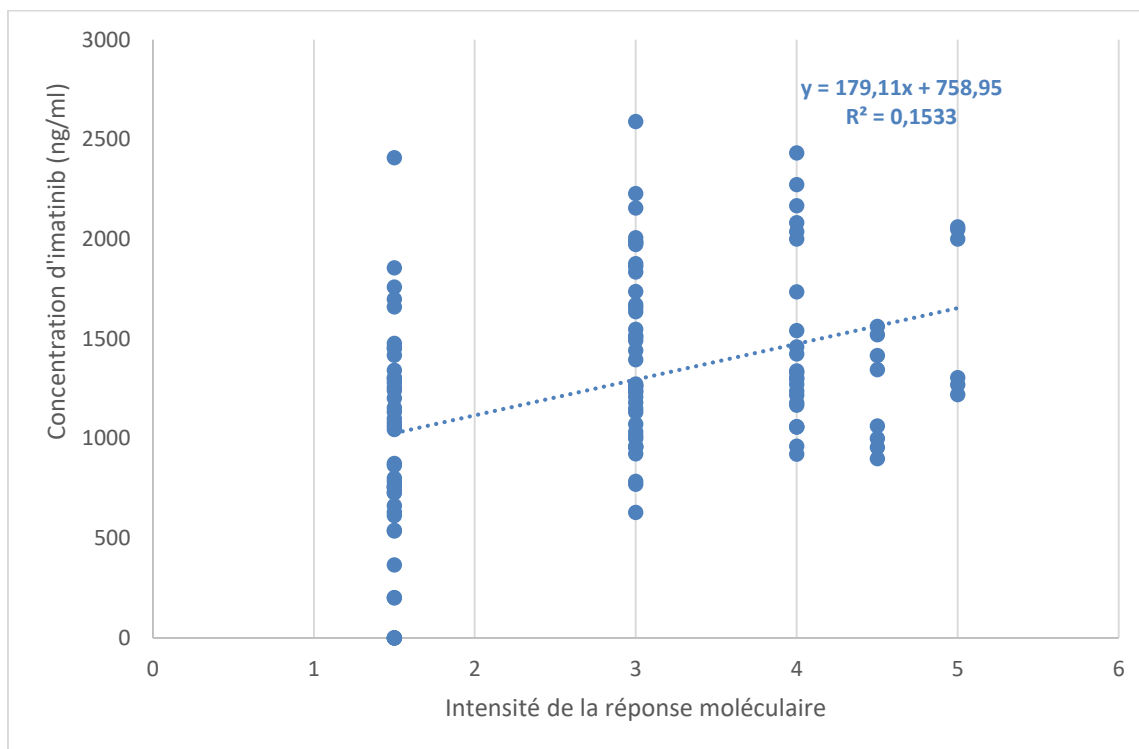


Figure 104 : Graphique représentant la tendance linéaire de l'évolution des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib en fonction de l'intensité de la réponse moléculaire.

F. Concentration plasmatique résiduelle d'imatinib et toxicité hématologique

Il n'a pas été possible de déterminer les concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib chez les patients présentant des effets indésirables et toxicités importantes. Lors de la survenue de ces effets, les patients, résidant souvent dans des wilayas éloignées, s'orientaient vers des médecins locaux ou se présentaient au niveau des services de suivi en dehors des jours consultations, et souvent en arrêt de traitement.

Il n'est donc pas possible d'étudier de façon formelle les liens entre la survenue de toxicités de grades élevés et les concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib.

Nous avons donc décidé de restreindre cette partie de notre travail, qui ne peut être que descriptive, à rapporter les concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib que nous avons pu mesurer chez les patients présentant des toxicités hématologiques de grades 3 et 4 (tableau CIII).

Tableau CIII : Résultats des mesures des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib chez les patients présentant des toxicités hématologiques de grades 3 et 4

Toxicité	Nombre total de cas pour les grades 3+4	Cas où l'imatinibémie a été mesurée	
		Grade	Concentration d'imatinib (ng/ml)
Thrombopénie	19	4	1609
		3	1375
		4	5614*
		4	1544
		3	562
		3	1193
		3	1205
		3	1238
Neutropénie	4	3	5614*
		3	1205
		3	1868
Anémie	2	3	5614*
Leucopénie	1	4	5614*
Pancytopénie	1	4	5614*

* Même patient

Chapitre IV

Discussion

Notre étude de stratégie diagnostique multicentrique a été menée sur 139 patients, recrutés au niveau de 6 services, répartis sur 5 établissements hospitaliers. Parmi eux, 97 ont participé à la réalisation de l'objectif principal : 56 dans le groupe des « répondeurs » et 41 dans le groupe des « non répondeurs ».

La taille minimale de l'échantillon requise, calculée a priori, était de 82 patients répartis en 2 groupes : 41 pour les « répondeurs » et 41 pour les « non répondeurs ».

Le nombre de patients que nous avons inclus répond donc aux exigences de précision.

Plus de la moitié des patients inclus ont été recrutés au niveau du service d'hématologie du CLCC (Centre de Lutte Contre le Cancer) Zabana de Blida. Il s'agit en effet d'un établissement hospitalier qui recueille des patients issus de nombreuses wilayas (8 wilayas dans le cadre de notre étude), limitrophes de Blida ou non. Ceci s'explique par la localisation géographique de la Wilaya de Blida d'une part, et par l'ancienneté de cet établissement d'autre part.

Par ailleurs, le plus grand nombre de patients inclus provient de la wilaya d'Alger, ce qui s'explique par le fait que 3 des 6 services de recrutements sont situés dans la capitale.

Plus de 60 % des patients recrutés sont des cas incidents, ce qui permet une meilleure récolte des données.

Le sex-ratio (H/F) de notre population est de 1,28. Cette valeur est supérieure à celle de 1,1 rapportée par Djouadi-Lahlou en 2009 pour la population algérienne (116) mais comparable à celle relative à la population algéro-tunisienne, rapportée par l'équipe de cette même auteure en 2017 et égale à 1,2 (117).

Cette valeur reste toutefois inférieure à celle retrouvée en France qui est comprise entre 1,5 et 2,1 (52).

L'âge moyen au diagnostic est de 48 ans et celui médian est de 47 ans dans notre population, avec un pic de fréquence dans la tranche d'âge de 40 à 49 ans. Ces données sont légèrement supérieures à celles décrites par Djouadi-Lahlou en 2009 (âge médian : 43,5 ans et tranche d'âge : 36 à 45 ans) mais similaires à celles rapportées dans la population algéro-tunisienne en 2017 (âge médian : 48 ans et pic dans la tranche d'âge : 45 à 49 ans). Il est inférieur à l'âge médian de 59 ans retrouvé en France (49).

Les patients ont été diagnostiqués, en plus grand nombre, entre 40 et 49 ans chez les hommes et entre 50 et 59 ans chez les femmes, ce qui conforte le lien significatif mis en évidence entre la classe d'âge et le sexe.

Le lien significatif retrouvé entre le sexe et le poids des patients, de même que celui retrouvé entre le sexe et la taille de ces derniers, sont cohérents étant donné la constitution génétique naturellement différente entre les 2 sexes, les hommes étant plus lourds et plus grands que les femmes. Logiquement, cette différence entre les 2 sexes disparaît pour le BMI dont le calcul fait intervenir ces deux grandeurs [$BMI = \text{Poids en Kg} / (\text{Taille en m})^2$].

La répartition des patients en fonction du niveau d'instruction montre une minorité d'universitaires parmi les patients et une répartition plus homogène des patients entre les autres niveaux d'instruction, sans pour autant qu'une différence significative n'ait été mise en évidence entre le niveau d'instruction et le sexe.

Au diagnostic, le taux de globules blancs moyen est comparable à celui retrouvé dans la population algéro-tunisienne (117) : 173817 éléments /mm³ dans notre population et 171223 éléments/mm³ dans la population algéro-tunisienne. Il est également comparable aux taux rapportés par Abdennebi et al. (3) dans la population algérienne : 155000 éléments /mm³.

La splénomégalie au diagnostic est quasi-constante, avec un taux dépassant légèrement les 80 %, comparable à celui rapporté par Djouadi et al. en 2017 (117) et supérieur à celui donné par Abdennebi et al. la même année (3) : 81,5 % et 70 %.

Un examen de diagnostic cytogénétique a été pratiqué chez près de ¾ des patients. Dans 85 % des cas, il s'agit de patients suivis au niveau de l'un des 2 services d'hématologie de Blida pour lesquels le diagnostic a été fait au niveau du CLCC.

Un diagnostic moléculaire a été pratiqué chez plus de 60 % des patients, parmi lesquels 9 % seulement sont suivis à Blida, ce qui concorde avec le fait que les patients de Blida sont majoritairement diagnostiqués par des examens cytogénétiques.

Des anomalies cytogénétiques additionnelles (ACA) sont retrouvées chez près de 12 % des patients. Cette valeur est quasiment 3 fois supérieure à celle ressortie de l'étude algéro-tunisienne, qui était de 3,8 % (117) mais inférieure à celle décrite par Abdennebi et al., qui est de 16 % (54).

Il s'agit d'une délétion du Der 9 dans 75 % des cas. C'est en effet l'anomalie la plus souvent mise en évidence dans la population générale.

La répartition des patients en fonction des scores pronostics fait ressortir une majorité de patients ayant un score de Sokal élevé, une majorité de patients ayant un score EUTOS faible, et une majorité de patients ayant un score de Hasford intermédiaire. Le score ELTS n'a été déterminé que pour un seul patient (risque faible) étant donné qu'il a été plus récemment proposé. Une répartition différente des effectifs en fonction des risques liés au score de Sokal et au score EUTOS est retrouvée dans l'étude nationale de Djouadi et al. (104).

Environ 58 % des patients inclus dans notre étude présentaient une pathologie associée et recevaient d'autres médicaments, en plus de l'imatinib, dans le cadre du traitement de ces autres pathologies.

La durée moyenne de suivi de nos patients, dans le cadre de la présente étude, est de 16,4 mois, avec une médiane de 18 mois, ce qui représente une durée de suivi relativement longue en tenant compte de la proportion élevée de cas incidents, recrutés au fur et à mesure du déroulement de l'étude et de la durée totale de l'étude qui s'est étalée sur 24 mois.

Plus de 9 patients sur 10 se sont vus prescrire la posologie standard de 400 mg en une prise quotidienne.

Un patient, insuffisant rénal, a été traité à la posologie du 200 mg/j, depuis le diagnostic et jusqu'à son décès, qui, faut-il le préciser, ne semble pas lié à la LMC mais à l'insuffisance rénale. Ce patient avait en effet achevé une réponse moléculaire majeure (RMM). La concentration plasmatique résiduelle de ce patient était légèrement inférieure à la moyenne des concentrations plasmatiques de tous les patients confondus.

Douze patients (8,6 %) ont entamé leur traitement à la posologie de 300 mg/j. Aucun patient ne s'est vu prescrire de posologie supérieure à 400 mg/j au diagnostic.

Il faut noter que 5 patients se sont vus prescrire des posologies d'imatinib de 400 mg, à raison d'une prise tous les 2 jours, d'une prise tous les 3 jours ou d'une prise tous les 4 jours, et ce sur des périodes allant de quelques jours à plusieurs mois. Ce rythme d'administration impactant les concentrations plasmatiques d'imatinib, a certainement empêché ces dernières de se maintenir au-dessus du seuil d'efficacité.

Le patient pour lequel ce rythme d'administration n'a duré que quelques jours a achevé sa RMM.

Les 4 autres patients, pour lesquels ce rythme d'administration s'est étalé sur la durée n'ont pas obtenu de RMM. Pour 3 d'entre eux, l'imatinib a été remplacé par un ITK2 : le nilotinib.

En plus de l'impact de ce rythme d'administration inhabituel sur la pharmacocinétique de l'imatinib (exposition à l'imatinib), la question se pose de savoir si la survenue d'un autre type de résistance, d'origine pharmacodynamique, tel que des mutations au niveau du domaine kinase de la protéine BCR-ABL, n'est pas favorisée.

Des études complémentaires sont nécessaires pour répondre à cette question.

Parmi les 139 patients inclus, 49 (35,3 %) ont vu leur posologie modifiée. Il s'agit d'une diminution de la posologie dans $\frac{3}{4}$ des cas. Cette démarche est due à la manifestation d'effets indésirables, le plus souvent de grades 3 et 4.

Les patients pour lesquels la posologie a été augmentée, au nombre de 12, présentaient, pour 11 d'entre eux, une réponse insuffisante, mise en évidence au cours des diverses évaluations. Pour le douzième, les scores pronostics de Sokal (1,56), EUTOS (93) et de Hasford (1649) le classaient parmi la catégorie « risque élevé ».

Un seul patient a vu sa posologie augmentée à 800 mg/j, tandis que les 11 autres se sont vus prescrire une posologie de 600 mg/j, en une seule ou en 2 prises (pour des raisons de tolérance), selon le cas.

Parmi ces 12 patients, 7 ont achevé une RMM après augmentation de la posologie, 3 n'avaient pas achevé leur RMM lors de l'évaluation de 18 mois et les 3 derniers n'avaient pas encore eu de nouvelle évaluation moléculaire au moment où l'étude a été clôturée.

Il y a lieu de préciser que pour l'évaluation de 18 mois, évoquée ci-dessus, l'intervalle a été calculé par rapport au début du traitement par imatinib et non pas par rapport au moment de l'augmentation de la posologie.

Par ailleurs, près de 35 % des patients ont connu une ou plusieurs interruption(s) de traitement, le plus souvent à la demande du prescripteur, en raison de toxicités de grades 3 et 4.

Dans certains cas, les patients avaient arrêté leur traitement sans l'avis du médecin. Il s'agissait soit de patients non observants, soit de patients étant tombé en panne de traitement.

Il n'a cependant pas été mis en évidence de lien entre l'interruption temporaire du traitement et l'achèvement de la réponse moléculaire majeure.

La proportion de patients jugés « non observants » par l'investigateur est quasiment 4 fois supérieure à celle des patients ayant reconnu l'être.

Même si les critères de jugement de l'investigateur peuvent contenir une certaine part de subjectivité, il n'en demeure pas moins qu'un lien significatif a été mis en évidence entre l'observance (estimée par le prescripteur) et la réponse moléculaire d'une part et entre l'observance et la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib d'autre part.

Ce point impose donc de considérer sérieusement ce facteur.

Un effectif de 31 patients sur les 139 inclus, soit 22,3 % d'entre eux, se sont vus sortir de l'étude. La raison principale en est l'échec du traitement par l'imatinib (20 patients), suivie d'une intolérance majeure à celui-ci (6 patients) puis du décès (4 patients) et enfin, de l'évolution de la maladie vers la phase accélérée (1 patient).

Il faut noter que parmi les patients sortis de l'étude pour échec, près de la moitié présentaient en parallèle au moins un effet indésirable de grade 3 ou 4.

Ainsi, près d'un cinquième des patients ont vu leur traitement par imatinib définitivement interrompu et remplacé par un inhibiteur de tyrosines kinase de seconde génération (ITK2). Le nilotinib a été prescrit à la place de l'imatinib 4 fois plus souvent que le dasatinib. Il représente pourtant l'ITK le plus contraignant en termes de modalités d'administration et, de ce fait, le plus à risque de faire l'objet d'une mauvaise observance de la part des patients. En effet, son administration est non seulement bi-quotidienne mais elle impose, en plus, de ne consommer aucun aliment pendant les 2 heures précédant sa prise du nilotinib et pendant une heure au moins après celle-ci. Il reste cependant légèrement moins onéreux que le dasatinib.

D'un point de vue effets indésirables et toxicités, la vigilance est nécessaire aussi bien avec le nilotinib (risque d'accidents artériels et de perturbation du bilan hépatique, notamment) qu'avec le dasatinib (notamment risque d'épanchement pleural et d'insuffisance cardiaque congestive dues à une rétention hydrique plus marquée qu'avec les autres ITK).

A ce niveau déjà, la question se pose de savoir si la connaissance du seuil d'efficacité de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib dans la population algérienne, aurait pu éviter ces échecs et ces switches vers ITK2 dont le traitement revient 30 à 35 fois plus cher que celui de l'imatinib.

Une réponse hématologique complète (RHC) a été achevée chez plus de 95 % des patients à 3 mois. Ce taux est ramené à 99,2 % en ne tenant pas compte de la limite de temps de 3 mois.

Ces résultats sont comparables à ceux rapportés dans la littérature nationale, avec un taux de RHC de 90,1 % à 3 mois rapporté par Djouadi et al. (104). Ils sont également comparables à ceux obtenus lors de l'étude IRIS (International Randomized Study of Interferon and STI471) : 96 % de RHC à 12 mois et 98 % à 60 mois (105).

Le taux de rechute hématologique dans notre population a été estimé à environ 11 %, ce qui est supérieur à celui rapporté par Abdennebi et al. (3).

Une réponse cytogénétique complète (RCyC) a été observée chez un peu plus de la moitié (52,2 %) des patients ayant bénéficié d'un suivi cytogénétique à 6 mois. Ce taux est comparable à celui rapporté par Djouadi et al. (104), sur une période pourtant élargie à 12 mois mais reste inférieur aux taux observés lors de l'étude IRIS (69 % à 12 mois et 87 % à 60 mois). Cette différence peut s'expliquer par le faible nombre de patients ayant bénéficié d'un examen cytogénétique de suivi d'une part (23 patients) et par le fait que cette évaluation était le plus souvent effectuée en cas de doute quant à la réponse au traitement, et concernait de ce fait, une population non représentative de l'ensemble des patients.

D'un point de vue moléculaire, une RMM a été achevée chez 56,4 % des patients à 12 mois et chez 84,8 % des patients à 18 mois.

Le cumul de patients ayant obtenu une RMM entre 12 et 18 est notable.

Abdennebi et al. ont rapporté des taux de RMM de 65 % à 12 mois et de 80 % à 24 mois (3). Djouadi et al. ont décrit un taux de RMM de 85 % en 24 mois (104). Enfin, un taux de RMM de 80 % a été enregistré lors de l'étude IRIS (105).

Un seul patient a perdu sa RMM durant la période de déroulement de notre étude.

Un lien significatif a été mis en évidence entre la RMM à 12 mois et le sexe ($p = 0,038$).

Le sex-ratio (H/F) des répondeurs à 12 mois, égal à 0,84 (26 hommes pour 31 femmes), est en effet inférieur à celui de l'ensemble des répondeurs et non répondeurs à ce même moment, qui est égal à 1,20 (55 hommes et 46 femmes). Il faut préciser que ce dernier sex-ratio est comparable à celui de la population de départ, qui était égal à 1,28.

En démarrant d'un échantillon majoritairement masculin, les RMM sont finalement majoritairement féminines, avec un sex-ratio qui s'inverse.

Nous pourrions expliquer cela par le fait que les femmes seraient plus observantes que les hommes. Cependant, le fait qu'aucun lien significatif n'ait été mis en évidence entre l'observance au traitement et le sexe va à l'encontre de cette théorie.

Une différence génétique entre les genres pourrait expliquer ce lien significatif.

Le lien significatif qui ressort entre la réponse moléculaire à 12 mois et l'existence d'un traitement associé pourrait être expliqué par des interactions médicamenteuses en faveur, peut-être, d'une augmentation de l'exposition à l'imatinib.

Nous ne pouvons par contre expliquer la disparition de ce lien significatif entre le sexe et la RMM à 18 mois, ou de celui entre l'existence d'un traitement associé et la réponse moléculaire à 18 mois, en dehors peut-être de la faible taille échantillonnale à 18 mois, notamment dans le groupe des non répondeurs, qui pourrait avoir impacté la puissance du test statistique.

Le lien entre la réponse moléculaire, aussi bien à 12 qu'à 18 mois, et l'observance au traitement est, par contre, sans équivoque avec une p -value $< 0,0001$ dans les 2 cas.

Les observations liées aux effets indésirables et à la toxicité de l'imatinib dans notre population d'étude font ressortir 3 types d'effets, retrouvés chez plus de 30 % des patients.

Les myalgies et crampes musculaires occupent la première place du podium avec un taux de 41 %, comparable à celui observé dans l'étude IRIS mais largement supérieur à celui rapporté par Djouadi et al. (24 %). Elles sont suivies de la thrombopénie dans plus de 35 % des cas (versus 62 % selon Abdennebi et al. et 25,5 % selon Djouadi et al.) et des œdèmes et rétentions hydriques chez près de 32 % des patients. Ce dernier effet indésirable s'est manifesté à un taux deux fois supérieur dans l'étude IRIS.

La neutropénie est la seconde toxicité hématologique qui ressort et la 4^{ème} parmi toutes les toxicités avec un taux de 29,5 % (contre 85 % selon Abdennebi et al. et 62 % selon Djouadi et al.) .

Divers troubles digestifs sont enregistrés chez 7,9 à 12,2 % des patients, selon le type d'effet indésirable. Ils sont comparables à ceux rapportés par Djouadi et al. (8,3 à 14 %) mais nettement inférieurs à ceux mis en avant lors de l'étude IRIS (nausées : 50 %, diarrhées : 41 %, douleurs abdominales : 37 %).

La prise de poids, rapportée chez 18,7 % de notre effectif, occupe la première place des effets indésirables rapportés par Djouadi et al., avec un taux de 35 % mais n'est pas citée parmi les effets indésirables ayant été observés à des taux supérieurs à 10 % lors de l'étude IRIS.

La plupart des effets indésirables rapportés lors de notre étude sont de grades 1 et 2.

Les effets indésirables de grades 3 et 4 concernent principalement les toxicités hématologiques, avec notamment un taux de 38 % pour les thrombopénies et de 34,1 % pour les neutropénies, qui dominent les toxicités hématologiques. Ces taux (toxicités de grades 3 et 4) sont de 17 % pour les neutropénies et 9 % pour les thrombopénies, selon les données de l'étude IRIS, de 18,5 % pour les neutropénies et 9,2 % pour les thrombopénies, selon les résultats de l'étude de Djouadi et al., et de 35 % pour les neutropénies et 9,2 % pour les thrombopénies, selon les données de Abdennebi et al.

La répartition des effets indésirables apparaît donc assez disparate par rapport aux données retrouvées dans la littérature, qui diffèrent aussi notablement entre elles.

Il faut noter que, pour les 6 patients sortis de l'étude suite à l'arrêt définitif de l'imatinib pour intolérance majeure à celui-ci, les toxicités observées et les grades correspondants étaient les suivants :

- Epanchement pleural de grade 4 pour un patient.
 - Toxidermie bulleuse de grade 4 pour un patient.
 - Dermatite sous forme de fièvre éruptive de grade 3 pour un patient.
 - Thrombopénie de grade 4 pour un patient.
 - Neutropénie de grade 4 pour un patient.
 - Pancytopénie avec anémie de grade 3, neutropénie de grade 3, thrombopénie de grade 4, lymphopénie de grade 4 et leucopénie de grade 4 pour un patient.
- Il faut noter que la concentration plasmatique d'imatinib chez ce patient a été mesurée à 5614 ng/ml. Il s'agit de la valeur la plus élevée que nous avons enregistrée au cours de notre étude. Cette valeur est 5 fois supérieure au seuil d'efficacité recommandé par les études occidentales.

A ce niveau, la question se pose de savoir si la connaissance du seuil de toxicité de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib dans la population algérienne, aurait pu éviter ces intolérances majeures (hormis celles liées à des réactions allergiques) qui ont motivé l'arrêt de l'imatinib et le switch vers des ITK2, bien plus chers et parfois plus contraignants d'un point de vue rythme et modalités d'administration (nilotinib).

Il faut préciser que pour une molécule comme l'imatinib, il est bien plus difficile de déterminer le seuil de toxicité que le seuil d'efficacité, car il existe plusieurs types de toxicités et il devrait donc y avoir plusieurs seuils de toxicité.

S'il est déjà difficile de recruter des patients dans le cadre de la détermination d'un seuil d'efficacité unique (réponse moléculaire) pour une maladie rare comme la LMC, La détermination de ces seuils de toxicité nécessite de mener des études portant sur un plus grand nombre de patients pour assurer un minimum de précision et obtenir une bonne puissance.

Pour avoir un sens en pratique courante, les seuils devraient effectivement concerner les effets indésirables et toxicités de grades élevés (grades 3 et 4). Or, les résultats de l'étude descriptive de toxicité indiquent que les taux de patients ayant présenté des effets de grades élevés sont relativement faibles pour la majorité des toxicités.

Lors de l'étape de détermination du seuil d'efficacité de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib, pour obtenir une réponse moléculaire majeure (objectif principal de notre étude), nous avons démarré avec 139 patients recrutés et n'avons pu exploiter les données de 97 patients seulement, pour de multiples raisons, citées lors de la présentation des résultats.

L'analyse des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib à 12 mois chez nos patients fait ressortir une moyenne de $1226,9 \pm 565,6$ ng/ml avec des valeurs extrêmes allant de 0 à 2589 ng/ml.

En excluant les non observants, la concentration moyenne augmente, passant à $1365,6 \pm 472,8$ ng/ml, avec des valeurs extrêmes comprises entre 201 et 2589 ng/ml.

De façon logique, le manque d'observance entraîne donc une diminution des concentrations plasmatiques d'imatinib.

Il ne faut cependant pas perdre de vue que chez certains patients non observants, nous avons eu la surprise de retrouver parfois des concentrations plasmatiques d'imatinib très élevées, laissant penser que ces derniers pouvaient ne pas prendre leur traitement correctement ou ne pas le prendre du tout à certains moments et consommer des quantités excessives la veille ou le jour-même de la consultation, sachant qu'un prélèvement sera effectué pour mesurer l'imatinibémie, afin de ne pas attirer notre attention sur leur défaut d'observance.

Les concentrations obtenues chez nos patients, en incluant ou non les non observants, sont supérieures à celles rapportées suite à une étude française : 1058 ± 557 ng/ml après au moins 12 mois de traitement à 400 mg/jour, avec des valeurs extrêmes de 181 ng/ml et 2947 ng/ml (406 Picard 2007). Il faut noter que les concentrations plasmatiques obtenues lors de notre étude peuvent avoir été mesurées avant 12 mois, lorsque la RMM a été achevée précocement, et qu'elles concernent les patients recevant différentes posologies d'imatinib (400 mg/j pour plus de 90 % d'entre eux). Notre but était en effet d'établir un lien entre la concentration plasmatique et la réponse et non pas entre la concentration plasmatique et la posologie.

En tenant compte des résultats de l'étude de variabilité inter-individuelle des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib à 12 mois, les concentrations moyennes obtenues chez nos patients à 12 mois sont de $1284,4 \pm 547,4$ ng/ml. Elles restent supérieures aux valeurs présentées par l'équipe française.

Si nous nous intéressons aux concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib en fonction de la réponse moléculaire à 12 mois chez nos patients, toutes posologies confondues, il ressort une différence significative entre les moyennes des répondeurs et des non répondeurs, comme rapporté par plusieurs études étrangères : $1463,3 \pm 465,1$ ng/ml pour les répondeurs et $904,1 \pm 534,3$ ng/ml pour les non répondeurs.

En excluant les non observants, ces valeurs passent à $1468,4$ ng/ml \pm $54,3$ ng/ml, avec des valeurs extrêmes de 771 et 2589 ng/ml chez les répondeurs et à $1014,2 \pm 356,1$ ng/ml chez les non répondeurs.

Les concentrations plasmatiques moyennes sont donc quasi-identiques chez les répondeurs, avec ou sans exclusion des non observants, mais diminuent chez les non répondeurs lorsque les non observants sont exclus. Ceci concorde avec le fait que les non observants sont majoritairement retrouvés parmi les non répondeurs.

La comparaison des concentrations plasmatiques moyennes de nos patients des 2 groupes (avec ou sans RMM) avec celles rapportées par l'étude française de réponse : groupe avec RMM : 1452 ± 649 ng/ml - groupe sans RMM : 869 ± 427 ng/ml (6), les différences sont moins marquées.

Par ailleurs, les concentrations plasmatiques moyennes de nos patients, toutes réponses moléculaires confondues, sont comparables à celles obtenues lors d'étude coréenne : 1378 ± 725 ng/ml, chez des patients traités à la dose standard d'imatinib de 400 mg/jour depuis au moins 6 mois, avec des valeurs extrêmes de 203 et 4980 ng/ml (144).

La valeur extrême supérieure est très grande par rapport à celle rapportée dans notre effectif mais elle se rapproche de la concentration observée chez le patient chez lequel le traitement par imatinib avait été précocement interrompu et remplacé, suite à la pancytopenie développée.

Les concentrations plasmatiques de nos patients sont, par contre, nettement inférieures à celles obtenues chez les jordaniens, au regard des concentrations obtenues dans les groupes avec RMM et sans RMM : respectivement 2766 ± 811 ng/ml et 1777 ± 624 ng/ml (143).

La courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) que nous avons construite, a une allure générale qui la différencie de la diagonale.

L'analyse des données de significativité de cette courbe montre une aire sous la courbe intéressante de 0,784, qui diffère significativement de la valeur 0,5, ce qui permet de tenir compte des données qui ressortent de cette courbe.

Pour rappel, cette courbe vise à déterminer le seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 12 mois, en référence aux critères du réseau ELN (European LeukemiaNet).

La surface que nous avons obtenue est comparable à celles décrites dans la littérature : 0,775 (175), 0,7386 à 0,8209 (63) et 0,849 (143).

Cette courbe ROC fait ressortir la concentration de 1167 ng/ml comme seuil optimal, avec une sensibilité de 73,2 % et une spécificité de 68,3 %.

Dans notre cas, la sensibilité de notre test est sa capacité à identifier les répondeurs ; sa spécificité est sa capacité à identifier les non répondeurs.

Cela signifie que 73,2 % des répondeurs (RMM achevée) auront une concentration supérieure ou égale au seuil optimal de 1167 ng/ml. Autrement dit, la probabilité qu'un malade ait une concentration supérieure à 1167 ng/ml s'il est répondeur, est égale à 73,2 %.

Parallèlement à cela, 68,3 % des non répondeurs (RMM non achevée) auront une imatinibémie inférieure à 1167 ng/ml. Autrement dit, la probabilité qu'un sujet ait une concentration inférieure à 1167 ng/ml s'il est non répondeur est égale de 68,3 %.

Dans le cadre de notre étude qui vise à déterminer un seuil d'efficacité, il est plus important pour nous de pouvoir détecter les non répondeurs. C'est pourquoi nous devons accorder une importance particulière à la spécificité.

Picard et al. ont rapporté une sensibilité de 77 % et une spécificité de 71 %, avec un seuil optimal de 1002 ng/ml (175).

Ishikawa et al. (63) ont recommandé la valeur seuil de 1000 ng/ml, après avoir obtenu :

- Une sensibilité de 63,2 % et une spécificité de 68,2 % à 12 mois, avec un seuil optimal de 974 ng/ml, après que 5 patients, ayant une variabilité intra-individuelle importante, aient été exclus.
- Une sensibilité de 80,8 % et une spécificité de 75 % lorsque la RMM a été obtenue à n'importe quel moment du suivi, avec un seuil optimal de 1002 ng/ml.
- Une sensibilité de 62,5 % et une spécificité de 64 % à 12 mois, avec un seuil optimal de 1002 ng/ml, en incluant tous les patients.

Awidi et al. ont fait ressortir une valeur seuil de 2158 ng/ml, sans préciser les valeurs de sensibilité et de spécificité (143).

Les sensibilités et spécificités que nous avons obtenues sont donc comparables à celles rapportées dans la littérature. Notre seuil optimal est supérieur mais proche des seuils recommandés par les équipes française et japonaise, mais est bien en deçà de celui proposé par l'équipe jordanienne.

Même si les sensibilités et spécificités généralement recherchées devraient être idéalement supérieures à 80 %, il faut rappeler qu'en pratique, l'introduction de notre test diagnostique (mesure des concentrations plasmatiques) n'a pas pour but de remplacer un test existant, à savoir la PCR qui nous sert de référence dans l'évaluation de notre test, mais de compléter ce dernier en apportant un supplément d'information au prescripteur, afin d'optimiser la prise en charge des patients atteints de LMC. D'autant plus que nous savons que la variabilité des concentrations plasmatiques d'imatinib peut, en partie, expliquer les résistances au traitement, mais que d'autres facteurs, liés à la cellule leucémique peuvent également intervenir.

Or, la difficulté de mettre en évidence ces facteurs de résistance pharmacodynamique, tels que les mutations du domaine kinase de la protéine BCR-ABL, notamment dans notre pays où les examens biologiques ne sont pas disponibles dans la quasi-totalité des services de suivi ou des laboratoires dont ils dépendent, est connue. De même que le manque de moyens, ne permettant pas que tous les patients soient régulièrement suivis par PCR.

La stratégie consiste donc, en cas d'échec thérapeutique, à éliminer en premier lieu une cause de non observance, puis en second lieu, une exposition insuffisante à l'imatinib, qui sont tous deux considérés comme des facteurs de variation pharmacocinétique. Ces deux facteurs peuvent être mis en évidence par la mesure des concentrations plasmatiques de l'imatinib. La marche à suivre serait alors d'envisager ou d'optimiser l'éducation thérapeutique des patients en cas de mauvaise observance, ou d'individualiser la posologie, en l'adaptant au contexte, en cas d'exposition insuffisante.

C'est seulement après que la recherche d'éventuelles mutations trouve sa place.

Dans ce contexte, les valeurs de surface, de sensibilité et de spécificité que nous avons obtenues, qui sont, en plus, comparables à celles rapportées dans la littérature, sont tout à fait convenables.

Les autres indicateurs de validité de notre test diagnostique sont également intéressants, qu'il s'agisse des indicateurs de validité interne (sensibilité, spécificité, rapports de vraisemblance ou RV) ou des indicateurs de validité externe (valeur prédictive positive et valeur prédictive négative). En effet :

- La valeur prédictive positive (VPP) montre que 75,9 % des malades ayant une concentration supérieure ou égale au seuil de 1167 ng/ml seront effectivement répondeurs (vrais positifs).

- La valeur prédictive négative (VPN) montre que 65,1 % des malades ayant une concentration d'imatinib inférieure au seuil de 1167 ng/ml seront effectivement non répondeurs (vrais négatifs).
- Exactitude ou validité interne : 71,1 %. C'est l'aptitude de notre test diagnostic à identifier la réponse moléculaire.
- Rapport de vraisemblance du test positif (RV+) : nos patients ont 2,3 fois plus de chances d'avoir une concentration supérieure au seuil de 1167 ng/ml s'ils sont répondeurs que s'ils ne le sont pas.
- Rapport de vraisemblance du test négatif (RV-) et (1/RV-) : nos malades ont 2,6 fois plus de chances d'avoir une concentration inférieure au seuil de 1167 ng/ml s'ils sont non répondeurs que s'ils sont répondeurs.
- Coefficient k (équivalent du risque relatif - RR) : les malades ayant une concentration supérieure au seuil de 1167 ng/ml ont 2,18 fois plus de chances d'être répondeurs que ceux ayant une concentration plasmatique inférieure à ce seuil.

Lors de notre recherche bibliographique, nous n'avons trouvé aucun article ou étude rapportant les valeurs de ces indicateurs pour pouvoir y comparer nos résultats.

L'application, à notre population d'étude, des seuils d'efficacité recommandés dans la littérature étrangère montre que :

- Avec le seuil de 1000 ng/ml, la sensibilité est améliorée mais la spécificité chute, ne permettant de détecter que la moitié des non répondeurs environ. La valeur prédictive négative est améliorée. La valeur prédictive positive et l'exactitude ne diffèrent pas sensiblement de celles que nous avons obtenues avec le seuil propre à notre population. Le rapport de vraisemblance négative et le coefficient k sont plus intéressants. La faible valeur de spécificité, critère auquel nous devons accorder une importance particulière, nous amène à penser que cette valeur seuil, ne devrait pas être appliquée dans notre population.
- Avec le seuil de 2158 ng/ml, le gain en terme de spécificité est notable mais la sensibilité chute à une valeur à peine supérieure à 10 % qui n'est pas une valeur acceptable pour un test diagnostic. D'autre part, n'ayant pas d'idée précise sur le ou les seuils de toxicité de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib, il ne paraît pas raisonnable de chercher à atteindre systématiquement cette valeur chez les non répondeurs. En effet, même si à l'heure actuelle, il n'y a pas de consensus quant à la valeur de la limite supérieure de l'intervalle thérapeutique, le seuil de tolérance de 1500 ng/ml, qui est bien en deçà des 2158 ng/ml, a été proposé (138). Un autre seuil de tolérance, situé autour de 3000 ng/ml, proposé par une équipe occidentale, est toutefois utilisé (154).

L'exclusion des patients non observants, au motif qu'un lien significatif a été mis en évidence entre les concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib et l'observance au traitement, fait également ressortir une différence significative entre les concentrations plasmatiques moyennes des répondeurs et des non répondeurs à 12 mois.

L'analyse des données de significativité de la courbe ROC tracée dans ces conditions (exclusion des non observants), fait ressortir une aire sous la courbe intéressante de 0,781 qui diffère significativement de la valeur 0,5, ce qui permet de tenir compte des données qui ressortent de cette courbe.

La surface que nous avons obtenue est quasiment similaire à celle retrouvée sans l'exclusion des non observants et est, de ce fait, elle aussi comparable à celles décrites dans la littérature : 0,775 (175), 0,7386 à 0,8209 (63) et 0,849 (143).

Cette courbe ROC fait ressortir un seuil optimal légèrement supérieur à celui obtenu en incluant tous les patients. Ce seuil prend la valeur de 1206 ng/ml.

Avec cette courbe ROC, nous enregistrons une très légère perte de sensibilité, qui passe de 73,2 % à 71,2 %.

En parallèle, la spécificité est sensiblement améliorée, passant de 68,3 % à 76,5 %, augmentant ainsi la capacité de notre test à identifier les non répondeurs. Ainsi, plus de $\frac{3}{4}$ des non répondeurs auront une imatinibémie inférieure à 1206 ng/ml.

Ceci est particulièrement intéressant au vu de l'importance particulière que nous accordons à la spécificité dans le cadre de la présente étude.

Ces 2 indicateurs de validité interne restent comparables à ceux rapportés dans la littérature.

En revanche, notre seuil optimal s'éloigne un peu plus du seuil de 1000 ng/ml communément recommandé, tout en restant très éloigné de celui de 2158 ng/ml mis en avant par Awidi et al. (143).

Les autres indicateurs de validité de notre test diagnostic sont également intéressants, qu'il s'agisse des indicateurs de validité interne (sensibilité, spécificité, rapports de vraisemblance ou RV) ou des indicateurs de validité externe (valeur prédictive positive et valeur prédictive négative). En effet :

- La VPP montre que 90,2 % des malades ayant une concentration supérieure ou égale au seuil de 1206 ng/ml seront effectivement répondeurs (vrais positifs). Cette valeur gagne donc près de 15 % par rapport à la première courbe ROC.
- La VPN chute, montrant que seulement la moitié des malades ayant une concentration inférieure au seuil de 1206 ng/ml seront effectivement non répondeurs (vrais négatifs). Cela ne devrait pas poser de problème, surtout si le répondeur est identifié comme tel, il ne sera donc pas nécessaire de modifier sa posologie.

Dans la situation où un répondeur ne serait pas identifié comme tel et se verrait prescrire « inutilement » une posologie plus élevée, en visant une concentration située autour de 1200 ng/ml, le problème de toxicité ne devrait pas se poser, hormis pour la minorité de patients hypersensibles. Pour cette catégorie de patients, il faudra de toute évidence être vigilant qu'il s'agisse de répondeurs ou de non répondeurs.

- L'exactitude ou validité interne augmente très légèrement passant de 71,1 % à 72,5 %.
- Le rapport de vraisemblance du test positif passe de 2,3 à 3, montrant qu'il un patient aura 3 fois plus de chances d'avoir une concentration supérieure au seuil de 1206 ng/ml s'il est répondeur que s'il ne l'est pas.
- Le rapport de vraisemblance du test négatif est quasiment identique au précédent (il y a 2,7 fois plus de chances d'avoir une concentration inférieure au seuil de 1206 ng/ml si le malade est non répondeur que s'il est répondeur).
- Le coefficient k (RR) augmente légèrement, montrant que les malades ayant une concentration supérieure au seuil de 1206 ng/ml ont 1,68 fois plus de chances d'être répondeurs que ceux ayant une concentration plasmatique inférieure à ce seuil.

L'exclusion des non observants a donc modifié le seuil d'efficacité optimal en faisant légèrement augmenter sa valeur. Elle permet, une meilleure estimation de ce que devraient être les concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib dans notre population, en faisant abstraction du facteur « observance », même si cela ne reflète finalement pas la réalité des choses puisqu'il est quasiment impossible de ne pas avoir de non observants dans un échantillon de malades issus de la population générale. Le seuil déterminé dans ce contexte est celui qui devrait servir de base pour le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) sous imatinib, et les éventuelles individualisations de posologie. En effet, ce seuil ne devrait idéalement pas être faussé par les concentrations fluctuantes des malades qui font des impasses sur la prise de leur traitement et qui, pour certains, doublent la posologie juste avant leur rendez-vous de consultation pour dissimuler leur mauvaise observance.

L'analyse des indicateurs de validité obtenus avec la courbe ROC de 12 mois, en excluant les patients non observants, est également en faveur de ce second seuil d'efficacité de 1206 ng/ml.

Lors de l'étape suivante, nous avons tenu compte des critères de réponse moléculaire, recommandés par le groupe algérien de travail sur la leucémie myéloïde chronique (GAT-LMC) à 12 mois, à savoir un ratio BCR-ABL/ABL $\leq 1\%$ (réduction d'au moins 2 Logs) pour les répondeurs et $> 1\%$ (réduction de moins de 2 Logs) pour les non répondeurs.

La concentration plasmatique résiduelle moyenne d'imatinib, répondeurs et non répondeurs confondus, garde logiquement la valeur de $1226,9 \pm 565,6$ ng/ml retrouvée en tenant compte des critères ELN, puisque qu'il s'agit ici des mêmes patients.

En nous intéressant de plus près aux répondeurs et aux non répondeurs séparément, les concentrations moyennes de chaque groupe sont respectivement de $1368,7 \pm 493,1$ ng/ml et de $770,9 \pm 551,7$ ng/ml.

Ces concentrations apparaissent plus basses que celles obtenues en tenant compte des critères ELN, aussi bien en incluant tous les patients qu'en excluant les non observants : $1463,3 \pm 465,1$ pour les répondeurs et $904,1 \pm 534,3$ ng/ml pour les non répondeurs (tous les patients) ; $1468,4 \pm 454,3$ ng/ml pour les répondeurs et $1014,2 \pm 356,1$ ng/ml pour les non répondeurs (exclusion des non observants).

Les critères de GAT-LMC étant moins stricts par rapport à l'intensité de la réponse moléculaire que ceux de l'ELN, et un lien significatif ayant été mis en évidence entre la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib et la réponse moléculaire, cette différence de concentration trouve donc son explication. D'autant plus que, comme nous le verrons plus bas, une relation linéaire significative a été mise en évidence entre la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib et l'intensité de la réponse moléculaire.

Là encore, une différence significative est mise en évidence entre les concentrations plasmatiques résiduelles moyennes d'imatinib des répondeurs et des non répondeurs.

La courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) que nous avons construite prend également dans ce cas une allure générale qui la différencie de la diagonale.

L'analyse des données de significativité de cette courbe montre une surface de 0,767 qui reste, elle aussi, intéressante et qui diffère significativement de la valeur 0,5, ce qui permet de tenir compte des données qui ressortent de cette courbe.

Cette surface est légèrement plus basse que celles obtenues en tenant compte des critères ELN (0,784 et 0,781), mais reste acceptable et comparable à celles retrouvées dans la littérature : 0,775 (175), 0,7386 à 0,8209 (63) et 0,849 (143).

Cette courbe ROC fait ressortir la concentration de 833,5 ng/ml comme seuil optimal, avec une sensibilité de 86,5 % et une spécificité de 56,5 %.

Là encore, la diminution du seuil d'efficacité optimal s'explique par le fait que les critères GAT-LMC sont moins stricts que ceux de l'ELN pour l'intensité de la réponse moléculaire à 12 mois.

Nous enregistrons un gain de sensibilité notable par rapport aux deux premières courbes ROC, qui est d'environ 15%. La sensibilité était de 73,2% en incluant tous les patients et 71,2 % en excluant les non observants.

Ainsi, 86,5 % des patients ayant un ratio BCR-ABL/ABL ≤ 1 % auront une concentration supérieure ou égale au seuil optimal de 833,5 ng/ml. Autrement dit, la probabilité qu'un malade ait une concentration supérieure à 833,5 ng/ml s'il est répondeur, est égale à 86,5 %.

Parallèlement à cela, la spécificité diminue notablement, ramenant à peine à plus de la moitié la proportion des non répondeurs probablement détectés au seuil de 833,5 ng/ml.

Nous ne pouvons véritablement comparer ces données, notamment le seuil d'efficacité optimal à celles publiées, étant donné que les critères de réponse sont différents de ceux utilisés par les auteurs (ratio BCR-ABL / ABL limite égal à 1 % dans notre cas et 0,1 % dans la littérature). Cette valeur seuil reste néanmoins plus basse que la majorité des seuils proposés.

L'analyse des autres indicateurs de validité de ce test diagnostique fait ressortir que :

- La valeur prédictive positive (VPP) montre que 86,5 % des malades ayant une concentration supérieure ou égale au seuil de 833,5 ng/ml seront effectivement répondeurs selon les critères GAT-LMC (vrais positifs).
- La valeur prédictive négative (VPN) montre que 56,5 % des malades ayant une concentration d'imatinib inférieure au seuil de 833,5 ng/ml seront effectivement non répondeurs selon les critères GAT-LMC (vrais négatifs).
- L'exactitude ou validité interne est égale à 79,4 %.
- Selon le rapport de vraisemblance du test positif (RV+), nos patients ont 2 fois plus de chances d'avoir une concentration supérieure au seuil de 833,5 ng/ml s'ils sont répondeurs que s'ils ne le sont pas, selon les critères GAT-LMC.
- Selon le rapport de vraisemblance du test négatif (RV-) et (1/RV-) : nos malades ont 4,2 fois plus de chances d'avoir une concentration inférieure au seuil de 833,5 ng/ml s'ils sont non répondeurs que s'ils sont répondeurs.
- Coefficient k (RR) : les malades ayant une concentration supérieure au seuil de 833,5 ng/ml ont 2 fois plus de chances d'être répondeurs que ceux ayant une concentration plasmatique inférieure à ce seuil.

Un test possédant ces valeurs de spécificité et de VPN ne peut être recommandé dans le contexte qui est le nôtre, au vu de l'importance donnée à la détection des non répondeurs.

De plus, partant du principe que les critères de réponse moléculaire de GAT-LMC rejoignent à 18 mois ceux recommandés par l'ELN, il nous paraît bien plus intéressant et bénéfique pour nos patients, de tenir compte d'emblée, et de recommander à ce stade de nos investigations le seuil de concentration issu de la courbe ROC qui a été construite à partir des données calquées sur les recommandations ELN.

L'application de ce seuil devrait permettre aux patients d'atteindre une RMM plus précocement.

En nous intéressant à la réponse moléculaire à 18 mois selon les critères du groupe GAT-LMC, qui rejoignent les critères de l'ELN à 12 mois, à savoir la nécessité d'obtention d'une réponse moléculaire majeure pour que la réponse soit considérée comme optimale, il ressort ce qui suit :

- La concentration plasmatique résiduelle moyenne d'imatinib, répondeurs et non répondeurs confondus ($1405,9 \pm 467,5$ ng/ml), est la plus élevée de toutes celles que nous avons obtenues jusqu'à présent ($1226,9 \pm 565,6$ ng/ml en tenant compte de tous les patients, selon les critères ELN et GAT-LMC à 12 mois et $1356,5 \pm 472,8$ ng/ml selon l'ELN à 12 mois en excluant les non observants).

L'explication réside probablement dans le fait qu'un certain nombre de patients ayant obtenu une réponse moléculaire insuffisante à 12 mois (quels que soient les critères appliqués : ELN ou GAT-LMC), et qui n'ont pas connu de switch vers un ITK2, ont fait l'objet d'une augmentation de posologie de l'imatinib, avec un impact logique sur la concentration plasmatique de ce dernier.

La variabilité intra-individuelle de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib, même si elle est décrite comme mineure dans la littérature, pourrait également expliquer cela.

Il ne faut pas négliger par ailleurs, le fait que l'effectif soit réduit avec notamment 10 patients seulement dans le groupe des non répondeurs, ce qui pourrait être insuffisant pour faire ressortir une différence visible.

- En regardant de plus près les données des répondeurs et des non répondeurs séparément, les concentrations moyennes de chaque groupe sont respectivement de $1439,3 \pm 455,3$ ng/ml et de $1199,0 \pm 513,7$ ng/ml.

La valeur moyenne des répondeurs est comparable à celles que nous avons jusque-là obtenues dans les groupes de répondeurs ayant achevé une RMM ($1463,3 \pm 465,1$ ng/ml selon les critères ELN à 12 mois en incluant tous les patients et $1468,4 \pm 454,3$ ng/ml selon les critères ELN à 12 mois en excluant les non observants).

Il nous faut rappeler ici que ce groupe est majoritairement composé de patients ayant achevé une réponse moléculaire majeure à 12 mois ou plus tôt, auxquels s'ajoutent 6 patients qui ont fini par obtenir leur RMM à 18 mois, parmi lesquels 2 seulement avaient fait l'objet d'une augmentation de posologie. Ceci explique le faible impact sur la moyenne des concentrations plasmatiques d'imatinib.

Pour les non répondeurs, la moyenne des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib est également plus élevée que toutes celles que nous avons obtenues jusque-là dans les groupes de répondeurs ayant achevé une RMM ($904,1 \pm 534,3$ ng/ml selon les critères ELN à 12 mois en incluant tous les patients et $1014,2 \pm 356,1$ ng/ml selon les critères ELN à 12 mois en excluant les non observants).

En effet 2 parmi les 10 non répondeurs ont fait l'objet d'une augmentation de posologie, survenue cependant plusieurs mois après que la PCR de 12 mois ait montré l'absence de RMM. Les concentrations de ces 2 patients sont certainement à l'origine de l'augmentation de la concentration moyenne du groupe, vu le faible effectif de ce groupe.

Le fait que les modifications de posologie soient intervenues tardivement pourraient expliquer l'absence de RMM.

La comparaison des concentrations plasmatiques moyennes des répondeurs et des non répondeurs ne fait cependant apparaître aucune différence significative. Ceci peut être dû au fait que les posologies ont été modifiées peu de temps avant l'évaluation de 18 mois, ne permettant pas concentrations d'imatinib de se maintenir pendant un temps suffisant aux concentrations requises. Ceci suivant l'hypothèse selon laquelle la concentration d'imatinib devrait non seulement atteindre une certaine valeur mais également se maintenir un certain temps à cette valeur pour que l'effet sur le ratio BCR-ABL/ABL soit visible.

Une autre explication pourrait résider dans le fait que l'effectif de notre population d'étude à cette étape de l'investigation, était trop faible dans le groupe des non répondeurs, impactant négativement la puissance du test statistique.

- La poursuite de l'investigation malgré l'absence de différence significative entre les moyennes des concentrations plasmatiques d'imatinib des groupes répondeurs et non répondeurs, a abouti à une courbe ROC dont l'allure ne correspond pas à celle attendue. En effet, notre courbe croise la médiane en plein milieu de son ascension. De plus, l'analyse de ses données de significativité fait ressortir une aire sous la courbe de 0,581 qui est non seulement éloignée des valeurs habituellement obtenues, mais qui en plus, ne diffère pas significativement de la valeur 0,5.

Au vu de ces éléments, nous ne pouvons avancer, avec certitude, de valeur seuil qui garantisse un meilleur taux de réponses moléculaires majeures applicable à 18 mois (suivant les critères GAT-LMC).

De toute évidence, en cas d'échec à ce moment du suivi, même le groupe GAT-LMC recommande le remplacement de l'imatinib.

A ce stade de l'investigation, pour la réponse moléculaire, le seuil d'efficacité de 1206 ng/ml obtenu en appliquant les critères ELN à 12 mois en excluant les patients non observants, reste celui que nous considérons le plus fiable et le plus convenable pour notre population, en l'absence de données supplémentaires.

Nous pouvons éventuellement recommander d'atteindre ce seuil, chez des patients non répondeurs à 18 mois, lorsqu'il est impossible de switcher vers un ITK2 pour une raison donnée, bien que nous recommandons de déterminer les concentrations plasmatiques d'imatinib plus précocement, et de procéder au changement de posologie si les concentrations s'avèrent être en dessous de ce seuil chez un non répondeur ou chez un patient n'ayant pas fait l'objet d'une investigation par PCR.

Le seuil d'efficacité que nous avons retenu pour notre population est près de 2,5 fois supérieur au seuil d'efficacité optimal nécessaire à la mort des cellules Bcr-Abl in vitro : 493,6 ng/ml (67). La complexité de l'organisme humain et les multiples facteurs qui peuvent interférer avec la réponse de ce dernier aux divers médicaments auxquels il est exposé, explique cette différence.

Dans le cas présent, des facteurs impactant la pharmacocinétique de l'imatinib peuvent, en partie, expliquer cette différence, parmi lesquels l'intervention des pompes d'efflux : ABCB2 (ATP Binding Cassette B1), également appelée PGP (GlycoProtéine P) et ABCG2 (ATP Binding Cassette G2), également appelée BCRP (Breast Cancer Resistant Protein) ou MXR (MultiXenobiotic Resistance Protein), des pompes d'influx (h-OCT1 ou Human Organic Cation Transporter ou encore transporteur de cations organique humain), du CYP450 (cytochrome P450), de l'albumine et de l'AGP (α 1-glycoprotéine acide).

Pour ce qui est de la réponse hématologique, la moyenne des concentrations plasmatiques résiduelles des patients ayant achevé une réponse hématologique complète (RHC), au plus tard à 3 mois, représente la moyenne de tous les patients parmi ceux pour lesquels nous disposons des données complètes puisque tous les patients inclus pour cette étape ont obtenu une RHC. Cette concentration moyenne de $1209,6 \pm 478,7$ ng/ml est quasi-identique au seuil d'efficacité optimal que nous avons déterminé pour la réponse moléculaire.

Le seuil d'efficacité optimal des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib pour la réponse hématologique n'a donc pas pu être déterminé.

Ceci n'a pas d'impact puisque la RHC semble la plus facile à atteindre parmi les 3 principaux critères de suivi. Nous n'avons pas trouvé, lors de notre recherche bibliographique, d'étude ayant déterminé un seuil d'efficacité pour la réponse hématologique. Les raisons que nous avons avancées en sont probablement la cause.

Dans le cadre de la détermination du seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib liée à la réponse cytogénétique, les concentrations plasmatiques d'imatinib ont été analysées chez les patients ayant obtenu ou non, une réponse cytogénétique complète (RCyC) à 6 mois.

La moyenne des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib, retrouvée à ce moment du suivi était, chez tous les patients éligibles, égale à $1212,5 \pm 599,7$ ng/ml, avec des valeurs extrêmes allant de 0 à 2204 ng/ml.

Ces valeurs obtenues chez 16 patients parmi lesquels 8 répondeurs et 8 non répondeurs, sont comparables à celles obtenues à 12 et 18 mois (déterminées lors de l'étude de la réponse moléculaire), mais inférieures aux moyennes obtenues en excluant les non observants.

Nous n'avons pas déterminé les concentrations en excluant les non observants car l'effectif total était déjà trop réduit. Cependant, il faut savoir que parmi les 8 répondeurs, 7 patients étaient considérés comme observants par l'investigateur, et que parmi les 8 non répondeurs 5 patients étaient considérés comme non observants.

La comparaison des concentrations plasmatiques moyennes des répondeurs et des non répondeurs ne montre pas de différence significative entre les 2 groupes (concentrations à $1481,0 \pm 338,8$ ng/ml pour les répondeurs et à $944,0 \pm 700,8$ ng/ml pour les non répondeurs), même si visuellement elles apparaissent différentes. L'étendue de la série des répondeurs est plus petite que celle de la série des non répondeurs, signant une plus grande dispersion des valeurs chez ces derniers.

Les box plot permettent de visualiser nettement cette dispersion, qui peut expliquer ce résultat statistique, ainsi que la position des médianes l'une par rapport à l'autre.

Le faible effectif peut avoir joué un rôle dans cette différence.

Ceci nous incite à la prudence lors de l'interprétation des données émanant de cette série.

Picard et al. ont mis en évidence une différence significative entre les concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib à 12 mois et plus, chez les répondeurs et les non répondeurs d'un point de vue cytogénétique (Réponse Cytogénétique Complète ou non). Les concentrations moyennes qu'ils ont obtenues sont de 1123 ± 617 ng/ml chez les répondeurs et de 694 ± 556 ng/ml chez les non répondeurs (175). Comme pour la réponse moléculaire, les moyennes des deux groupes sont inférieures à celles que nous avons obtenues chez notre population.

Dans le cadre d'une actualisation des résultats de l'étude IRIS, Larson et al. (80) ont établi une corrélation entre la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib à un mois et la réponse cytogénétique ultérieure (sur 5 ans). Une différence significative a été mise en évidence entre les moyennes des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib des répondeurs (1009 ± 544 ng/ml) et des non répondeurs (835 ± 524 ng/ml). La valeur seuil de 1000 ng/ml a été proposée (aussi bien pour la réponse cytogénétique que pour la réponse moléculaire).

Les concentrations moyennes d'imatinib dans notre population (aussi bien pour les répondeurs que pour les non répondeurs) apparaissent plus élevées que celles décrites par Larson et al., quoi que cette comparaison des concentrations plasmatiques à des moments différents du suivi pourrait être entachée par la variabilité intra-individuelle des concentrations d'imatinib, aussi minime soit-elle.

La courbe ROC, que nous avons quand même construite, présente une allure générale acceptable, bien que faisant ressortir le faible effectif.

L'analyse des données de significativité de cette courbe montre une aire sous la courbe appréciable de 0,797, qui diffère significativement de la valeur 0,5.

Cette courbe ROC fait ressortir 2 seuils de concentration optimaux : 1206,5 et 1328 ng/ml.

En appliquant le premier seuil de 1206,5 ng/ml, les indicateurs de validité de notre test diagnostic sont appréciables, avec :

- Une valeur de sensibilité très intéressante, qui montre que 87,5 % des répondeurs auront une concentration supérieure ou égale au seuil optimal de 1206,5 ng/ml. Autrement dit, la probabilité qu'un malade ait une concentration supérieure à 1206,5 ng/ml s'il est répondeur est égale à 87,5 %.
- Une valeur de spécificité intéressante elle aussi, qui montre que 75 % des non répondeurs auront une imatinibémie inférieure à 1206,5 ng/ml. Autrement dit, la probabilité qu'un sujet ait une concentration inférieure à 1206,5 ng/ml s'il est non répondeur est égale à 75 %.
- Une valeur prédictive positive qui montre que 77,8 % des malades, ayant une concentration supérieure ou égale au seuil de 1206,5 ng/ml, seront effectivement répondeurs (vrais positifs).
- Une valeur prédictive négative qui montre que 85,7 % des malades ayant une concentration d'imatinib inférieure au seuil de 1206,5 ng/ml seront effectivement non répondeurs (vrais négatifs).
- Une excellente exactitude ou validité interne, égale à 81,2 %.
- Un rapport de vraisemblance du test positif (RV+) qui montre que nos patients ont 3,5 fois plus de chances d'avoir une concentration supérieure au seuil de 1206,5 ng/ml s'ils sont répondeurs que s'ils ne le sont pas.
- Un rapport de vraisemblance du test négatif (RV- et 1/RV-) qui montre que nos malades ont 6 fois plus de chances d'avoir une concentration inférieure au seuil de 1206,5 ng/ml s'ils sont non répondeurs que s'ils sont répondeurs.
- Un coefficient k (RR) qui montre que les malades ayant une concentration supérieure au seuil de 1206,5 ng/ml ont 5,4 fois plus de chances d'être répondeurs que ceux ayant une concentration plasmatique inférieure à ce seuil.

En appliquant le second seuil de 1328 ng/ml, les indicateurs de validité de notre test diagnostique sont toujours appréciables, avec :

- Une valeur de sensibilité intéressante, qui montre que 75 % des répondeurs auront une concentration supérieure ou égale au seuil optimal de 1328 ng/ml. Autrement dit, la probabilité qu'un malade ait une concentration supérieure à 1328 ng/ml s'il est répondeur est égale à 75 %.
- Une excellente valeur de spécificité qui montre que 87,5% des non répondeurs auront une imatinibémie inférieure à 1328 ng/ml. Autrement dit, la probabilité qu'un sujet ait une concentration inférieure à 1328 ng/ml s'il est non répondeur est égale à 87,5 %.
- Une très bonne valeur prédictive positive qui montre que 85,7 % des malades ayant une concentration supérieure ou égale au seuil de 1328 ng/ml seront effectivement répondeurs (vrais positifs).
- Une valeur prédictive négative qui montre que 77,8 % des malades ayant une concentration d'imatinib inférieure au seuil de 1328 ng/ml seront effectivement non répondeurs (vrais négatifs).
- Une excellente exactitude ou validité interne, égale à 81,2 %.
- Un rapport de vraisemblance du test positif (RV+) qui montre que nos patients ont 6 fois plus de chances d'avoir une concentration supérieure au seuil de 1328 ng/ml s'ils sont répondeurs que s'ils ne le sont pas.

- Un rapport de vraisemblance du test négatif (RV- et 1/RV-) qui montre que nos malades ont 3,5 fois plus de chances d'avoir une concentration inférieure au seuil de 1328 ng/ml s'ils sont non répondeurs que s'ils sont répondeurs.
- Un coefficient k (RR) qui montre que les malades ayant une concentration supérieure au seuil de 1328 ng/ml ont 3,9 fois plus de chances d'être répondeurs que ceux ayant une concentration plasmatique inférieure à ce seuil.

Même si tous les indicateurs de validité sont très bons avec les deux valeurs seuil, rappelons que ces données doivent être interprétées avec prudence étant donné le petit effectif et la dispersion importante des concentrations dans le groupe des non répondeurs.

Si la spécificité est meilleure avec le seuil de 1328 ng/ml, bien que déjà très bonne avec le premier seuil, la valeur prédictive négative et le rapport de vraisemblance du test négatif restent plus intéressants avec le seuil de 1206,5 ng/ml.

Nous recommandons donc, avec prudence toutefois, de chercher à atteindre la valeur de 1206,5 ng/ml (similaire au seuil optimal que nous avons déterminé pour la réponse moléculaire) en cas d'absence de réponse cytogénétique, et de maintenir la concentration plasmatique à une valeur supérieure. Plus cette valeur se rapprochera du second seuil de 1328 ng/ml, et plus le nombre de réponses cytogénétiques complètes sera élevé, mais le nombre de patients qui risquent d'atteindre le seuil de tolérance de 1500 ng/ml augmentera en conséquence.

Il est en effet difficile de trancher tant que les données resteront insuffisantes pour obtenir un consensus quant au seuil de tolérance : 1500 ou 3000 ng/ml ?

L'étude du potentiel prédictif de la détermination précoce de la concentration plasmatique d'imatinib quant à la réponse moléculaire a été menée pour les moments de suivi de 12 et de 18 mois.

Les concentrations mesurées à 1 mois chez les patients ayant obtenu ou non une réponse moléculaire majeure à 12 mois ($1239,9 \pm 526,6$ ng/ml) sont comparables à celles obtenues jusqu'à présent à 12 mois.

La comparaison de la moyenne des concentrations des groupes répondeurs ($1431,1 \pm 526,4$ ng/ml) et non répondeurs ($1071,2 \pm 480,0$ ng/ml) ne fait cependant pas ressortir de différence significative entre les deux groupes.

La p-value étant très proche de 0,05 (0,052), la courbe ROC visant à déterminer le seuil d'efficacité optimale de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib à 1 mois par rapport à la réponse moléculaire à 12 mois, a tout de même été tracée.

L'aire sous la courbe qui en résulte ne différant pas significativement de la valeur 0,5, les autres données de significativité n'ont pas été déterminées.

Les box plot représentant les concentrations en fonction de la réponse moléculaire ayant fait ressortir 3 points extrêmes chez les non répondeurs (parmi lesquels 2 non observants), nous avons reconsidéré nos données en excluant les non observants, connaissant le lien significatif mis en évidence entre l'observance au traitement et les concentrations plasmatiques d'imatinib.

Les concentrations plasmatiques moyennes ($1233,2 \pm 472,5$ ng/ml) restent comparables à celles que nous avons jusque- là obtenues à 12 mois.

La comparaison de la concentration plasmatique moyenne des répondeurs ($1431,1 \pm 526,4$ ng/ml) et des non répondeurs ($1021,1 \pm 297,9$ ng/ml) montre, cette fois, une différence significative, même si une nouvelle valeur extrême apparaît chez les non répondeurs.

Cela démontre l'existence d'un lien entre la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib obtenue à 1 mois et la réponse moléculaire à 12 mois.

La courbe ROC, construite selon ces dernières données, présente une allure acceptable. L'analyse des données de significativité de cette courbe fait ressortir une surface de 0,743 qui diffère significativement de la valeur 0,5.

Cette courbe ROC fait émerger 2 seuils de concentration optimaux : 1203,5 et 1235,5 ng/ml, qui restent assez proches l'un de l'autre.

En appliquant le premier seuil de 1203,5 ng/ml, les indicateurs de validité de notre test diagnostic sont intéressants, avec :

- Une valeur de sensibilité de 73,3 % qui signifie que cette proportion de répondeurs aura une concentration supérieure ou égale au seuil optimal de 1203,5 ng/ml. Autrement dit, la probabilité qu'un malade ait une concentration supérieure à 1203,5 ng/ml s'il est répondeur est égale à 73,3 %.
- Une valeur de spécificité qui montre que 78,6 % des non répondeurs auront une imatinibémie inférieure à 1203,5 ng/ml. Autrement dit, la probabilité qu'un sujet ait une concentration inférieure à 1203,5 ng/ml s'il est non répondeur est égale à 78,6 %.
- Une valeur prédictive positive qui montre que 78,6 % des malades ayant une concentration supérieure ou égale au seuil de 1203,5 ng/ml seront effectivement répondeurs (vrais positifs).
- Une valeur prédictive négative qui montre que 73,3 % des malades ayant une concentration d'imatinib inférieure au seuil de 1203,5 ng/ml seront effectivement non répondeurs (vrais négatifs).
- Une exactitude ou validité interne égale à 75,9 %.
- Un rapport de vraisemblance du test positif (RV+) qui montre que nos patients ont près de 3,5 fois plus de chances d'avoir une concentration supérieure au seuil de 1203,5 ng/ml s'ils sont répondeurs que s'ils ne le sont pas.
- Un rapport de vraisemblance du test négatif (RV- et $1/RV-$) qui montre que nos malades ont près de 3 fois plus de chances d'avoir une concentration inférieure au seuil de 1203,5 ng/ml s'ils sont non répondeurs que s'ils sont répondeurs.
- Un coefficient k (RR) qui montre que les malades ayant une concentration supérieure au seuil de 1203,5 ng/ml ont près de 3 fois plus de chances d'être répondeurs que ceux ayant une concentration plasmatique inférieure à ce seuil.

En appliquant le second seuil de 1235,5 ng/ml, les indicateurs de validité de notre test diagnostique sont toujours appréciables, avec :

- Une valeur de sensibilité diminuée par rapport au premier seuil, montrant que 66,7 % des répondeurs auront une concentration supérieure ou égale au seuil optimal de 1235,5 ng/ml. Autrement dit, la probabilité qu'un malade ait une concentration supérieure à 1235,5 ng/ml s'il est répondeur est égale à 66,7 %.
- Une excellente valeur de spécificité qui montre que 92,9 % des non répondeurs auront une imatinibémie inférieure à 1235,5 ng/ml. Autrement dit, la probabilité qu'un sujet ait une concentration inférieure à 1235,5 ng/ml s'il est non répondeur est égale à 92,9 %.
- Une excellente valeur prédictive positive qui montre que 90,9 % des malades ayant une concentration supérieure ou égale au seuil de 1235,5 ng/ml seront effectivement répondeurs (vrais positifs).
- Une valeur prédictive négative qui montre que 72,2 % des malades ayant une concentration d'imatinib inférieure au seuil de 1235,5 ng/ml seront effectivement non répondeurs (vrais négatifs).
- Une bonne exactitude ou validité interne, égale à 79,3 %.
- Un rapport de vraisemblance du test positif (RV+) qui montre que nos patients ont 9,3 fois plus de chances d'avoir une concentration supérieure au seuil de 1235,5 ng/ml s'ils sont répondeurs que s'ils ne le sont pas.
- Un rapport de vraisemblance du test négatif (RV- et 1/RV-) qui montre que nos malades ont 2,8 fois plus de chances d'avoir une concentration inférieure au seuil de 1235,5 ng/ml s'ils sont non répondeurs que s'ils sont répondeurs.
- Un coefficient k (RR) qui montre que les malades ayant une concentration supérieure au seuil de 1235,5 ng/ml ont 3,3 fois plus de chances d'être répondeurs que ceux ayant une concentration plasmatique inférieure à ce seuil.

Tous les indicateurs de validité sont bons et même excellents pour certains, et ce avec les deux valeurs seuil. La spécificité, qui a une importance particulière dans le cadre de notre étude, est cependant exceptionnellement bonne en tenant compte du second seuil de 1235,5 ng/ml, avec lequel un gain de spécificité de près de 15 % est observé. Ce constat nous pousse à recommander cette dernière valeur comme seuil d'efficacité optimal qu'il est recommandé d'atteindre, au premier mois de traitement, pour maximiser les chances d'obtenir une RMM à 12 mois.

L'étude du potentiel prédictif de la détermination précoce de la concentration plasmatique d'imatinib quant à la réponse moléculaire à 18 mois n'a pu être menée que sur 19 patients.

Les concentrations mesurées à 1 mois chez les patients ayant obtenu ou non une réponse moléculaire majeure à 18 mois ($1339,1 \pm 541,9$ ng/ml) sont légèrement inférieures à celles que nous avons précédemment obtenues jusqu'à présent à 18 mois ($1405,9 \pm 467,5$ ng/ml). La variabilité intra-individuelle de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib, bien que faible, pourrait expliquer cette légère différence.

La comparaison des moyennes de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib des répondeurs ($1361,2 \pm 537,2$) et des non répondeurs (1151 ± 543 ng/ml) ne fait pas ressortir de différence significative entre les 2 groupes.

Cela est très probablement dû au faible effectif inclus dans le groupe des non répondeurs : 2 patients seulement et, de surcroît, non observants.

La poursuite de l'investigation a abouti, sans surprise, à une courbe ROC dont l'allure ne correspond pas à celle attendue, croisant la médiane à plus d'une reprise et ayant une surface de 0,581 qui est non seulement éloignée des valeurs habituellement obtenues, mais qui en plus, ne diffère pas significativement de la valeur 0,5.

Au vu de ces éléments, nous ne pouvons que recommander le seuil de 1235,5 ng/ml, comme prédictif de la réponse moléculaire à 12 mois. Tout patient ayant une concentration plasmatique résiduelle à 1 mois, inférieure à ce seuil, devra faire l'objet d'une augmentation de posologie afin d'amener sa concentration plasmatique à une valeur au moins égale à celui-ci.

L'étude de la variabilité inter-individuelle de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib, représentée par son coefficient de variation (CV), aux différents temps de suivi, fait ressortir ce qui suit :

- A la posologie de 300 mg/j, le coefficient de variation est faible et stable entre le premier et le troisième mois (entre 15 et 21 %), mais présente une valeur bien plus élevée à 12 mois (56,3 %). Cette variabilité apparaît comme faible à 1 et 3 mois et élevée à 12 mois, la variabilité étant considérée comme élevée lorsqu'elle dépasse 30 %.

Ces données sont à interpréter avec prudence au regard du faible effectif ayant servi à son calcul d'une part, et de la mise en évidence d'une valeur de concentration plasmatique nulle chez l'un des patients, particulièrement connu pour sa non observance au traitement. La détermination du coefficient de variabilité intra-individuelle de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib chez ce patient, déterminé sur 4 prélèvements, a d'ailleurs donné un résultat de 211 %, avec 3 concentrations nulles, une concentration à 77 ng/ml et une concentration à 1143 ng/ml.

- A la posologie de 400 mg, la variabilité inter-individuelle apparaît très élevée à 1 mois, frôlant les 60 %. Il s'agit d'une valeur intermédiaire, parmi celles rapportées dans la littérature, qui varient entre 40 % à 90 % et peuvent même dépasser les 100 %.

Ce coefficient de variation diminue sensiblement entre le premier et le troisième mois, puis plus discrètement entre le 3^{ème} et le 12^{ème} mois et entre le 12^{ème} et le 18^{ème} mois, prenant les valeurs respectives de 46,5, 42,6 et 38,9 % et se rapprochant alors des valeurs les plus basses rapportées dans la littérature.

La différence des CV inter-individuels entre le premier mois et les autres moments s'explique par le fait qu'au début du traitement, les patients n'étant pas toujours habitués à la prise de traitements chroniques, peuvent avoir besoin d'un certain temps pour s'adapter à cette nouvelle situation et être réguliers quant à sa prise. L'éducation thérapeutique joue un rôle majeur à ce moment du processus. Certains patients peuvent aller jusqu'à faire un déni de leur maladie ou mettre de côté le traitement qui leur a été prescrit, et le remplacer par des préparations à base de plantes, qui sont parfois à l'origine de toxicités, notamment hématologiques, de grades 3 et 4.

Il faut tenir compte du fait que les prélèvements sanguins des patients, en vue de mesurer leurs concentrations plasmatiques d'imatinib, sont étalés sur un intervalle de temps assez large allant de 6 heures avant à 6 heures après l'heure théorique de prise. Les concentrations comprises entre 1 3 l et 1 6 l heures sont alors corrigées selon l'algorithme de Wang (152) et les autres sont prises telles quelles. Bien que nous nous soyons arrangés pour éviter le plus possible de prélever les patients en deçà de - 3 h et au-delà de + 3 h, ces situations se sont quand même produites, même si cela est resté rare. Ces différences relatives aux temps de prélèvement peuvent entraîner une surestimation de la variabilité inter-individuelle.

Pour ce qui est de la variabilité intra-individuelle de la concentration plasmatique résiduelle de l'imatinib, les coefficients de variation calculés dans un premier temps ont fait ressortir ce qui suit :

- A la posologie de 600 mg/j, un CV de variabilité intra-individuelle très bas, de $8,7 \pm 1,4 \%$ a été retrouvé, avec des valeurs extrêmes de 7,8 et 210,6 %. Cette valeur qui concorde avec ce qui est annoncé dans la littérature, et qui est même plus basse que les valeurs généralement rapportées, est très intéressante pour une variabilité intra-individuelle.

Il faut cependant préciser qu'elle a été déterminée à partir des données de 2 patients seulement, tous deux jugés observants au traitement.

- A la posologie de 300 mg/j, une valeur très élevée ($57,5 \pm 86,1 \%$), inhabituelle pour une variabilité intra-individuelle est retrouvée, avec un écart-type (86,1 %) largement supérieur à la moyenne et des valeurs extrêmes de 7,8 et 210,6 %.

Selon la littérature, les coefficients de variation intra-individuelle de l'imatinib ne dépassent généralement pas les 30 % (5) bien qu'une valeur de 35 % ait été rapportée (74).

Il faut noter que cette posologie a été calculée sur un effectif de 5 patients seulement, parmi lesquels 2 patients non observants, dont l'un avait un coefficient de variation intra-individuelle de 210,6 %, avec 3 résultats de concentration plasmatique nuls parmi les 5 ayant servi au calcul du CV.

Cette valeur extrême est d'ailleurs ressortie lors de la représentation des CV intra-individuels sous forme de box plot.

C'est donc le résultat de ce patient qui est à l'origine d'un CV intra-individuel moyen aussi élevé.

La comparaison des moyennes des CV intra-individuels des groupes observants et non observants montre une différence non significative ($p = 0,309$). Il n'est cependant pas possible de conclure quant à l'existence ou non d'un lien entre le coefficient de variation intra-individuel de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib et l'observance au traitement car l'effectif est trop faible (3 dans le groupe observants et 2 dans le groupe non observants).

- A la posologie de 400 mg/j, le CV intra-individuel moyen prend une valeur de $21,6 \pm 14,9$ %, avec des valeurs extrêmes de 6,2 et 104,9 %. Cette valeur moyenne concorde avec les données de la littérature.
La box plot a cependant fait ressortir 3 valeurs extrêmes : 51,5 %, 60,5 % et 104,9 %, parmi lesquelles 2 appartenant à des patients non observants.
La comparaison des moyennes des CV intra-individuels des groupes observants et non observants montre une différence significative ($p = 0,038$), ce qui signe l'existence d'un lien significatif entre le coefficient de variation intra-individuel de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib et l'observance au traitement à la posologie de 400 mg/j.

Au vu de éléments sus-cités, les CV intra-individuels des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib ont été à nouveau déterminés, en excluant les patients non observants.

- A la posologie de 300 mg/j, la valeur du CV intra-individuel moyen a été réduite de plus de 60 %, passant à $21,2 \pm 13$ %, avec des valeurs extrêmes de 7,8 et 33,8 %, et entrant ainsi dans l'intervalle annoncé dans la littérature. La valeur extrême supérieure est donc réduite.
- A la posologie de 400 mg/j, le CV intra-individuel moyen n'a pas été sensiblement modifié, prenant la nouvelle valeur de $18,5 \pm 8,9$ %, avec des valeurs extrêmes de 6,2 et 51,5 %. La valeur extrême supérieure est là aussi réduite.

Il faut, à ce niveau également, tenir compte du fait que les prélèvements sanguins des patients, en vue de mesurer les concentrations plasmatiques d'imatinib, sont étalés sur un intervalle de temps assez large (± 6 heures par rapport à l'heure théorique de prise). Ces différences relatives aux temps de prélèvement peuvent impacter l'estimation de la variabilité inter-individuelle lorsque les concentrations plasmatiques utilisées pour son calcul, sont issues de prélèvements effectués à des moments différents sur cet intervalle de temps large.

Nous pouvons donc considérer que la variabilité intra-individuelle de l'exposition à l'imatinib, exprimée par sa concentration plasmatique, est basse dans notre population d'étude. Les patients non observants font exception puisqu'ils présentent généralement des CV individuels plus élevés.

Une fois de plus, une attention particulière doit être portée au facteur « observance au traitement ».

En effet, chez ces patients présentant une importante variabilité intra-individuelle des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib, nous pourrions être tentés d'évoquer l'existence d'un polymorphisme génétique (qui peut concerner par exemple le CYP450, la h-OCT, la PGP, l'ABCG2, ...) pour expliquer cela. Or l'existence d'un polymorphisme génétique de ce type devrait certes entraîner une variation des concentrations plasmatiques d'un patient à l'autre, en donnant chez les patients concernés des concentrations plus basses ou plus élevées que celles habituellement retrouvées. Les concentrations plasmatiques devraient par contre être stables chez le même patient, d'un moment à l'autre.

L'impact de ce polymorphisme génétique, pouvant concerner la pharmacocinétique du médicament, devrait donc toucher la variabilité inter-individuelle plutôt que celle intra-individuelle.

Chez les patients présentant une variabilité intra-individuelle importante, il convient plutôt d'évoquer d'autres causes, telles qu'un défaut d'observance ou d'éventuelles interactions médicamenteuses.

En analysant les moyennes des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib en fonction de l'intensité de la réponse moléculaire, une différence significative ressort entre les différentes classes ($p = 0,000018$), confirmée par la mise en évidence d'une tendance linéaire significative entre les moyennes des différents niveaux de réponse.

Il ressort cependant une moyenne de concentration plus basse pour la RM^{4,5}. Le nombre d'effectif plus faible, dans les classes de réponse les plus profondes, pourrait expliquer cette valeur.

A partir de ce résultat, il paraît intéressant de se pencher, dans le futur, sur les éventuels seuils de concentration devant être atteints pour obtenir une réponse moléculaire profonde. Ce point est particulièrement important, sachant que l'obtention d'une réponse moléculaire profonde et son maintien dans le temps sont des conditions sine qua non à l'arrêt du traitement par ITK2.

Sur le plan de la toxicité de l'imatinib, il faut rappeler qu'il n'existe pas, à l'heure actuelle, de consensus formel sur un seuil de toxicité à adopter.

Un lien entre les concentrations résiduelles d'imatinib et la fréquence de certains événements indésirables, notamment hématologiques, a certes été mis en évidence. La valeur de 3000 ng/ml a alors été proposée comme seuil de toxicité (134).

Ce seuil a été remis en cause par une autre équipe qui a suggéré un seuil de tolérance de 1500 ng/ml (138).

Il est effectivement difficile d'établir un seuil unique de toxicité, sachant qu'il existe plusieurs toxicités pour l'imatinib, qui ne sont certainement pas toutes dépendantes de la concentration d'imatinib (exemple des réactions d'hypersensibilité).

Au vu du faible nombre d'observations pour lesquelles nous avons pu mesurer les concentrations plasmatiques, nous ne pouvons prétendre à rechercher un quelconque seuil de toxicité.

L'analyse des toxicités hématologiques de grades 3 et 4 fait ressortir, chez la majorité des patients concernés, des concentrations plasmatiques, au moment de la manifestation de l'effet toxique, proches de la moyenne de la population générale et même inférieure pour l'une d'entre elles (562 ng/ml).

Une valeur a particulièrement attiré notre attention. Cette valeur de 5614 ng/ml a été obtenue chez un patient qui a présenté une pancytopenie avec, notamment, une thrombopénie de grade 4, une neutropénie de grade 3 et une anémie de grade 3. Il s'agit de la valeur la plus élevée de toutes celles que nous avons eues à mesurer.

En attendant que des seuils de toxicités propres à notre population soient déterminés, au moins pour les toxicités les plus graves telles que les toxicités hématologiques, nous devons recommander la prudence et ce malgré le fait qu'aucune toxicité de grade élevé n'ait été rapportée chez plusieurs patients, ayant eu des concentrations d'imatinib relativement hautes, devrait nous rassurer.

Nous devons donc tenir compte, pour émettre nos recommandations, du fait que nos résultats confirment l'existence d'un lien significatif entre la réponse moléculaire notamment et la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib et mettent en évidence le potentiel prédictif de la mesure précoce des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib ; et que des seuils d'efficacité optimaux ont été mis en évidence au cours de notre étude, notamment ceux à :

- 1206 ng/ml obtenu, dans notre population, après analyse des réponses moléculaires évaluées au plus tard à 12 mois, en fonction des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib mesurées en parallèle chez les patients observants.
- 1235,5 ng/ml obtenu, dans notre population, après analyse des réponses moléculaires évaluées au plus tard à 12 mois de traitement, en fonction des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib mesurées en excluant 3 valeurs extrêmes chez les non répondeurs, à un mois du début du traitement.

Ces 2 seuils étant proches, nous retenons l'arrondi immédiatement supérieur au seuil le plus élevé des 2, pour ajuster la posologie à tout moment du traitement, afin de ne pas créer de confusion et de permettre une meilleure mémorisation de cette valeur. La valeur de 1250 ng/ml est donc choisie.

Nous recommandons, en outre, de :

- Mesurer les concentrations plasmatiques d'imatinib chez tous les patients à un mois de traitement.
 - ✓ Si la concentration plasmatique résiduelle est inférieure à 1250 ng/ml : augmenter la posologie jusqu'à atteindre cette valeur.
 - ✓ Si la concentration plasmatique résiduelle est supérieure ou égale à 1250 ng/ml : ne pas modifier la posologie.
 - ✓ Si la concentration plasmatique résiduelle est largement supérieure à 1250 ng/ml, sans dépasser les 3000 ng/ml : ne pas modifier la posologie mais être particulièrement vigilant quant à la survenue d'éventuelles toxicités.
 - ✓ Si la concentration plasmatique résiduelle est supérieure à 3000 ng/ml : diminuer la posologie et rester particulièrement vigilant quant à la survenue d'éventuelles toxicités.

Nous recommandons de contrôler la concentration plasmatique 15 jours après l'application de la nouvelle posologie.

- Dans la mesure du possible, mesurer les concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib à 3 mois, 6 mois et 12 mois, en parallèle aux différentes évaluations cytogénétique et/ou moléculaire.
- Mesurer la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib à chaque fois qu'un patient est en échec au traitement ou en situation de « warning » qui impose la vigilance.
- Mesurer la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib à chaque fois qu'une toxicité de grade 3 ou 4 se manifeste.
- Mesurer la concentration plasmatique d'imatinib à chaque fois qu'il y a un doute sur l'observance au traitement.

- Mesurer la concentration plasmatique d'imatinib à chaque fois qu'il y a suspicion d'un risque d'interaction médicamenteuse impactant de façon significative la concentration plasmatique d'imatinib.
- Mesurer, le plus régulièrement possible, la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib chez les enfants, bien que cette catégorie de patients n'aie pas fait partie de notre population d'étude.

Conclusion générale et perspectives

A l'ère de médecine personnalisée, le rôle pivot du suivi thérapeutique pharmacologique paraît indiscutable mais insuffisamment mis en avant dans notre pays, notamment, dans le domaine de la cancérologie.

L'imatinib, inhibiteur de tyrosine kinases, auquel nous nous sommes intéressés, représente un candidat idéal au suivi thérapeutique pharmacologique et à l'adaptation de posologie.

Les échecs thérapeutiques parfois constatés chez certains patients traités par l'imatinib, mènent les hématologues à prescrire des molécules de seconde génération, économiquement bien moins intéressantes, en remplacement de celle-ci. Si ces switches sont incontournables dans certaines situations, ils peuvent tout de même être évités dans d'autres contextes, par une simple mesure de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib.

Le but de ce travail était de fournir les conditions nécessaires à l'introduction du suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib afin de mettre à la disposition des prescripteurs, un outil supplémentaire, les aidant à optimiser la prise en charge des patients atteints de LMC.

Pour atteindre cela, nous avons dans un premier temps optimisé une méthode de dosage de l'imatinib, en nous appuyant sur les publications y afférentes. Nous avons choisi de travailler par chromatographie liquide à haute pression ou performance, couplée à un détecteur à barrettes de diode (HPLC-DAD), en raison des performances analytiques satisfaisantes de ce type de techniques, de la simplicité de leur mise en œuvre et du coût de l'analyse à la portée de notre système de santé.

Une fois optimisée, la technique a été validée. Cette étape est essentielle au vu de l'essor que prend l'accréditation dans notre pays.

En plus d'avoir déterminé les critères de performance classiques (spécificité, linéarité, limites de détection et de quantification, justesse, fidélité, incertitude de mesure, contamination inter-échantillons, stabilité, effet matrice et rendement d'extraction), nous avons également construit un profil d'exactitude. L'étude des différents critères de performance de notre méthode montre qu'ils satisfont tous aux conditions exigées pour la validation analytique.

Une étude de stratégie diagnostique multicentrique a été menée pour répondre aux objectifs de notre travail dont le principal était de déterminer le seuil d'efficacité optimal de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib chez le patient algérien.

Nous avons favorisé la réponse moléculaire car elle constitue le critère de suivi de la LMC le plus important de nos jours.

Le protocole d'étude que nous avons mis en place, devant nous permettre d'atteindre notre objectif principal comme nos autres objectifs, a consisté à mesurer les concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib chez nos patients en parallèle au suivi de la réponse au traitement et à confronter ces concentrations aux réponses obtenues.

Cent-trente-neuf (139) patients, provenant de 16 wilayas, ont été recrutés au niveau de 6 services hospitaliers, répartis sur 5 centres de la région centre et suivis sur une durée moyenne de 16,4 mois.

Les réponses au traitement (hématologique, cytogénétique et moléculaire) de nos patients, traités à la posologie de 400 mg/j d'imatinib dans leur majorité, se sont avérées globalement comparables aux données de la littérature.

Une réponse hématologique complète (RHC) a été observée chez 95 % de nos patients à 3 mois et chez plus de 99 % d'entre eux en ne tenant pas compte de la variable temps.

Une réponse cytogénétique complète (RCyC) a été achevée chez plus de la moitié des patients qui ont pu être évalués à 6 mois.

La réponse moléculaire majeure (RMM), à laquelle nous avons accordé une importance particulière étant donné qu'elle est au cœur de notre objectif principal, a été achevée chez 56,4 % de nos patients, à 12 mois ou plus tôt, et chez près de 85 % des patients à 18 mois. Les femmes se sont avérées meilleures répondeuses que les hommes avec un lien significatif mis en évidence entre la réponse moléculaire à 12 mois et le sexe.

Un lien significatif a également été mis en évidence entre la réponse moléculaire et l'observance au traitement d'une part et entre la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib et l'observance d'autre part. A partir de là, une importance particulière a été accordée au facteur « observance au traitement ».

Les effets indésirables et toxicités développés par nos patients sont majoritairement de grades 1 et 2. Il s'agit globalement d'effets similaires à ceux décrits dans la littérature mais avec des fréquences d'apparition différentes. Une attention particulière doit être portée à certains types de toxicité, notamment celles hématologiques pour lesquelles les proportions de grades 3 et 4 étaient relativement élevées.

Dans le cadre de la détermination du seuil d'efficacité optimale de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib permettant d'obtenir une réponse moléculaire optimale, un lien significatif a été mis en évidence entre la réponse moléculaire au traitement et la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib dans un premier temps, confirmant les données déjà publiées par différentes équipes de chercheurs.

Dans un second temps, plusieurs seuils d'efficacité ont pu ressortir des courbes ROC que nous avons tracées, dans différentes conditions d'étude. Deux seuils d'efficacité optimaux, que nous avons estimé être les plus probablement à même de répondre à notre objectif principal, ont particulièrement retenu notre attention :

- 1206 ng/ml obtenu, dans notre population, après analyse des réponses moléculaires achevées au plus tard à 12 mois, en fonction des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib, mesurées en parallèle, chez les patients observants.
- 1235,5 ng/ml obtenu, dans notre population, après analyse des réponses moléculaires achevées au plus tard à 12 mois de traitement, en fonction des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib mesurées après exclusion de 3 valeurs extrêmes chez les non répondeurs, à un mois du début du traitement. En appliquant ce seuil, les indicateurs de validité de notre test diagnostique sont appréciables avec, notamment, une sensibilité de 66,7 %, une excellente spécificité de 92,9 %, une excellente valeur prédictive positive de 90,9 % et une valeur prédictive négative de 72,2 %. La surface de la courbe ROC correspondante est de 0,743.

Finalement, la valeur de 1250 ng/ml a été choisie comme le seuil d'efficacité optimal à atteindre quel que soit le moment de l'évaluation.

Ces indicateurs permettent de valider notre test diagnostique qui consiste en la mesure de l'imatinibémie résiduelle et au classement des patients en répondeurs et non répondeurs en fonction du seuil de 1250 ng/ml retenu.

Ce test diagnostique devrait constituer un excellent complément aux tests de suivi habituels des patients atteints de LMC, et apporter une aide précieuse à l'hématologue pour lui permettre une meilleure prise en charge de ses patients.

Son application devrait permettre d'éviter dans beaucoup de cas, des switches inutiles vers des inhibiteurs de tyrosine kinase de seconde génération, qui en multipliant le coût du traitement de 30 à 35 fois, perturbent profondément l'équilibre pharmaco-économique.

Par ailleurs, l'application de ce test diagnostique devrait permettre d'éviter aux patients sous imatinib, de basculer vers des toxicités de grades élevés.

La concentration retenue comme seuil d'efficacité dans notre population se rapproche du seuil d'efficacité recommandé par les occidentaux (1000 ng/ml) mais reste très éloignée de celui avancé par les chercheurs jordaniens (2158 ng/ml).

Nous recommandons par ailleurs ce test diagnostique (avec ce seuil de 1250 ng/ml) quel que soit le type de réponse à évaluer (hématologique, cytogénétique et moléculaire).

Parallèlement à cela, nos multiples investigations nous ont permis de :

- ✓ Démontrer le potentiel prédictif de la détermination précoce (à 1 mois) des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib pour la réponse moléculaire.
- ✓ Déterminer la variabilité inter-individuelle de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib à 1, 3, 12 et 18 mois pour les différentes posologies. A la posologie standard de 400mg/j , la variabilité inter-individuelle décroît à travers le temps, démarrant de la valeur de 58,3 % à 1 mois, pour atteindre celle de 38,9 % à 18 mois, plus basse mais toujours considérée comme élevée.
- ✓ Déterminer la variabilité intra-individuelle de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib, aux différentes posologies de 300, 400 et 600 mg/j. En faisant abstraction des non observants, cette variabilité intra-individuelle varie de 8,7 à 21,2 % , et est considérée comme basse.
- ✓ Mettre en évidence un lien significatif entre l'intensité de la réponse moléculaire obtenue et les concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib.
- ✓ Consigner tous les renseignements récoltés, relatifs aux patients et les résultats de dosage de chacun d'entre eux afin d'exploiter ultérieurement ces données dans le cadre d'études complémentaires.

Au regard de tous ces éléments, nous pouvons considérer, au terme de cette étude qui s'est déroulée dans un cadre pluridisciplinaire, avoir répondu aux objectifs initialement fixés et d'avoir mis à la disposition de nos hématologues et oncologues, les instruments pour une prise en charge optimale de leurs patients.

Dans le contexte de la prise en charge de la LMC, il serait intéressant de compléter ce travail par d'autres études portant sur le métabolite actif de l'imatinib, ainsi que sur les autres inhibiteurs de tyrosine kinases prescrits et utilisés en Algérie. De la même façon, la même étude devrait être menée sur les patients algériens sous imatinib, dans le cadre du traitement des tumeurs stomales gastro-intestinales (GIST).

De plus, des études comparatives devraient être menées pour déterminer un schéma précis d'adaptation de posologie de l'imatinib dans le cas de la LMC , et permettre son adoption consensuelle par les prescripteurs.

Pour développer cela, nous plaidons en faveur de la mise en place dans nos structures hospitalières, de laboratoires de pharmacologie dotés des équipements nécessaires pour permettre d'élargir le suivi thérapeutique pharmacologique à un plus grand nombre de médicaments et toucher plus de pathologies.

Bibliographie

1. OMS. Cancer. Aide-mémoire N°297. 2017. [Internet]. Consulté le 2 septembre 2020. http://ekladata.com/GzWxJmhraILxmMn_vho5WCpJ5qk/Cancer-aide-memoire-OMS.pdf
2. Aït-Ali O. Dossier Leucémie Myéloïde Chronique. Midi Libre - Quotidien National d'information. N° 1708, Mercredi 24 Octobre 2012, p. 12-13.
3. Abdennebi N., Harieche F., Boukhemia F. et al. Résultats à 12 ans du traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en 1ère phase chronique par l'Imatinib 400 mg (Imatib*). Revue Algérienne d'Hématologie. N° 13/14, décembre 2017, p. 37-43.
4. Bouchet S., Royer B., Le Guellec C. et al. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique des inhibiteurs de tyrosine kinases dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques. Thérapie. Volume 65, N° 3, Mai-Juin 2010, p. 213-218.
5. Gotta V., Widmer N., Decosterd LA., et al. Suivi thérapeutique de l'imatinib. Forum Med Suisse. Volume 10, N° 23, 2010, p. 403-406.
6. Picard S., Bernard M.A., Titier K., et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. Blood. Volume 109, N°8, Avril 2007, p. 3496-3499.
7. Ciccolini J. Suivi thérapeutique des thérapies ciblées anti-angiogéniques : la pharmacocinétique est-elle le biomarqueur oublié ? VEGF Actu. N° 31, Juin 2013, p. 11-16.
8. Bouvenot G., Eshwege E., Schwartz D. Le médicament Naissance, vie et mort d'un produit pas comme les autres. Editions INSERM NATHAN, 1993.
9. Jazi R, Asli FO. La pharmacopée d'Avicenne. Rev Hist Pharm., 86 (317), 1998, p. 8-28. [Internet]. Consulté le : 2 juin 2020. http://www.persee.fr/web/revues/home/prescript/article/pharm_0035-2349_1998_num_86_317_4582
10. Chast F. Histoire contemporaine des médicaments. Editions La Découverte / Poche, 2002.
11. Coudert P. Sources actuelles et futures des médicaments. Techniques de l'ingénieur, mars 2014, p. 43-48.
12. Landry Y. Le médicament de l'antiquité à la renaissance. Initiation à la connaissance du médicament. Editions EdiScience, 2013, p. 4-36.
13. Marquet P. Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments. Collection Option Bio, Elsevier, 2004, Société française de Pharmacologie.
14. ONCOnews. Un peu d'histoire. Les thérapies ciblées orales. La lettre CAHPP sur la cancérologie. N° 10, Octobre 2016, p. 4-5.

Bibliographie

15. Kahn A. La thérapie ciblée du cancer. Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie. Amgen Oncologie, John Libbey eurotext, 2007, p. V-XI.
16. Jeanteur P. De la découverte des oncogènes à la preuve de concept de l'efficacité des thérapies ciblées. Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie. Amgen Oncologie, John Libbey eurotext, 2007, p. 2-17.
17. Karamanou M., Laios K., Tsoukalas G. et al. Arsenic powder in the treatment of cancer : the invention of French physician Pierre Alliot (1610-1685). JBUON, 2019, 24(6), p. 2583-2588.
18. Tappy B. Une molécule, une histoire. Revue In Vivo. Edité par le Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV). N° 1, Novembre 2013, p. 50.
19. Gonon-Demoulian R. , Goldman JM., Nicolini FE. Historique de la leucémie myéloïde chronique : un paradigme de traitement du cancer. Bulletin du cancer. Volume 101, N° 1, janvier 2014, p.56-67.
20. Guilhot F. Traitement de la leucémie myéloïde chronique et autres cancers par l'imatinib : une révolution. Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie. Amgen Oncologie, John Libbey eurotext, 2007, p. 96-117.
21. Guilhot F. Résultats du traitement de la leucémie myéloïde chronique par inhibiteurs de tyrosine kinase seuls ou associés à l'interféron. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, Janvier 2017. Volume 201, N°1, p. 157-166.
22. Buchdunger E, Zimmerman J. History of Gleevec. [Internet]. 2014. Consulté le 2 juin 2015. https://innovation.org/index.cfm/StoriesofInnovation/InnovatorStories/The_Story_of_Gleevec
23. Bouyer F., Pillon F., Belon J-P. Les inhibiteurs de tyrosine-kinase, vers une polypharmacologie ciblée en cancérologie. Actual Pharm., N° 493, Février 2010, p. 41-45.
24. Strauss E. 2009 Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award. Molecularly targeted treatments for chronic myeloid leukemia. [Internet]. Consulté le 20 mars 2019 <http://www.laskerfoundation.org/awards/show/molecularly-targeted-treatments-for-chronic-myeloid-leukemia/>.
25. Leguay T., F-X. Mahon. Leucémie myéloïde chronique. EMC (Elsevier SAS Paris), Hématologie, 13-011-B-10, 2005, p. 1-13.
26. Mahon F-X. Leucémie myéloïde chronique et inhibiteurs de tyrosine kinase. Rev Méd Interne. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, 2001, 22, p. 894-899.
27. Capdeville R, Silberman S. Imatinib : A targeted clinical drug development. Seminars in Hematology, Volume 40, N° 2, Suppl 2 (Avril), 2003, p. 15-20.

Bibliographie

28. Fromer MJ. What's in a Name ? Quite a Lot When It Comes to Marketing & Selling New Cancer Drugs. QT, Décembre 2002, p.19-20.
29. Lemonick M.D., Park A. New Hope For Cancer. TIME Magazine. 28 mai 2001. Volume 157, N° 21. [Internet]. Consulté le 5 mars 2019.
<http://content.time.com/time/covers/0,16641,20010528,00.html>.
30. Nomenclature Nationale Algérienne des Produits Pharmaceutiques. Mise à jour nov 2018.
31. Boder W. - Novartis perd un procès symbolique en Inde. Le temps. 2013. [Internet]. Consulté le 15 octobre 2019.
<https://www.letemps.ch/economie/novartis-perd-un-proces-symbolique-inde>
32. ONCOnews. Naissance du premier TKI. La lettre CAHPP sur la cancérologie. N° 10, Octobre 2016, p.6-7.
33. Estève MA., Braguer D. Thérapeutiques du cancer. Pharmacie clinique pratique en oncologie. Elsevier Masson, 2016, p.30-38.
34. Faure S. Thérapies ciblées anticancéreuses. DU HAMD- Accompagner un patient handicapé et cancéreux à domicile, v1, 25 août 2017.
35. Institut national du cancer 2016. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 / Etat des lieux et enjeux. INCa, Juillet 2016.
36. De Cremoux P., Robert J. Signalisation cellulaire et cancer : caractérisation de cibles thérapeutiques. Pathologie Biologie (Elsevier Masson) 60, 2012, p. 217-222.
37. Mongaret C., Sautou V. Cancérogenèse et maladie cancéreuse. Pharmacie clinique pratique en oncologie. Elsevier Masson, 2016, p.25-29.
38. ONCOnews. Mode d'action des thérapies ciblées orales. Les thérapies ciblées orales. La lettre CAHPP sur la cancérologie. N° 10, Octobre 2016, p. 8-37.
39. Buclin T., Csajka C., Guiducci C. Et al. Suivi thérapeutique pharmacologique des inhibiteurs de protéines kinases. Innovations et thérapeutiques en oncologie, volume 1, N°1, Septembre-Octobre 2015, p. 12-23.
40. Nomenclature Nationale Algérienne des produits pharmaceutiques. Mise à jour le 16 juillet 2020.
41. Walter T., Forestier J. Les différentes classes de thérapies ciblées. La lettre de l'hépatogastro-Entérologie, volume XIX, N° 2, Mars-Avril 2016, p. 74-79.
42. Aïssi S., Ben Mrad M., Zarra S. et al. Thérapies anticancéreuses ciblées : vers une nouvelle toxicologie ? Pathologie Biologie 60 (Elsevier Masson) 2012, p. 234-238.

Bibliographie

43. Vuillet-A-Ciles A., Buxeraud J. Les antinéoplasiques ciblés. Actualités pharmaceutiques (Elsevier), N° 540, Novembre 2014.
44. Faure S. Des thérapies ciblées pour améliorer la qualité de vie des patients. Actualités pharmaceutiques (Elsevier Masson), N° 551, Décembre 2015, p.17.
45. Merlin J.L. Les inhibiteurs de tyrosine-kinase en oncologie. La lettre du pharmacologue. Volume 22, N° 2, 2008, p. 51-62.
46. Harlé A., Merlin J-L. Biomarqueurs prédictifs de réponse aux thérapies ciblées en oncologie. Ann Biol Clin 2013, 71 (spécial 1), p. 89-97.
47. Robert J. Les inhibiteurs de tyrosine kinase. Bulletin du cancer (John Libbey Eurotext). Volume 98, N° 11, Novembre 2011, p. 1321-1334.
48. Boutayeb S. , Zakkouri F-Z., Aïtelhaj M. Bilan des inhibiteurs de protéine kinase dans le traitement des cancers. Pathologie Biologie. N° 60, 2012, p. 229-233.
49. Sorel N., Cayssials E., Brizard F et al. Actualisation des traitements et du suivi moléculaire dans la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique. Ann Biol Clin, 75 (2), p. 129-145.
50. Chomel J.-C., Sorel N., Mayeur-Rousse C. et al. Les syndromes myéloprolifératifs. Immuno-analyse et biologie spécialisée (Elsevier Masson), 2009, 24, p. 69-85
51. Hantraye B., Leroux A., Clere N. Les inhibiteurs de tyrosine kinase. Actualités pharmaceutiques (Elsevier Masson), N° 551, Décembre 2015, p. 22-27.
52. Treuil P. La leucémie myéloïde chronique et son traitement par l'imatinib. Actualités Pharmaceutiques. N° 473, Avril 2008, p. 25-30.
53. Hochhaus. A., Baccarani M., Silve RT., et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronicmyeloid leukemia. Leukemia (2020) 34, p.966-984.
54. Abdennebi N., Boukhemia F., Harieche F. et al. Traitement par imatinib de la leucémie myéloïde chronique en première phase chronique « Etude sur 103 patients ». Revue Algérienne d'Hématologie. N° 3, Septembre 2010, p. 32-35.
55. Fiches de stock imatinib. Pharmacie Principale, CHU Frantz Fanon de Blida. Archives 2010 à 2013. Consultées le 5 novembre 2014.
56. Circulaire N° 007 du 22 novembre 2005 relative à la gestion des produits pharmaceutiques dans les établissements publics de santé.
57. Novartis. Monographie Glivec (Canada). Mise à jour 2019. [Internet]. Consulté le 21 mai 2020
<https://www.novartis.ca/fr/nos-produits/pharmaceutique#ui-id-1=6>

Bibliographie

58. PubChem. Fiche imatinib mesylate. [Internet]. Consulté le 2 juin 2020. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Imatinib-mesylate>
59. PubChem. Fiche imatinib. [Internet]. Consulté le 2 juin 2020. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Imatinib>
60. Cortes J.E., Egorin M.J., Guilhot F. et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation and blood-level testing in imatinib therapy for chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. N° 23, 2009, p. 1537-1544.
61. Bardin C., Tafzi N., Declèves X. et al. Pharmacocinétique des inhibiteurs de tyrosine-kinase dans la leucémie myéloïde chronique. *Revue Francophone des Laboratoires*. N° 395, Septembre-Octobre 2007, p. 31-35.
62. Levêque D. et Maloïse F. Clinical Pharmacokinetics of Imatinib Mesylate. *In vivo*. N° 19, 2005, p. 77-84.
63. Ishikawa Y., Kiyoi H., Watanabe K. et al. Trough plasma concentration of imatinib reflects BCR-ABL kinase inhibitory activity and clinical response in chronic-phase chronic myeloid leukemia : A report from the BINGO study. *Cancer Science*. Volume 101, N° 10, Octobre 2010, p. 2186-2192.
64. Peng B., Lloyd P., Schran H. Clinical Pharmacokinetics of Imatinib. *Clin Pharmacokinet* 2005, 44 (9), p. 879-894.
65. Peng B., Hayes M., Resta D. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Imatinib in a Phase I Trial With Chronic Myeloid Leukemia Patients. *Journal of Clinical Oncology*. Volume 22, N° 5, 1er mars 2004, p. 935-942.
66. Gotta V., Buclin T., Csajka C. et al. Systematic review of population pharmacokinetic analyses of imatinib and relationships with treatment outcomes. *Ther Drug Monit*. Volume 35, N° 2, avril 2013, p. 150-167.
67. Mahon F.X. Dosage plasmatique de l'imatinib et leucémie myéloïde chronique. *Hématologie*. Volume 14, N° 1, Janvier-Février 2008, p. 18-21.
68. Martins D.H., Wagner S.C., Santos T.V. et al. Monitoring imatinib plasma concentrations in chronic myeloid leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011. Volume 33, N°4, p. 302-306.
69. Gougis P., Palmieri L-J., Funck-Brentano C. et al. Major pitfalls of protein kinase inhibitors prescription: A review of their clinical pharmacology for daily use. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 141 (2019), p. 112-124.
70. Van Herp N.P., Gelderblom H., Guchelaar H-J. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treatment Reviews*, 35 (2009), p. 692-706.
71. Peng B., Dutreix C., Mehring G. et al. Absolute Bioavailability of Imatinib (Glivec®). *Journal of Clinical Pharmacology*, 2004, 44, p. 158-162

72. Takahashi N., Miura M. (2012). Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia Patients, Myeloid Leukemia - Clinical Diagnosis and Treatment, Dr Steffen Koschmieder (Ed.), ISBN : 978-953-307-886-1, InTech. [Internet]. <http://www.intechopen.com/books/myeloid-leukemia-clinicaldiagnosis-and-treatment/therapeutic-drug-monitoring-of-imatinib-for-chronic-myeloid-leukemia-patients>
73. Bouchet S., Poulette S., Molimard M. Dosage plasmatique des inhibiteurs de tyrosine kinase. Correspondances en onco-hématologie. Volume IV, N° 4, Octobre-Novembre-Décembre 2009, p. 177-178.
74. Bouchet S., Titier K., Moore N. et al. Therapeutic drug monitoring of imatinib in chronic myeloid leukemia : experience from 1216 patients at a centralized laboratory. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 27, 2013, p. 690-697.
75. Bardin C, Potin S, Vekhoff A. et al. Evaluation de la Variabilité Pharmacocinétique Intra-Individuelle de l'Imatinib - Conséquences sur le Suivi thérapeutique. Poster N° 47. VIIèmes Journées de la Société Française de Pharmacie Oncologique, 2009. [Internet] : <https://sfpo.com/squelettes/pdf/LivreCongresSFPO2009Ex.pdf>
76. Louveau B., Jouenne F., Kaguelidou F. et al. The key role of oncopharmacology in therapeutic management. *Thérapies (Elsevier Masson)*, 2020, N° 75, p. 183-193.
77. Sparano B., Egorin M.J., Parise R.A. et al. Effect of antacid on imatinib absorption. *Cancer Chemother Pharmacol.* Février 2009 ; 63(3), p. 525-528.
78. Preudhomme C., Cayuela J.-M., Chomel J.-C. et al. Recommandations du groupe FI-LMC pour la prise en charge des patients présentant des mutations du domaine tyrosine kinase de BCR-ABL dans les hémopathies malignes à chromosome Philadelphie. *Hématologie*. Volume 16, N° 1, Janvier-Février 2010, p. 65-79.
79. Chhikara S., Sazawal S., Seth T. et al. Molecular Response to Imatinib and Its Correlation with mRNA Expression Levels of Imatinib Influx Transporter (OCT1) in Indian Chronic Myeloid Leukemia Patients. DOI:10.22034/APJCP.2017.18.8.2043. *Asian Pac J Cancer Prev*, 18 (8), p. 2043-2048.
80. Larson R.A., Druker B.J., Guilhot F. et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia : a subanalysis of the IRIS study. *Blood*. Volume 111, N° 8, 15 avril 2008, p. 4022-4028.
81. Gschwind H-P., Pfaar U., Waldmeier F. et al. Metabolism and disposition of imatinib mesylate in healthy volunteers. *Drug metabolism and disposition*. Volume 33, N° 10, p. 1503-1512.
82. Janus N., Launay-Vacher V., Deray G., et al. Gestion des thérapies ciblées chez les patients hémodialysés. *Bulletin du cancer*. Volume 99, N° 3, Mars 2012, p.381-388.

Bibliographie

83. Druker B.J., Lydon N.B. Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *The Journal of Clinical Investigation*, janvier 2000. Volume 105, N° 1, p. 3-7.
84. Deninger M., Buchdunger E., Druker B.J. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood*, 1 avril 2005. Volume 105, N° 7, p. 2640-2653.
85. Druker B.J., Tamura S., Buchdunger E. et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nature medicine*. Volume 2, N° 5, Mai 1996, p. 561-566.
86. Béné M.C. Biologie des inhibiteurs de tyrosine kinases. *Correspondances en oncologie-hématologie*. Volume IV, N° 1, Janvier-Février-Mars 2009, p. 20-24.
87. Roskoski R.Jr. Historical overview of protein kinases molecule and their targeted small inhibitors. *Pharmacological Research*, 100 (2015), p. 1-23.
88. Capdeville R., Buchdunger E., Zimmermann J. et al. Glivec (STI571, IMATINIB), a rationally developed targeted therapy anticancer drug. 2002. *Nature Reviews - Drug discovery*. Volume 1, Juillet 2002, p. 493-502.
89. Tsukahara F., Maru Y. Imatinib : Basic Results. *Chemotherapy for Leukemia - Novel Drugs and Treatment*. Editions Springer, 2017, p. 11-32.
90. Manley P.W., Stiefl N., Wartmann M. et al. Structural resemblances and comparisons of the relative pharmacological properties of imatinib and nilotinib. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (18), 2010, p. 6977-6986.
91. Casassus P. L'imatinib (Glivec®) : une révolution dans le Traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC). *Médecine Thérapeutique*. Volume 11, N° 6, Novembre-Décembre 2005, p. 428-436.
92. Bardin cv. *Leucémies chroniques : Traitement de la leucémie myéloïde chronique*. Pharmacie clinique pratique en oncologie. Elsevier Masson, 2016, p. 247-266.
93. Cipla Algérie. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) Imatib 400 Algérie. Mise à jour février 2017.
94. Cipla Algérie. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) Imatib 100 Algérie. Mise à jour février 2016.
95. Sun Pharma Algérie. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) Imalek 100 et 400 Algérie.
96. Sandoz France. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) Imatinib 400 mg. Mise à jour 2019. [Internet]. Consulté le 3 juin 2020.
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60663441&typedoc=R&ref=R0345172.htm>

Bibliographie

97. Sandoz France. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) Imatinib 100 mg. Mise à jour 2019. [Internet]. Consulté le 3 juin 2020.
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=63428039&typedoc=R&ref=R0345173.htm>
98. Novartis France. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) Glivec 50 et 100 mg France. date mise à jour inconnue. [Internet]. Consulté le 2 juin 2020.
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200403147772/anx_147772_fr.pdf
99. GAT-LMC, Société Algérienne d'Hématologie et de Transfusion Sanguine. Prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique en Algérie. Mise à jour des recommandations nationales. 5ème réunion , Workshop, 18 janvier 2018, Hôtel Mercure, Alger.
100. Zerkout S. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez 23 patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase avancée ou résistants / intolérants aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). Revue algérienne d'hématologie N° 13 /14 , Décembre 2017. p.44-51.
101. Sibaud V., Vigarios E. Toxicités orales des thérapies ciblées anticancéreuses. Médecine Buccale Chirurgie Buccale, 2015 ; 21, p. 149-155.
102. Groenland.S.L. et al. Individualized dosing of oral targeted therapies in oncology is crucial in the era of precision medicine. Europ. Journal of Clinical Pharmacology (2019). Volume 75, N°1, p. 1309-1318
103. Şen E., Öner I., Ata O. Imatinib and hypophosphatemia : Case report and review of literature. Journal of Oncological Sciences. Volume 3 (2017), p. 92-95.
104. Djouadi K. Evaluation du traitement par Imatinib des patients suivis pour LMC en Algérie : Etude nationale, multicentrique, exhaustive et rétrospective sur 07 ans (2007 à 2013) : à propos de 1007 cas. Revue Algérienne d'hématologie n°13/14, Décembre 2017. p. 29-36.
105. Druker.B.J. Five-Year Follow-up of Patients Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia, New England journal of Medicine, Decembre 2006, p. 2408. Abstract.
106. Marcolino.M.S. and al. Imatinib treatment duration is related to decreased estimated glomerular filtration rate in chronic myeloid leukemia patients, Annals of Oncology Advance Access, Février 2011 p. 1-7
107. Li W., Wang D., Guo J. et al. COVID-19 in persons with chronic myeloïd Leukaemia. Leukemia (Springer Nature Limited), 2020. [Internet].
<https://doi.org/10.1038/s41375-020-0853-6>

Bibliographie

108. Jovelet.C. Inhibiteurs de tyrosine kinase et grossesse : quels risques pour le foetus ? Bull Cancer 2016, 103, p. 478–483.
109. Faure.S. Thérapies ciblées anticancéreuses 2/2. Actualités Pharmaceutiques. N° 546, Mai 2015 p. 57-61.
110. Michallet M, Sobh M. Modèle de la thérapie ciblée en Onco-Hématologie par les inhibiteurs de tyrosine kinase Michallet 2017 LMC en 2017. Revue Algérienne d’Hématologie, N° 13/14, Décembre 2017, p. 52-59.
111. Nicolini. F.E et Ducastelle.S. Résistances à l’imatinib mésylate au cours de la leucémie myéloïde chronique : mécanismes et prise en charge thérapeutique. Correspondances en Onco-hematologie. Volume II, N° 3, Juillet-Août-Septembre 2007, p. 147-152.
112. Rea D, Cayuela J-M.. Leucémie myéloïde chronique. EMC Hématologie. Volume 9, N°4, Novembre 2014, p. 1-12.
113. Michallet M. Leucémie myéloïde chronique (LMC) en 2012. Oncologie (Springer-Verlag) (2012), 14, p. 559-560.
114. Maynadié M., Le Guyader-Peyrou S, Delafosse M. et al. Leucémie myéloïde chronique. Estimation nationale de l’incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 - Hémopathies malignes. Septembre 2013, p. 68-71. [Internet].
<https://www.santepubliquefrance.fr/docs/estimation-nationale-de-l-incidence-des-cancers-en-france-entre-1980-et-2012.-etude-a-partir-des-registres-des-cancers-du-reseau-francim>
115. Fernandez C., Leblond V. Traitement des leucémies. Pharmacie clinique et thérapeutique. Edition Masson, 3ème édition, 2008, p. 655-670.
116. Djouadi-Lahlou K. Etude épidémiologique nationale de la Leucémie Myéloïde Chronique en Algérie : travail coopératif et multicentrique sur une période de 16 ans. A propos de 1927 cas (1994 - 2009). Revue Algérienne d’Hématologie. N° 3, Septembre 2010, p. 6-10.
117. Djouadi K., Abdennebi A., Harieche F. et al. Approche Epidémiologique de la Leucémie Myéloïde Chronique : Etude Algéro-Tunisienne à propose de 1195 cas sur 05 ans (2010 à 2014). Revue Algérienne d’Hématologie, N° 13/14, Décembre 2017, p. 7-13.
118. Hammadi S. Rencontre sur la leucémie myéloïde chronique. Les examens de biologie moléculaire se font en Algérie depuis avril. Liberté – Quotidien National d’Information. N°6126. Dimanche 14 Octobre 2012, p. 6.
119. ESMO. Leucémie myéloïde chronique - Guide pour les patients. V.2013.1. [Internet].
<https://www.esmo.org/content/download/6600/115001/file/FR-LMC-Guide-pour-les-Patients.pdf>.

Bibliographie

120. Haute Autorité de Santé. Évaluation de l'acte de recherche ou de quantification du gène de fusion *BCR-ABL* par RT-PCR dans le diagnostic et le suivi thérapeutique des leucémies myéloïdes chroniques et des leucémies lymphoblastiques aiguës, Novembre 2017.
121. Bacarani.M. and al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia Recommendations from an expert panel on behalf of the European leukemia net. In Blood, 2006, volume 108, p. 1809-1820.
122. Chomel.J.C. Biologie moléculaire de la leucémie myéloïde chronique : dernières avancées 2017 Biologie LMC dernières avancées. Revue Francophone des Laboratoires, Mai 2017, Volume 33, N°492, p. 33-40
123. Cepheid Innovation. Xpert® BCR-ABL Ultra. Mode d'emploi GeneXpert. GXBCRABL-CE-10. Mode d'emploi Gène Xpert. Mise à jour novembre 2015.
124. Ledoux M-P., Natarajan-Ame S. Leucémie myéloïde chronique : des questions et des réponses. Médecine Thérapeutique, 2013, Volume 9, N°2, p. 128-138.
125. European leukemiaNet. The EUTOS long-term survival (ELTS) score. Mise à jour 26 octobre 2015. [Internet]. Consulté le 16 juin 2020. https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html.
126. Hamladji R-M. Historique et état actuel de la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en Algérie. Revue Algérienne d'Hématologie, N° 13/14, Décembre 2017, p.3-6.
127. Mcligeyo A., Rajab J., Ezzi M. et al. Cytopenia among CML Patients on Imatinib in Kenya : Types, Grades, and Time Course. Hindawi Advances in Hematology. Volume 2020, Article ID 7696204, 5, p. 1-5. [Internet]. <http://downloads.hindawi.com/journals/ah/2020/7696204.pdf>.
128. Bacarani M., Cortes J., Pane P. et al. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. Journal of clinical oncology. Volume 27, N° 35, Décembre 2009, p. 6041-6051.
129. Bacarani M., Deininger M.W., Rosti G. et al. chronic myeloid leukemia : 2013 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloïd leukemia : 2013. Blood. Volume 122, N° 6, 8 août 2013, p. 872-884.
130. Robin J-R.. Avancées récentes et perspectives dans la LMC. Horizons Hémato, Avril / Mai / Juin 2019, Volume 9, Numéro 2, p. 73-74.
131. Fi-LMC. ESSAI THERAPEUTIQUE DE PHASE II EVALUANT LA TOLERANCE ET APPRECIANT L'EFFICACITE D'UNE CHIMIOETHERAPIE ASSOCIANT STI571 ET LA CYTARABINE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE EN PHASE CHRONIQUE. Etude multicentrique de phase II non randomisée avec bénéfice individuel direct. Version finale du 16 mai 2001. [Internet]. <http://proxy.siteo.com.s3.amazonaws.com/www.lmc-cml.org/file/phrcsti571afr02.pdf>.

Bibliographie

132. Roy. Le traitement de première ligne de la LMC-PC Essais et recommandations : imatinib et ITK de deuxième génération. Horizons Hémato, Janvier / Février / Mars 2015, Volume 5, Numéro 1, p. 19-21.
133. INABEX. Logiciel de gestion des produits pharmaceutiques. Pharmacie Principale, CHU Frantz Fanon de Blida. Consulté le 9 mai 2020.
134. Pearce.C.M et Resmini.M . Towards point of care systems for the therapeutic drug monitoring of imatinib. Analytical and Bioanalytical Chemistry (Springer), Mars 2020. [Internet].
<https://doi.org/10.1007/s00216-020-02545-4>
135. Marquet.P. Vingt ans de suivi thérapeutique pharmacologique ! La Lettre du Pharmacologue. Volume 21, N° 1-2, Janvier-Juin 2007, p. 41-44.
136. Widmer.N. and al. Suivi thérapeutique des médicaments (I) Les principes. Rev Med Suisse 2008 ; 4 , p. 1644-1448
137. Marquet P. Suivi thérapeutique pharmacologique : justification et intérêt. Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments. Collection Option Bio, Elsevier, 2004, p-19-31.
138. Garcia-Ferrer M. e al. Utility of Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib, Nilotinib, and Dasatinib in Chronic Myeloid Leukemia : A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Therapeutics. Volume 41, N° 12, 2019, p. 2558-2570.
139. Usman M. et Rasheed H. Clinical Pharmacokinetic Principles and Therapeutic Drug Monitoring 2019, p. 8-19. [Internet].
<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-812735-3.00402-7>
140. Baccarani, Cervantes, Cross et al. EUTOS for CML : A Successful Collaboration. European leukemiaNet. Information letter. N° 6, Février 2010, p. 3-4.
141. European leukemiaNet. European Treatment and Outcome Study for Chronic Myeloid Leukemia Secures Funding for a Further Two Years. 21 octobre 2010.
142. Département Hospitalo-Universitaire de Pharmacologie de Bordeaux. Projets Européens du Département de Pharmacologie.
<http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/fr/projets-europeens.htm#pEUTOS>
143. Awidi A., Ayed A.O., Bsoul N. et al. Relationship of serum imatinib trough level and response in CML patients: Long term follow-up. Leukemia Research. Volume 34, N° 12, Décembre 2010, p. 1573-1575.
144. Sohn K.S., Oh S.J., Kim B.S. et al. Trough plasma imatinib levels are correlated with optimal cytogenetic responses at 6 months after treatment with standard dose of imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. Leukemia & Lymphoma. Volume 52, N°6, Juin 2011, p. 1024-1029.

Bibliographie

145. Mahon F.X. Pharmacologic monitoring and determinants of intracytoplasmic drug levels. *Best Practice & Research Clinical Haematology* (Elsevier). Volume 22 (2009), p. 381–386.
146. Pirro E. et al. A new HPLC-UV Validated Method for Therapeutic Drug Monitoring of Tyrosine Kinase Inhibitors in Leukemic Patients. *Journal of Chromatographic Science*. Volume 49, N° 10, Novembre-Décembre 2011, p. 753-757.
147. Miura M., Takahashi M., Sawada K. Quantitative Determination of Imatinib in Human Plasma with High-Performance Liquid Chromatography and Ultraviolet Detection. *Journal of Chromatographic Science*. Volume 49, N°5, Mai-Juin 2011, p. 412-415.
148. Buclin T., Widmer N., Biollaz J. and al. Who is in charge of assessing therapeutic drug monitoring? The case of imatinib. Volume 12, Janvier 2011. DOI:10.1016/S14702045(10)70258-8.
149. Allard M., Rousseau B., Cardoso E. and al. . Suivi thérapeutique pharmacologique à la 4eme journée de pharmacologie des antitumoraux. *Bull Cancer* 2017, 104, p. 800-806.
150. Roche-Lestienne C., Preudhomme C. Résistance au Glivec : actualités. *Hématologie* Janvier - Février 2007. Volume 13, N° 1, p. 43- 53.
151. Tulliez M., Traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en 2011. *Hématologie : Nouvelles Approches Diagnostiques et Thérapeutiques*. *Revue Francophone des Laboratoires*. Juin 2011, N°433, p. 33-40.
152. Wang Y., Chia Y.L., Nedelman J. et al. A Therapeutic Drug Monitoring Algorithm for Refining the Imatinib Trough Level Obtained at Different Sampling Times. *Therapeutic Drug Monitoring*. Volume 31, N° 5, Octobre 2009, p. 579-584.
153. Bouchet S. and al, From in vitro to in vivo: intracellular determination of imatinib and nilotinib may be related with clinical outcome. *Leukemia* (2013) 27, p. 1757–1759. doi:10.1038/leu.2013.13.
154. Guilhot F., Timothy P. Hughes, Cortes J. and al.. Plasma exposure of imatinib and its correlation with clinical response in the Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity Trial. *Haematologica*, 2012, 97 (5), p. 731-738. doi:10.3324/haematol.2011.045666
155. Arora B., Gota V., Menon H. et al. Therapeutic drug monitoring for imatinib : Current status and Indian experience. *Indian Journal of Medical and paediatric Oncology*. Volume 34, N° 3, Juillet-Septembre 2013, p. 224-228.
156. Lankheet N.A.G., Desai I.M.E., Mulder S.F. and al. Optimizing the dose in cancer patients treated with imatinib, sunitinib and pazopanib. *British Journal of Clinical Pharmacology*. (2017), 83, p. 2195-2204.

Bibliographie

157. Gotta V., Widmer N., Decosterd L. A. et al. Clinical Trial Report. Clinical usefulness of therapeutic concentration monitoring for imatinib dosage individualization: results from a randomized controlled trial. *Cancer Chemother Pharmacol* (2014) 74, p.1307-1319. DOI 10.1007/s00280-014-2599-1
158. Rousselot P., Johnson-Ansah H, Huguet F. et al. Personalized Daily Doses of Imatinib By Therapeutic Drug Monitoring Increase the Rates of Molecular Responses in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. Final Results of the Randomized OPTIM Imatinib Study. *Blood*, 2015. Volume 126, N°23. <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.133.133>
159. Rousselot P , Johnson-Ansah H, Huguet F et al. Personalized Daily Doses of Imatinib by Therapeutic Drug Monitoring (TDM) Increase the Rates of Molecular Responses in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. Final Results of the Randomized OPTIM Imatinib Study. Abstract 133. [Internet]. https://www.primeoncology.org/app/uploads/prime_activities/17681/133-Rousselot-OPTIM.pdf
160. Wallemacq P. Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib. *Rev Bras Hematol Hemoter*. Volume 33, N° 4, 2011, p. 250-258.
161. Awidi A., Salem I.I., Najib N. et al. Determination of imatinib plasma levels in patients with chronic myeloid leukemia by high performance liquid chromatography–ultraviolet detection and liquid chromatography–tandem mass spectrometry : Methods’ comparison. *Leukemia Research*. N° 34, 2010, p. 714-717.
162. Widmer N., Béguin A., Rochat B. et al. Determination of imatinib (Gleevec®) in human plasma by solid-phase extraction–liquid chromatography–ultraviolet absorbance detection. *Journal of Chromatography B*. N° 803, 2004, p. 285-292.
163. Veuthey J. Chromatographie en phase liquide – Introduction. *Techniques de l’ingénieur*. Date de publication : 10 mars 2020. Réf. : P1454 V1.
164. Valpandian T. and al, Development and validation of a simple liquid chromatographic method with ultraviolet detection for the determination of imatinib in biological samples. *Journal of chromatography B* 804 (2004), p. 431-434.
165. Davies A. and al, Simultaneous determination of nilotinib, imatinib and its main metabolite (CGP - 74588) in human plasma by ultra violet high performance liquid chromatography. *Leukemia research* (Elsevier), 34 (2010), p. 702-707.
166. Roth O., Spreux-Varoquaux O., Bouchet S. et al. Imatinib assay by HPLC with photodiode-array UV detection in plasma from patients with chronic myeloid leukemia : Comparison with LC-MS/MS. *Clinica Chimica Acta*. N° 411, 2010, p. 140-146.
167. Woolard G., Chang WL., therapeutic drug monitoring of imatinib by HPLC. Department of chemical pathology, Lab plus Auckland city hospital Auckland New Zeland. Poster

Bibliographie

168. Common Terminology Criteria for Adverse Events V4.0 (CTCAE) 2009. Gradation toxicité. Traduit par la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD).
169. ISO. Norme internationale ISO 15189 Troisième édition 2012-11-0. [ISO 15189:2012(F)]. Laboratoire de biologie médicale - Exigences concernant la qualité et la compétence. 2012.
170. Gruson A. and al, Aide à la validation des méthodes en toxicologie et suivi thérapeutique pharmacologique. Annales de toxicologie analytique. Volume XVII, N° 3, supplément 1, 2005.
171. Chapuzet E. ; Mercier N., Bervoas-Martin S. et al. Méthodes chromatographiques de dosage dans les milieux biologiques : stratégie de validation-Rapport d'une commission SFSTP. STP Pharma Pratiques, 1997. Volume 7, N° 3, p. 169-194.
172. Santé Canada. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) : Validation des methods d'analyse - Texte et méthodologie. ICH thème Q2(R1). Juin 2015.
173. Khabbal Y., Arous I., ElAttari A. et al. La validation analytique concepts généraux et pratique quotidienne. Journal de Biologie Médicale. Volume 2, N° 6 , Juil-Sept 2013, p. 143-147.
174. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Comitee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009. 21 Juillet 2011.
175. Picard S., Titier K., Etienne G. et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard dose imatinib in chronic myeloid leukemia. Blood, 15 avril 2007. Volume 109, N°7, p. 3496-3499.
176. Journal Officiel de la République Algérienne Démocratique et Populaire. Décret exécutif n° 93-140 du 14 juin 1993 portant création, organisation et fonctionnement du Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques. JORADP N° 41 (1993).
177. Journal Officiel de la République Algérienne Démocratique et Populaire. Décret exécutif n°19-190 du 30 Chaoual 1440 correspondant au 3 juillet 2019 fixant les missions, l'organisation et le fonctionnement de l'agence nationale des produits pharmaceutiques. JORADP N° 43 (2019).
178. Journal Officiel de la République Algérienne Démocratique et Populaire. Ordonnance n° 20-02 du 11 Moharram 1442 correspondant au 30 août 2020 modifiant et complétant la loi n°18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé. JORADP N° 50 (2020).

Annexes

Annexe 1

Procédure générale d'enregistrement des médicaments en Algérie

L'enregistrement des spécialités, à base d'imatinib, est calqué sur celui de la majorité des médicaments importés.

Une fiche de soumission est d'abord transmise par le laboratoire demandeur à la Direction Générale de la Pharmacie et des Equipements de Santé du MSPRH (Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière), plus précisément à la Sous-Direction de l'Enregistrement. La demande est soumise à l'approbation de la Commission Nationale de Nomenclature (CNN), commission consultative jouant un rôle clef dans l'octroi des décisions d'enregistrement (DE) ; la décision d'approbation est notifiée au demandeur qui dépose, alors, son dossier d'enregistrement.

Jusqu'au début de 2017, date d'entrée en activité de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP), les dossiers d'enregistrement étaient déposés au niveau du MSPRH. Une version plus détaillée était transmise au Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP). Depuis 2017, c'est l'ANPP qui est chargée de délivrer les décisions d'enregistrement des médicaments.

Les spécialités d'imatinib ont été enregistrées avant cette date, leur enregistrement a donc emprunté le premier circuit. C'est donc ce cheminement qui sera décrit.

Il est à noter que le LNCPP, qui avait été créé en 1993 par le décret exécutif n° 93-140 du 14 juin 1993 portant création, organisation et fonctionnement du Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (176), a officiellement été dissout par l'article 30 du décret exécutif n° 19-190 du 3 juillet 2019 fixant les missions, l'organisation et le fonctionnement de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (177). L'activité du LNCPP a officiellement pris fin à la date du 6 juillet 2020 en tant qu'institution indépendante. Sa structure a été rattachée à l'ANPP dont elle constitue le bras technique.

Le dossier pharmaceutique constitue la base du dossier d'enregistrement des médicaments. Il est aujourd'hui harmonisé à l'échelle internationale sous le format CTD (Common Technical Document ou document technique commun), commun à la plupart des autorités de santé dans le monde. Cinq modules forment le dossier, parmi lesquels le premier, renfermant la partie administrative, n'est pas commun mais propre à chaque pays ou région.

Pour les médicaments génériques comme pour les princeps, le module 2 est présenté sous forme d'un résumé des modules 3, 4 et 5 tandis que le module 3 renferme les données liées à la qualité du produit. La différence entre princeps et génériques réside dans les modules 4 (données pré-cliniques) et 5 (données cliniques). En effet, pour le médicament générique, le module 4 ne peut être appliqué et est constitué de données bibliographiques uniquement tandis que le module 5 englobe les études de bioéquivalence.

Les dossiers des médicaments candidats à l'enregistrement, étaient auparavant déposés au niveau du LNCPP, plus précisément au niveau du département technico-règlementaire, accompagnés d'échantillons des médicaments et des matières premières ainsi que de standards.

En effet, les produits importés sont soumis à des contrôles de conformité qui, jusqu'à juillet 2020, étaient effectués par le LNCPP. En parallèle à l'évaluation technico-réglementaire du dossier et à la validation des articles de conditionnement, les échantillons de médicaments étaient transmis au niveau de département des laboratoires qui, en fonction de la faisabilité technique, les répartissait aux divers services spécialisés concernés, à savoir les services de chimie I (pour les matières premières) et chimie II (pour le produit fini), le service de pharmacotechnie, le service de microbiologie et le service de pharmaco-toxicologie. Le service de bioéquivalence était chargé de l'évaluation des dossiers de bioéquivalence des médicaments génériques importés.

Les services de Chimie I et II étaient en charge du contrôle physico-chimique des matières premières et des produits finis : caractères organoleptiques, identification et dosage du principe actif, uniformité de masse, recherche et dosage des impuretés, ...

Le service de pharmacotechnie s'occupait principalement des contrôles relatifs à la dissolution et à la désintégration. Lorsqu'il s'agissait de médicaments destinés à l'administration per os, l'évaluation de la qualité microbiologique se résumait en un essai de propreté. Le service de pharmaco-toxicologie quant à lui, intervenait le plus souvent pour les formes injectables et les formes locales.

Cependant, les spécialités à base d'imatinib faisant partie des anticancéreux, les analyses n'étaient pas réalisées au niveau du LNCPP mais sur site, une équipe du LNCPP se déplaçant sur le lieu de fabrication.

Une fois les dossiers étudiés et les certificats d'analyses validés, il était alors statué sur la conformité du produit et un certificat de conformité était transmis par le service technico-administratif du LNCPP au MSPRH, le cas échéant.

L'étape suivante dépend du fait qu'une spécialité contenant le principe actif objet de la demande d'enregistrement ait déjà été enregistrée en Algérie ou non, qu'il s'agisse d'un générique ou d'un princeps. Si aucune spécialité contenant le principe actif n'a été enregistrée en Algérie, la demande passe par la commission des experts cliniciens qui évalue le service médical rendu (SMR). Au regard des données d'enregistrement des 5 spécialités à base d'imatinib ayant été enregistrées en Algérie, cela devrait donc être le dossier du Glivec® en comprimé à 100 mg qui a été soumis au comité des experts cliniciens.

L'intervention du comité économique constitue la dernière étape de l'enregistrement. Comme pour le reste des médicaments, les prix de ces spécialités importées, proposés par les demandeurs de DE, ont été validés par la commission des prix - qui siège au niveau du Ministère du Travail et des Affaires Sociales - avant que la DE ne soit émise par le MSPRH. Les certificats de prix sont généralement annexés à la DE et peuvent être revus à la hausse ou à la baisse pendant la durée de validité de la DE.

Il faut noter que ces spécialités contenant de l'imatinib sont exonérées de taxe sur la valeur ajoutée (TVA).

Les changements récemment opérés dans le secteur du médicament, avec la promulgation de l'ordonnance N° 20-02 du 30 Août 2020 modifiant et complétant la loi 18-11 du 02 Juillet 2018 relative à la Santé (178), auront certainement pour conséquence une modification radicale de la procédure d'enregistrement décrite ci-dessus.

Annexe 2

Courrier d'approbation de l'étude par le comité d'éthique du CHU Béni-Messous

CENTRE HOPITALO-UNIVERSITAIRE
CHU BENI MESSOUS


COMITE D'ETHIQUE POUR LES ESSAIS CLINIQUES

<p>Pr M.T. NOURI : Président du Comité d'Ethique Service d'Ophtalmologie Pr. M.S. NEKKAL : chef de service CTS/Hématologie Pr. H. DOUAGUI : Service de Pneumo- Allergologie Dr. Y. HAMDI PACHA : Médecin Généraliste en ophtalmologie Pr R. DJIDJIK : Chef de Service Laboratoire d'Immunologie Pr. N. CHERIF : Chef de service de Pédiatrie Pr. S. AYOUB : Chef de Service Médecine Interne Mme S. MESSAOUDI : directrice Ecole de formation des Sciences Paramédicales Mlle N. CHERDOUH: Association DAOUIA Maitre S. KHENNICHE : Avocat</p>	<p>Béni-Messous le 28-2-2018</p>
--	----------------------------------

AVIS DU COMITE D'ETHIQUE
(Réunion du 28-2-2018)

Le comité d'éthique donne un **avis favorable** au projet de thèse de D.E.S.M du
Dr KARINE REGGABI maitre assistante en Pharmaologie à la faculté de
Médecine de BLIDA /Département de pharmacie /CHU Frantz Fanon de Blida
intitulé : « Etude de strategie diagnostique multicentrique pour la détermination
du seuil d'efficacité de la concentration plasmatique résiduelle d'imatib chez
des patients algériens atteints de Leucemie Myeloide Chronique en phase
chronique »

Pr.M.T. NOURI
PRESIDENT DU COMITE D'ETHIQUE



Centre Hospitalo-Universitaire Béni-Messous
Hôpital Hassan Hassani
Pr. M.T. NOURI
Chef de Service d'Ophtalmologie
Président du Comité d'Ethique

Annexe 3

Formulaire de consentement destiné aux patients

Formulaire de consentement

Je soussigné(e) Mlle, Mme, Mr, _____
déclare accepter, librement, et de façon éclairée, de participer comme sujet à l'étude intitulée :

“ Etude de stratégie diagnostique multicentrique pour la détermination du seuil d'efficacité de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib chez des patients algériens atteints de Leucémie Myéloïde Chronique en phase chronique ”

Effectuée dans le cadre de la réalisation d'une thèse de DESM intitulée :

« Introduction du Suivi Thérapeutique Pharmacologique de l'Imatinib chez des Patients Atteints de Leucémie Myéloïde Chronique dans la Pratique Courante en Algérie »

Promoteur : Département de Pharmacie / Faculté de Médecine de Blida

Investigateur principal : Dr K.REGGABI

But de l'étude et intervention : l'étude va consister à mesurer les concentrations plasmatiques d'imatinib en parallèle au suivi de la réponse au traitement initié par le Médecin prescripteur afin de déterminer principalement le seuil d'efficacité de ce médicament au sein d'un échantillon de patients atteints de leucémie myéloïde chronique issu de la population algérienne.

Cette étude n'est pas interventionnelle. Votre prise en charge ne sera pas modifiée.

Lors des prélèvements sanguins régulièrement effectués dans le cadre du suivi de routine de la réponse au traitement, un tube de sang sera prélevé le réaliser le dosage plasmatique de l'imatinib.

Le but de cette étude est d'aider le prescripteur afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique en introduisant le dosage sanguin du médicament (imatinib) dans le cadre du suivi de cette maladie.

Engagement de l'investigateur : l'investigateur s'engage à mener cette recherche selon les dispositions éthiques et déontologiques et à assurer la confidentialité des informations recueillies.

Confidentialité des informations : toutes les informations concernant les participants resteront anonymes et confidentielles. Seuls les investigateurs auront accès à ces données, strictement dans le cadre de l'étude.

La transmission des informations concernant le participant pour la rédaction du rapport, la présentation du travail ou la publication scientifique sera elle aussi anonyme.

Liberté du participant : le participant peut, à tout moment retirer son consentement pour poursuivre la recherche sans donner de raison et sans que la prise en charge de sa maladie ne soit affectée.

Engagement du participant : Je déclare avoir lu et compris le présent formulaire.

J'accepte, librement, et de façon éclairée, de participer à cette étude, de faire l'objet d'un prélèvement sanguin dans ce cadre, que les données enregistrées me concernant soient conservées dans une base de données et fassent l'objet d'un traitement informatisé par l'investigateur, et de contribuer ainsi à l'avancement des connaissances scientifiques.

Fait à le

Signature
Le participant

Signature
L'investigateur
Nom et prénom :

استمارة موافقة

أنا الممضي (ة) أسفله، الأنسة، السيدة، السيد
أصرح قبولي بكل حرية وطوعية المشاركة بصفة موضوع تجربة في الدراسة المسماة " دراسة استراتيجية
التشخيص المتعددة المراكز لتحديد عتبة فعالية تركيز إيماتينيب (Imatinib) المتبقي في البلازما عند المرضى
الجزائريين المصابين بسرطان الدم النخاعي المزمن في المرحلة المزمنة"

التي ستتم في إطار إنجاز مذكرة دكتوراه في العلوم الطبية تحت عنوان
"إدخال المتابعة الدوائية العلاجية لإيماتينيب لدى المرضى المصابين بسرطان الدم النخاعي المزمن في الممارسة
الجارية في الجزائر"

المشرف: قسم الصيدلة / كلية الطب، البليلة

المحقق الرئيسي: الدكتور ك. رقابي

هدف الدراسة والتدخل: ستكمن الدراسة في قياس التركيزات البلازمية للإيماتينيب تماشياً مع متابعة التجاوب عند
العلاج الموصوف من قبل الطبيب المعالج لأجل تحديد عتبة فعالية هذا الدواء لدى عينة من المرضى المصابين
بسرطان الدم النخاعي المزمن من المجتمع الجزائري.
هذه الدراسة ليست تدخلية وبذلك لن تمس ولن تؤثر على متابعتكم الطبية المعتادة التي تخضعون لها.
خلال أخذ عينات الدم التي تتم بصفة دورية في إطار المتابعة الروتينية للتجاوب مع العلاج سيتم أخذ أنبوب دم لتحقيق
الجرعة البلازمية للإيماتينيب.
إن هدف هذه الدراسة هو مساعدة الطبيب الواصف لتحسين التكفل بالمرضى المصابين بسرطان الدم النخاعي المزمن
من خلال إدخال الجرعة الدموية للدواء (إيماتينيب) في إطار متابعة هذا المرض.

التزام المحقق: يلتزم المحقق بالقيام بهذا البحث حسب القواعد والقيم الأخلاقية وضمن سرية المعلومات المجمعة.

سرية المعلومات: كل المعلومات التي تتعلق بالمشاركين تبقى سرية. فلن يتمكن من الوصول إلى هذه المعلومات إلا
المحققون في إطار الدراسة فحسب.

حرية المشاركة: يمكن للمشاركة في أي وقت سحب موافقته لمتابعة البحث دون تقديم أي سبب ودون أن يتضرر التكفل
بمرضه.

التزام المشاركة: أصرح أنني قرأت الاستمارة الحالية.

أوافق طواعيتي وأقبل بكل حرية المشاركة في هذه الدراسة وأكون موضوع أخذ عينة دموية في هذا الصدد، وأن
المعلومات المسجلة والتي تخصني يحتفظ بها في قاعدة بيانات وتكون موضوع دراسة عن طريق الحاسوب من قبل
المحقق وأساهم بذلك في تقدم المعارف العلمية.

حرر بـ في

إمضاء المحقق
اللقب والاسم:

الإمضاء
المشارك

Annexe 4
Questionnaire

Questionnaire

Etude de stratégie diagnostique multicentrique pour la détermination du seuil d'efficacité de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib chez des patients algériens atteints de Leucémie Myéloïde Chronique en phase chronique

**Coordinatrice et principale investigatrice : Dr Karine REGGABI
Maître-Assistante en Pharmacologie
Département de Pharmacie de Blida / CHU Frantz Fanon de Blida**

Questionnaire**« Etude de stratégie diagnostique multicentrique pour la détermination du seuil d'efficacité de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib chez des patients algériens atteints de Leucémie Myéloïde Chronique en phase chronique »**

Date consultation (1) : / / Date consultation (4) : / /
 Date consultation (2) : / / Date consultation (5) : / /
 Date consultation (3) : / / Date consultation (6) : / /

Section 1 : Données générales

Nom et prénom de l'investigateur :
 Etablissement hospitalier : Code :
 Numéro du patient :
 Numéro de l'échantillon : (1) (2) (3)
 (4) (5) (6)
 Date d'inclusion du sujet : / /

Section 2 : Identification du patient

Nom : Prénom(s) :
 Date de naissance : / / Sexe : Masculin Féminin
 Poids : kg Taille : cm
 Adresse (wilaya de résidence) :
 Coordonnées téléphoniques :
 Niveau d'instruction :
 Le patient a-t-il déjà été prélevé dans le cadre de cette étude ? Oui Non

Section 3 : Critères d'éligibilité

- ✓ Population d'étude :
 Patients atteints de Leucémie Myéloïde Chronique sous imatinib - cas : prévalents et incidents
- ✓ Critères d'inclusion :
- Age \geq 18 ans : Oui Non
 - Ethnie algérienne : Oui Non
 - Chromosome Philadelphie + : Oui Non
 - Début de l'imatinib < 12 mois : Oui Non
 - Phase de la maladie : Chronique Accélérée Blastique
- ✓ Critères de non inclusion :
- Autre traitement de fond de la LMC que l'imatinib en cours : Oui Non
 - Maladie ancienne ayant évolué vers la phase accélérée ou blastique : Oui Non
- ✓ Critères de sortie de l'étude :
- Sortie d'étude : Oui Non Si oui, préciser date : / /
 - Préciser cause : Evolution de la pathologie vers la phase accélérée ou vers la phase blastique.
 - Intolérance majeure à l'imatinib.
 - Arrêt définitif de l'imatinib et/ou introduction d'un autre traitement de fond.
 - Décès du patient

Section 4 : Questions liées à l'étude

1. Diagnostic :

- Date du diagnostic de la LMC :/...../..... - Laps de temps écoulé à l'inclusion : mois
- Critères de diagnostic :
 - ✓ Splénomégalie : Oui Non
 - ✓ Hémogramme : Oui Non
 - ✓ Myélogramme : Oui Non
 - ✓ Diagnostic cytogénétique : Oui Non
 - Si oui : Caryotype FISH
 - Chromosome Ph+ : Oui Non
 - Autres anomalies : Oui Non
 - Translocation Bcr-Abl : Oui Non
 - ✓ Diagnostic moléculaire : Oui Non - Si oui, évaluée par : RT-PCR RTQ-PCR
 - Type de transcrit : b2a2 b3a2 Autre. Préciser :
- Mise en évidence d'autres anomalies chromosomiques : Oui Non
 - Si oui, type d'anomalie : - Date : .../.../.....
 - Date : .../.../.....
- Recherche de mutations : Oui Non
 - Si oui, préciser type : - Date : .../.../.....
 - Date : .../.../.....
- Scores pronostics :
 - SOKAL : Risque : Faible Intermédiaire Elevé
 - EUTOS : Risque : Faible Elevé
 - Hasford : Risque : Faible Intermédiaire Elevé
 - ELTS : Risque : Faible Intermédiaire Elevé
- Pathologies associées : -
-
-

2. Traitement :

- Traitement par imatinib : Oui Non - Nom commercial :
- Date de début du traitement :/...../..... - Laps de temps écoulé : mois.
- Posologie initiale : Dose : mg - Fréquence :x / jour.
- Modification de posologie : Oui Non
- Posologie actuelle : Dose : mg - Fréquence :x / jour.
- Date de changement de posologie :/...../.....
- Laps de temps écoulé : mois
- Observance selon le patient : Oui Non Préciser fréquence d'oubli : x / mois
- Observance selon l'investigateur : Oui Non
- Autre traitement utilisé : Oui Non
- Si oui, Molécule (s) : - - Période :
- - Période :

3. Suivi de la réponse au traitement :

- **Réponse hématologique (RH) :**
 - RHC (complète) obtenue : Oui Non
 - ✓ Absence de splénomégalie : Oui Non
 - ✓ Absence de myélémie : Oui Non
 - ✓ Leucocytes < 10 G/l : Oui Non
 - ✓ Plaquettes < 450 G/l : Oui Non
 - ✓ Basophiles < 5 % : Oui Non
 - Date d'obtention de la RHC : / /
 - Laps de temps écoulé entre début du traitement par imatinib et RHC : mois
 - Réponse optimale (3 mois) : Oui Non
 - RHC maintenue : Oui Non - Date de perte de la RHC :/...../.....

Annexes

- o **Réponse cytogénétique (RCy)** : Evaluée par : Caryotype FISH

Cocher les cases correspondantes du tableau et préciser le pourcentage de cellules Ph+ :

Moment (Laps de temps écoulé / début imatinib)	Date	RCyM (Majeure)		RCym (mineure)	RCy minime	Aucune RCy
		RCyC (complète)	RCyP (partielle)			
		Ph+ : 0 %	Ph+ : 1 - 35 %	Ph+ : 36-65 %	Ph+ : 66-95 %	Ph+ : > 95 %
3 mois	.../.../.....					
6 mois	.../.../.....					
9 mois	.../.../.....					
12 mois	.../.../.....					
Autre :	.../.../.....					
.....	.../.../.....					
.....	.../.../.....					
.....	.../.../.....					

Date d'obtention de la RCyC :/...../..... - Réponse optimale : Oui Non

Laps de temps écoulé entre début du traitement / imatinib et RCyC : mois

- o **Réponse moléculaire (MR)** : Cocher les cases correspondantes et préciser le pourcentage de transcrits BCR-ABL

Moment (Laps de temps écoulé / début imatinib)	Date	MR ¹	MR ²	RMM (Majeure)	Undetectable molecular leukemia		
				MR ³	MR ⁴	MR ^{4,5}	MR ⁵
		↓ 1 log : 10 %	↓ 2 log : 1 %	↓ 3 log : 0,1 %	↓ 4 log : 0,01 %	↓ 4,5 log : 0,0032 %	↓ 5 log : 0,001 %
3 mois	.../.../.....						
6 mois	.../.../.....						
9 mois	.../.../.....						
12 mois	.../.../.....						
Autre :	.../.../.....						
.....	.../.../.....						
.....	.../.../.....						
.....	.../.../.....						

Date d'obtention de la RMM :/...../..... - Réponse optimale : Oui Non

Laps de temps écoulé entre début du traitement / imatinib et RMM : mois

- o **Type de réponse obtenue selon les critères ELN 2013** : Cocher les cases correspondantes

Moment (/début imatinib)	Réponse optimale 😊		Warning (alerte) 😟		Echec 😞	
	Réponse moléculaire	Réponse cytogénétique	Réponse moléculaire	Réponse cytogénétique	Réponse moléculaire	Réponse cytogénétique
Baseline	NA		Haut risque ou CCA/Ph+ (+++) (Anomalies chromosomiques clonales majeures sur cellules Ph+) <input type="checkbox"/>		NA	
3 mois	≥ MR ¹ et/ou <input type="checkbox"/>	RCyM (Ph+ ≤ 35 %) <input type="checkbox"/>	< MR ¹ et/ou <input type="checkbox"/>	RCy minime à mineure (36% ≤ Ph+ ≤ 95 %) <input type="checkbox"/>	/	Aucune RCy (Ph+ > 95 %) <input type="checkbox"/>
6 mois	> MR ² et/ou <input type="checkbox"/>	RCyC (Ph+ 0 %) <input type="checkbox"/>	MR ² à MR ¹ et/ou <input type="checkbox"/>	RCyP (1% ≤ Ph+ ≤ 35%) <input type="checkbox"/>	< MR ¹ et/ou <input type="checkbox"/>	< RCyP (Ph+ > 35%) <input type="checkbox"/>
12 mois	≥ MR ³ - ≥ RMM <input type="checkbox"/>	/	MR ³ à MR ² <input type="checkbox"/>	/	< MR ² et/ou <input type="checkbox"/>	< RCyC (Ph+ > 0 %) <input type="checkbox"/>
Après 12 mois	≥ MR ³ - ≥ RMM <input type="checkbox"/>	/	CCA / Ph - (Anomalies chromosomiques clonales sur cellules Ph-) <input type="checkbox"/>		Perte de RHC <input type="checkbox"/> et/ou Perte de RCyC <input type="checkbox"/> et/ou Perte de RMM <input type="checkbox"/> et/ou Mutations <input type="checkbox"/> et/ou CCA/Ph+ (Anomalies chromosomiques clonales sur cellules Ph+) <input type="checkbox"/>	
Date	/					
...../...../.....						

Annexes

4. Effets indésirables observés : compléter le tableau et indiquer le grade

- 0 Absent
 1 Léger (ne nécessitant pas de traitement ; asymptomatique ou symptômes légers ; basé uniquement sur des observations cliniques ou biologiques ; activité quotidienne non affectée)
 2 Modéré (nécessitant un traitement minimal, local ou non invasif ; généralement traitement médical ambulatoire sans interruption du traitement ; interfère avec les activités instrumentales de la vie quotidienne).
 3 Sévère (nécessitant une hospitalisation mais ne mettant pas en jeu le pronostic vital dans l'immédiat ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne)
 4 Très sévère - Mettant en jeu le pronostic vital (nécessitant une prise en charge en urgence).

Effet indésirable	Moment					
	1 mois	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois	Autre moment, préciser date
Anémie	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 Date :/...../.....
Neutropénie	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 Date :/...../.....
Thrombocytopénie	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 Date :/...../.....
Nausées	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 Date :/...../.....
Vomissements	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 Date :/...../.....
Diarrhées	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 Date :/...../.....
Douleurs abdominales	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 Date :/...../.....
Edèmes/Rétention Hydr.	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 Date :/...../.....
Myalgies	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 Date :/...../.....
Crampes musculaires	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 Date :/...../.....
Arthralgies	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 Date :/...../.....
Céphalées	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 Date :/...../.....
Etat fébrile	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 Date :/...../.....
Fatigue	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 Date :/...../.....
Dermatite / Rash cutané	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 Date :/...../.....
Réactions lichénoïdes	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 Date :/...../.....
Dyschromies	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 Date :/...../.....
Disgueusies	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 Date :/...../.....
Anorexie	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 Date :/...../.....
Prise de poids	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 Date :/...../.....
↑ Enz. Hépatiques :	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 Date :/...../.....
- ASAT (valeur)
- ALAT (valeur)
- GGT (valeur)
Autre. Préciser :	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 Date :/...../.....

Annexer au tableau les résultats des bilans hématologique et biochimique lorsque c'est possible.

Commentaires / Remarques :

4 sur 5

Nom et Prénom(s) du patient : Numéro du patient :

5. Détermination des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib : Compléter le tableau

- Heure habituelle de prise d'imatinib : 1 prise / jour : 2 prises / jour : et
 (Préciser si changement d'heure de prise entre les prélèvements)
 - Le traitement a-t-il été interrompu dans les 5 derniers jours ? Oui Non Si oui, Préciser :
 - Le patient a-t-il consommé de la Clozapine (LEPONEX®) dans les 6 jours précédant le prélèvement ? Oui Non. Si oui, préciser date en remarque.

Moment (Laps de temps écoulé / début imatinib)	Echantillon / Prélèvement			Posologie d'imatinib	Dernière prise d'imatinib			Dx = H2 - H1 (valeur + ou -) **	Concentration plasmatique d'imatinib (Cp) (ng/ml)	Remarques
	N°	Date	Heure (H2) *		Date	Heure (H1) = heure de la prise suivante	Dose (mg)			
1 mois	/...../.....	mgx/j/...../.....					
3 mois	/...../.....	mgx/j/...../.....					
6 mois	/...../.....	mgx/j/...../.....					
9 mois	/...../.....	mgx/j/...../.....					
12 mois	/...../.....	mgx/j/...../.....					
Autre :	/...../.....	mgx/j/...../.....					
	/...../.....	mgx/j/...../.....					
	/...../.....	mgx/j/...../.....					

* Le prélèvement doit être effectué avant la prise d'imatinib. Idéalement à l'heure prévue de la prise suivante (24h ou 12h après prise selon fréquence d'administration, 1 ou 2 prises/j). A défaut, il doit s'en rapprocher au maximum (H2 = H1 ± 3 h ; au plus H2 = H1 ± 6 h) tout en étant réalisé, dans tous les cas, avant la prise d'imatinib.

** |Δt| doit être < 6 h ** Si : - 3 h < Δt < + 3 h → Garder les Cp telles quelles ** Si : - 6 h ≤ Δt ≤ - 3 h ou + 3 h ≤ Δt ≤ + 6 h → Corriger les valeurs des Cp.

Préciser la date des dernières nouvelles : / /

Commentaires éventuels :

.....

5 sur 5

Annexe 5

Certificats de qualité de l'imatinib et de la clozapine

Page 1/2



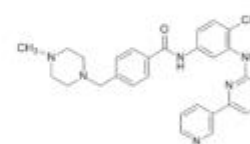
Distributed by :





Imatinib

Product code: I177P100
Batch # I177A190104
Expiration date: January 4th 2022
Recommended Storage: 4°C±4°C in the dark
Weight/Vol: 100mg
Operator: MS

Reference Material



	Name	Purity %	CAS	Raw Material	Quantity*
1	Imatinib	99.3 ±1%	152459-95-5	205728	101.05mg ±0.2mg

<p>Chemistry data</p> <p>Name : Imatinib Formula: C₂₉H₃₁N₇O Molecular Weight: 493.62 gmol⁻¹ State: Powder Color: White Melting Point: 209°C Boiling Point: NA Density: NA</p> <p>EINECS: NA</p>	<p>Analysis</p> <p>NMR ¹H: HPLC-DAD: GC-FID:</p> <p>Safety Data :</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  Xn: Harmful </div> <div style="text-align: center;">  Xi: Irritating </div> </div> <p>Hazard statements: H315-H319-H361fd Precautionary statements: P201-P264-P280-P302+P352+P338+P337+P313-P308+P313</p>
--	--

<p>A2S is a brand of Analytical Standard Solutions company distributed by</p>	<p>Edition Date January 4th 2019</p> <p>Certificate Number 1547209211</p>	<p>Signature Miss VIGIER Q.C. Manager</p> 
<p>A2S - Analytical Standard Solutions 284, rue Blaise Pascal 33127 Saint Jean d'Ilac FRANCE T: +33(0)9.66.95.05.49 F: +33(0)5.57.80.05.49 www.a-2-s.com</p>		

This product is for routine laboratory analysis and research purposes ONLY. Not for human consumption.

* For all details of uncertainty see below



A2S is certified to ISO 9001: 2008 for all its activities on August 20th, 2012 ref N°2012/51356.1.

GENERAL & QUALITY INFORMATION

- 1- **General Information:** Analytical Standard Solutions – A2S is a producer of Reference Materials in neat, pure in solution and mixture forms. A2S is located in France, 284, rue Blaise Pascal 33127 SAINT JEAN D'ILLAC.
- 2- **Quality Standards and Documentation:**

A2S is certified ISO 9001: 2008 Quality Management System – Requirements AFNOR Certification Number N°2012/51356.2.



- 3- **Intended Use:** The product covered by this certificate is designed for calibration or for use in quality control procedures for the specified chemical compound listed on the first page. This product can be used for quantification and/or identification. This product can also be used as a reference material to validate analytical procedures, subject to the conditions under Section 11. For neat products quantities sold are integrate in a range between the quantity request and 5% more. If dilution is required, use only Class A glassware and diluents compatible with all certified analytes in this preparation. All solutions should be thoroughly mixed prior to use. Concentration is corrected for chromatographic purity, residual water, residual solvent and residual inorganics. No adjustment required before use.
- 4- **Raw Materials:** Reference standards are prepared from the highest quality starting materials with defined purities. All analytes and solvents are obtained from pre-qualified vendors and then analyzed or evaluated prior to use.
- 5- **Manufacturing:** All the weighing and volumetric equipment is controlled and calibrated either by internal procedure or by ISO/IEC 17025 accredited calibration laboratory.

Equipment	Frequency	Quality Norms
Weight	Annually (ISO 17025 Lab)	OIML R76-1
Balances	Annually (ISO 17025 Lab) & daily (internal procedure)	NF EN 45501
Micropipettes	Annually (ISO 17025 Lab) & monthly (internal procedure)	NF EN ISO 8655

- 6- **Homogeneity Assessment:** Homogeneity of the finished product is assessed by analyzing sample batches or by other method consistent with the intended use of the product and by procedures that comply with the appropriate Quality System requirements, and ISO Guide 35 §7.
- 7- **Stability Assessment:** The manufacturer guarantees the stability of this solution through the expiration date stated on the label, when handled and store according to the conditions stated on the label. To ensure a uniform solution, mix the contents of the sealed container thoroughly prior to use. Care should be taken not to contaminate the contents of the original container.
- 8- **Analytical Quality Control:** All products sold are tested by validated analytical methods specified in the manufacturer's quality system. Spectrums and/or chromatograms are supplied in the way to assure the quality (identification, purity, concentration) of the MR.
- 9- **Uncertainty Statistics and Confidence Limits:** Uncertainty of the concentration is expressed as an expanded uncertainty in accordance with ISO Guide 34 at the approximate 95% confidence interval using a coverage factor of k=2 and has been calculated by statistical analysis of our production system and incorporates uncertainty of the mass balance, purity factor, material density, balance, micropipettes volume uncertainty.
- 10- **Warranties:** The manufacturer warrants that its products shall conform to the description of such products as provided in its catalog or on the specific product label. This warranty is exclusive, and the manufacturer makes no other warranty, express or implied, including any implied warranty of merchantability of fitness for any particular purpose.
- 11- **Legal Notice and Limit of Liability:** This product is for routine laboratory analysis and research purposes only. Due to the hazardous nature, only trained personnel should handle this product. The company's liability will be limited to the replacement of the product or refund of purchase price. Notice of claims must be made within thirty (30) days from the date of delivery.



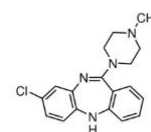
Distributed by :





Clozapine

Reference Material

Product code: C088P025
Batch # C088A190104
Expiration date: January 4th 2022
Recommended Storage: 4°C±4°C in the dark
Weight/Vol: 25mg
Operator: MS



	Name	Purity %	CAS	Raw Material	Quantity*
1	Clozapine	99.9 ±1%	5786-21-0	205722	25.53mg ±0.2mg

Chemistry data Name : Clozapine Formula: C ₁₈ H ₁₉ ClN ₄ Molecular Weight: 326.82 gmol ⁻¹ State: Solid Color: Yellow Melting Point: 183-184 °C Boiling Point: NA Density: NA EINECS: 227-313-7	Analysis NMR ¹ H: ✓ HPLC-DAD: ✓ GC-FID: ✓ Safety Data :  T:Toxic  Xn:Harmful Hazard statements: H301-H341-H361 Precautionary statements: P281-P301+P310
---	---

A2S is a brand of Analytical Standard Solutions company distributed by A2S - Analytical Standard Solutions 284, rue Blaise Pascal 33127 Saint Jean d'Ilhac FRANCE T: +33(0)9.66.95.05.49 F: +33(0)5.57.80.05.49 www.a-2-s.com	Edition Date January 4th 2019 Certificate Number 1547130415	Signature Miss VIGIER Q.C. Manager 
--	--	--

This product is for routine laboratory analysis and research purposes ONLY. Not for human consumption.

* For all details of uncertainty see below



A2S is certified to ISO 9001: 2008 for all its activities on August 20th, 2012 ref N°2012/51356.1.

GENERAL & QUALITY INFORMATION

1- **General Information:** Analytical Standard Solutions – A2S is a producer of Reference Materials in neat, pure in solution and mixture forms. A2S is located in France, 284, rue Blaise Pascal 33127 SAINT JEAN D'ILLAC.

2- **Quality Standards and Documentation:**

A2S is certified ISO 9001: 2008 Quality Management System – Requirements AFNOR Certification Number N°2012/51356.2.



3- **Intended Use:** The product covered by this certificate is designed for calibration or for use in quality control procedures for the specified chemical compound listed on the first page. This product can be used for quantification and/or identification. This product can also be used as a reference material to validate analytical procedures, subject to the conditions under Section 11. For neat products quantities sold are integrate in a range between the quantity request and 5% more. If dilution is required, use only Class A glassware and diluents compatible with all certified analytes in this preparation. All solutions should be thoroughly mixed prior to use. Concentration is corrected for chromatographic purity, residual water, residual solvent and residual inorganics. No adjustment required before use.

4- **Raw Materials:** Reference standards are prepared from the highest quality starting materials with defined purities. All analytes and solvents are obtained from pre-qualified vendors and then analyzed or evaluated prior to use.

5- **Manufacturing:** All the weighing and volumetric equipment is controlled and calibrated either by internal procedure or by ISO/IEC 17025 accredited calibration laboratory.

Equipment	Frequency	Quality Norms
Weight	Annually (ISO 17025 Lab)	OIML R76-1
Balances	Annually (ISO 17025 Lab) & daily (internal procedure)	NF EN 45501
Micropipettes	Annually (ISO 17025 Lab) & monthly (internal procedure)	NF EN ISO 8655

6- **Homogeneity Assessment:** Homogeneity of the finished product is assessed by analyzing sample batches or by other method consistent with the intended use of the product and by procedures that comply with the appropriate Quality System requirements, and ISO Guide 35 §7.

7- **Stability Assessment:** The manufacturer guarantees the stability of this solution through the expiration date stated on the label, when handled and store according to the conditions stated on the label. To ensure a uniform solution, mix the contents of the sealed container thoroughly prior to use. Care should be taken not to contaminate the contents of the original container.

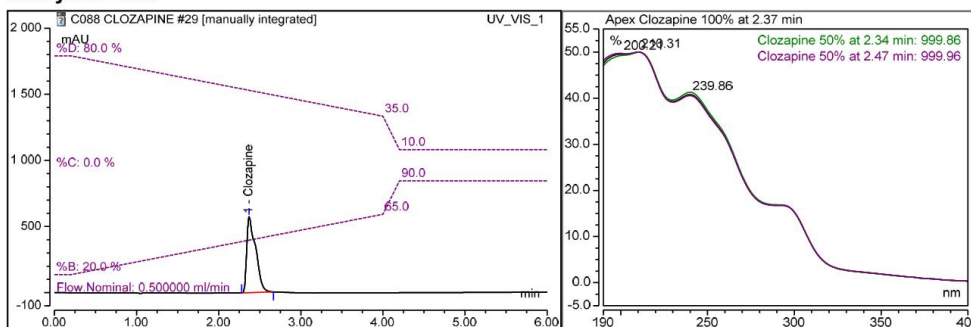
8- **Analytical Quality Control:** All products sold are tested by validated analytical methods specified in the manufacturer's quality system. Spectrums and/or chromatograms are supplied in the way to assure the quality (identification, purity, concentration) of the MR.

9- **Uncertainty Statistics and Confidence Limits:** Uncertainty of the concentration is expressed as an expanded uncertainty in accordance with ISO Guide 34 at the approximate 95% confidence interval using a coverage factor of k=2 and has been calculated by statistical analysis of our production system and incorporates uncertainty of the mass balance, purity factor, material density, balance, micropipettes volume uncertainty.

10- **Warranties:** The manufacturer warrants that its products shall conform to the description of such products as provided in its catalog or on the specific product label. This warranty is exclusive, and the manufacturer makes no other warranty, express or implied, including any implied warranty of merchantability of fitness for any particular purpose.

11- **Legal Notice and Limit of Liability:** **This product is for routine laboratory analysis and research purposes only.** Due to the hazardous nature, only trained personnel should handle this product. The company's liability will be limited to the replacement of the product or refund of purchase price. Notice of claims must be made within thirty (30) days from the date of delivery.

Analytical data



Chromatographic information:

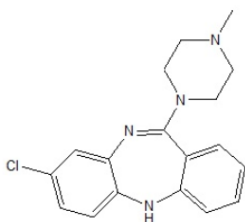
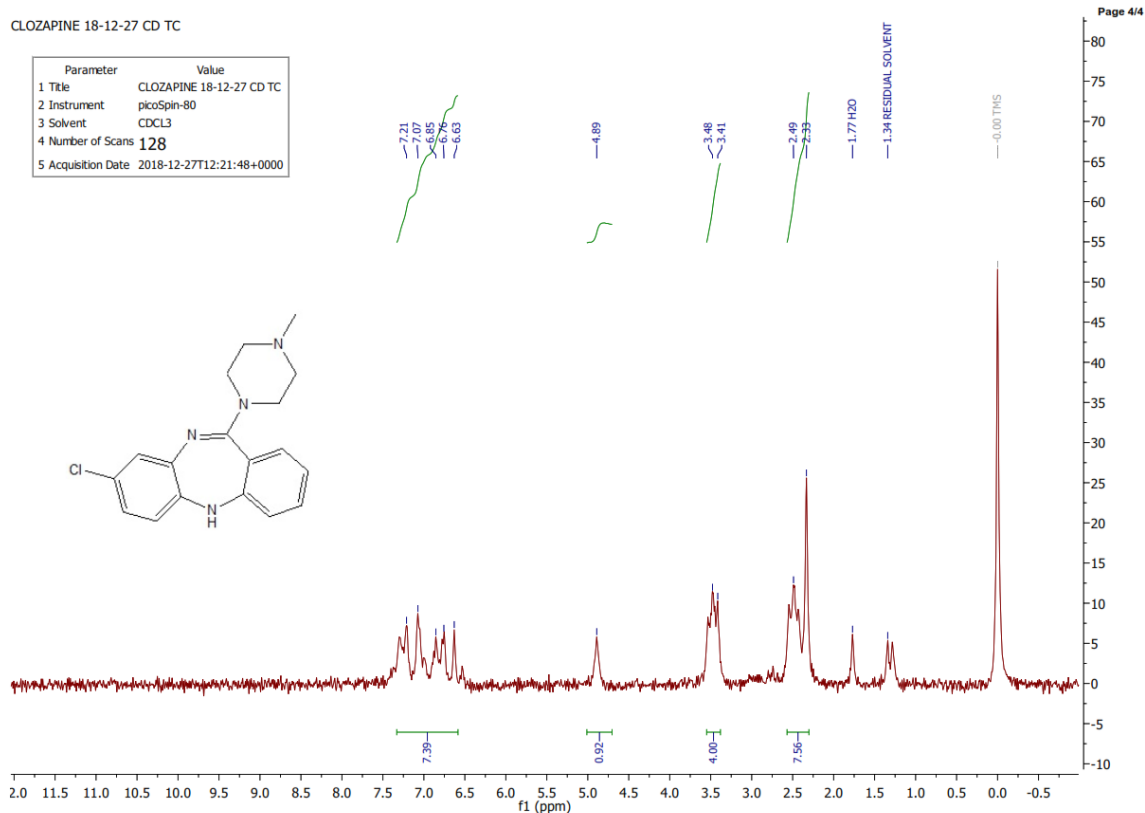
HPLC-DAD: ThermoFisher Scientific Ultimate 3000, DAD
 Column: Acclaim Polar Advantage 150*2.1
 Gradient ramp: H2O+5Mm H3PO4/ACN 20 to 90% ACN in 12min
 Flow: 0.5ml/min

Sequence:C088 CLOZAPINE
 5/12/2018 11:26 AM

Chromeleon (c) Dionex 1996-2006
 Version 7.2.4.8179

CLOZAPINE 18-12-27 CD TC

Parameter	Value
1 Title	CLOZAPINE 18-12-27 CD TC
2 Instrument	picoSpin-80
3 Solvent	CDCL3
4 Number of Scans	128
5 Acquisition Date	2018-12-27T12:21:48+0000



Annexe 6

Liste des molécules utilisées pour l'étude de sélectivité-spécificité

	Molécules / Patients		
Principes actifs utilisés pour surcharger le blanc matrice	Paracétamol		
	tramadol Tramadol Codéine Pholcodine Lamotrigine Lévétiracétam Sotalol		
Principes actifs composant les médicaments administrés aux patients	Patient 1	Patient 2	Patient 3
	Paracétamol Azithromycine	Acide acétylsalicylique Citicoline	Lévodopa Trihexyphénidyle Candésartan
	Patient 4	Patient 5	Patient 6
	Metformine Allopurinol Fexofénadine Atorvastatine	Ciprofloxacine Lévétiracétam Valproate de sodium Paracétamol	Imipénem Cilastatine Dexaméthasone Extrait de lierre
	Patient 7	Patient 8	Patient 9
	Lévothyroxine Amlodipine Acide acétylsalicylique Atorvastatine Diltiazem Oméprazole Lévodopa Trihexyphénidyle Lanzoprazole Céfalexine Dompéridone	Oméprazole Ibuprofène Clomipramine Diclofénac Baclofène Bromazépam Hydroxyzine Paracétamol	Paracétamol Céfotaxime Gentamicine Métronidazole Valproate de sodium Ranitidine Vigabatrine

Annexe 7

Résultats de la validation analytique

7.1. Etude de linéarité

Données brutes

	Point de gamme	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	G ₅	
	J1	Concentration théorique d'imatinib	(ng/ml)	200	500	1000	2000
(mg/l)			0,2	0,5	1	2	4
Surface Imatinib (IM)		18763	53330	108804	245636	501998	
Surface Clozapine (EI)		411031	428366	441059	459838	482335	
Rapport des surfaces (IM/EI)		0,046	0,124	0,247	0,534	1,041	
Concentration calculée d'imatinib (ng/ml)		200	499	963	2056	3980	

	Point de gamme	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	G ₅	
	J2	Concentration théorique d'imatinib	(ng/ml)	200	500	1000	2000
(mg/l)			0,2	0,5	1	2	4
Surface Imatinib (IM)		15720	42543	108827	236440	467562	
Surface Clozapine (EI)		379540	381444	411283	410080	429920	
Rapport des surfaces (IM/EI)		0,041	0,112	0,265	0,577	1,088	
Concentration calculée d'imatinib (ng/ml)		194	446	995	2116	3951	

	Point de gamme	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	G ₅	
	J3	Concentration théorique d'imatinib	(ng/ml)	200	500	1000	2000
(mg/l)			0,2	0,5	1	2	4
Surface Imatinib (IM)		16580	51272	105724	232988	479332	
Surface Clozapine (EI)		430729	439117	402635	425694	442634	
Rapport des surfaces (IM/EI)		0,038	0,117	0,263	0,547	1,083	
Concentration calculée d'imatinib (ng/ml)		194	478	1007	2039	3982	

Calculs par la méthode classique [signal = f°(concentration introduite)]

Point de gamme	Concentration théorique (mg/l)	J1		J2		J3	
		Signal (rapport des surfaces)	Concentration calculée (mg/l)	Signal (rapport des surfaces)	Concentration calculée (mg/l)	Signal (rapport des surfaces)	Concentration calculée (mg/l)
G ₁	0,2	0,046	0,200	0,041	0,194	0,038	0,194
G ₂	0,5	0,124	0,499	0,112	0,446	0,117	0,478
G ₃	1	0,247	0,963	0,265	0,995	0,263	1,007
G ₄	2	0,534	2,056	0,577	2,116	0,547	2,039
G ₅	4	1,041	3,980	1,088	3,951	1,083	3,982
Equation de la droite		y = 0,2632 x - 0,0069		y = 0,2784 x - 0,0125		y = 0,2758 x - 0,0151	
Pente a		0,2632		0,2784		0,2758	
Ordonnée à l'origine (b)		-0,0069		-0,0125		-0,0151	
R²		0,9995		0,9980		0,9986	
r		0,9997		0,9990		0,9993	
Equation courbe moyenne		y = 0,2725 x - 0,0115					
Moyenne de a		0,2725					
Moyenne de b		-0,0115					
σ a		0,0081					
σ b		0,0042					
R² courbe moyenne		0,9993					
r courbe moyenne		0,9997					
Comparaisons et tests statistiques							
Test		Valeur obtenue		Condition de validité		Résultat	
Homogénéité des variances (Cochran)		C _{exp} =	0,52	< C _{table} (5% , 3, 10) = 0,68		Valide	
Validité des ajustements (Fisher)		F _{exp} =	1,92	< F _{table} (5% , 3, 10) = 4,83		Valide	
Existence d'une pente significative (Fisher)		F _{exp} =	6738	>> F _{table} (5% , 3, 10) = 4,83		Valide	
Comparaison de l'ordonnée à l'origine avec 0 (Student)		t _{exp} =	1,67	< t _{table} (5%, 13) = 2,16		Valide	
r		0,9990		> 0,9959		Valide	

Calculs selon la méthode SFSTP [concentration calculée = f°(concentration introduite)]

		Concentration calculée (mg/l)		
		J1	J2	J3
Concentration théorique (mg/l)	0,2	0,200	0,194	0,194
	0,5	0,499	0,446	0,478
	1	0,963	0,995	1,007
	2	2,056	2,116	2,039
	4	3,980	3,951	3,982
Pente a		0,9997	1	1,0001
m_a	0,9999			
S^2_a	4,33333E-08			
σ_a	0,0002			
n	3			
Erreur type de m_a	0,00012			
$t_{0,05,2}$	2,92			
Limite inférieure IC	0,9996			
Limite supérieure IC	1,0003			
Limite inférieure IC (%)	99,97	> 85	Valide	
Limite supérieure IC (%)	100,04	< 115	Valide	

7.2. LOD et LOQ

Approche 1

Concentration théorique (mg/l)	0,2	0,1	0,075	0,05
Moyenne (mg/l)	0,20	0,096	0,073	0,060
Ecart-type	2,48	2,96	2,56	3,28
CV (%)	1,24	3,10	3,51	5,44
EMVT (%)	0,17	-4,46	-2,83	20,57
Valeur limite CV ou EMTV (%)	± 20%			
LOQ (mg/l)	0,050			
LOD (mg/l)	0,017			

Approches 2 et 3

		Rapport des surfaces		
		J1	J2	J3
Point de gamme / concentration théorique (mg/l)	G ₁ - 0,2	0,046	0,041	0,038
	G ₂ - 0,5	0,124	0,112	0,117
	G ₃ - 1	0,247	0,265	0,263
	G ₄ - 2	0,534	0,577	0,547
	G ₅ - 4	1,041	1,088	1,083
Pente (a)		0,2632	0,2784	0,2758
Ordonnée à l'origine (b)		-0,0069	-0,0125	-0,0151
m_a	0,2725			
m_b	-0,0115			
σ_b	0,0042			
LOD (mg/l) (172)	0,046			
LOQ (mg/l) (172)	0,154			
LOD (mg/l) (173)	0,004			
LOQ (mg/l) (173)	0,112			

7.3. Fidélité

CQ11 = 0,2 mg/l	Série	j1	j2	j3	
	i ₁	0,210	0,191	0,172	
	i ₂	0,243	0,199	0,186	
	i ₃	0,219	0,191	0,173	
	i ₄	0,218	0,208	0,177	
	i ₅	0,211	0,189	0,183	
	m _i	0,220	0,196	0,178	
	S ²	0,000174	0,000063	0,000035	
	m	0,198			
	S _r ²	0,000093			
	S _g ²	0,000427			
	S _{FI} ²	0,000520			
	σ _r	0,00964			
	σ _{FI}	0,02280			
	CV _r (%)	4,87			Valide
CV _{FI} (%)	11,52			Valide	

CQ12 = 0,5 mg/l	Série	j1	J2	J3	
	i ₁	0,510	0,484	0,467	
	i ₂	0,523	0,478	0,502	
	i ₃	0,499	0,474	0,495	
	i ₄	0,479	0,483	0,461	
	i ₅	0,530	0,493	0,467	
	m _i	0,508	0,482	0,478	
	S ²	0,000409	0,000051	0,000349	
	m	0,490			
	S _r ²	0,000270			
	S _g ²	0,000208			
	S _{FI} ²	0,000477			
	σ _r	0,01643			
	σ _{FI}	0,02184			
	CV _r (%)	3,35			Valide
CV _{FI} (%)	4,46			Valide	

CQ13 = 1 mg/l	Série	j1	J2	J3	
	i ₁	0,991	0,990	0,956	
	i ₂	0,995	1,008	0,975	
	i ₃	0,959	0,953	0,993	
	i ₄	0,945	1,019	0,967	
	i ₅	1,009	1,008	0,946	
	m _i	0,980	0,996	0,967	
	S ²	0,000713	0,000675	0,000325	
	m	0,981			
	S _r ²	0,000575			
	S _g ²	0,000086			
	S _{FI} ²	0,000662			
	σ _r	0,0240			
	σ _{FI}	0,0257			
	CV _r (%)	2,44			Valide
CV _{FI} (%)	2,62			Valide	

Annexes

CQ14 = 2 mg/l	Série	j1	J2	J3	
	i ₁	2,221	2,162	2,092	
	i ₂	2,089	2,181	2,279	
	i ₃	2,179	2,235	2,248	
	i ₄	2,287	1,965	2,200	
	i ₅	2,260	2,115	2,078	
	m _i	2,207	2,132	2,179	
	S ²	0,006028	0,010522	0,008243	
	m	2,173			
	S _r ²	0,008270			
	S _g ²	0			
	S _{FI} ²	0,008270			
	σ _r	0,0909			
	σ _{FI}	0,0909			
	CV _r (%)	4,18			Valide
CV _{FI} (%)	4,18			Valide	

CQ15 = 4 mg/l	Série	j1	J2	J3	
	i ₁	3,987	3,902	4,238	
	i ₂	4,050	4,306	4,182	
	i ₃	4,045	3,897	4,198	
	i ₄	4,288	4,101	4,357	
	i ₅	4,305	4,122	4,283	
	m _i	4,135	4,066	4,252	
	S ²	0,022385	0,029354	0,004999	
	m	4,151			
	S _r ²	0,018940			
	S _g ²	0,005057			
	S _{FI} ²	0,023997			
	σ _r	0,1376			
	σ _{FI}	0,1549			
	CV _r (%)	3,31			Valide
CV _{FI} (%)	3,73			Valide	

7.4. Justesse (biais)

Niveau	Valeur cible (mg/l)	Concentration calculée (mg/l)			Moyenne (mg/l)	Biais relatif (%)	Condition	Résultat
		Série 1	Série 2	Série 3				
CQI1	0,2	0,210	0,191	0,172	0,198	-1,01	± 15 %	Valide
		0,243	0,199	0,186				
		0,219	0,191	0,173				
		0,218	0,208	0,177				
		0,211	0,189	0,183				
CQI2	0,5	0,510	0,484	0,467	0,490	-2,09	± 15 %	Valide
		0,523	0,478	0,502				
		0,499	0,474	0,495				
		0,479	0,483	0,461				
		0,530	0,493	0,467				
CQI3	1	0,991	0,990	0,956	0,981	-1,90	± 15 %	Valide
		0,995	1,008	0,975				
		0,959	0,953	0,993				
		0,945	1,019	0,967				
		1,009	1,008	0,946				
CQI4	2	2,221	2,162	2,092	2,173	8,64	± 15 %	Valide
		2,089	2,181	2,279				
		2,179	2,235	2,248				
		2,287	1,965	2,200				
		2,260	2,115	2,078				
CQI5	4	3,987	3,902	4,235	4,150	3,74	± 15 %	Valide
		4,050	4,306	4,180				
		4,045	3,897	4,195				
		4,288	4,101	4,352				
		4,305	4,122	4,279				

7.5. Incertitude de mesure

Niveau	CQI1	CQI2	CQI3	CQI4	CQI5
Concentration théorique (mg/l)	0,2	0,5	1	2	4
Concentration calculée moyenne (mg/l)	0,198	0,490	0,981	2,173	4,151
S_r^2	0,000093	0,000270	0,000575	0,008270	0,018940
S_g^2	0,000427	0,000208	0,000086	0	0,005057
k	3	3	3	3	3
n	5	5	5	5	5
Incertitude (U) pour $t_{(5\%, 18)}$ (mg/l)	0,026	0,020	0,017	0,049	0,114
Incertitude (U) pour $t_{(5\%, 18)}$ (%)	13 %	4 %	1,7 %	2,45 %	2,85 %

7.6. Rendement d'extraction - Effet matrice

Effet matrice

Point de gamme	Concentration théorique (mg/l)	J1		J2		J3	
		Signal (rapport des surfaces)	Concentration calculée (mg/l)	Signal (rapport des surfaces)	Concentration calculée (mg/l)	Signal (rapport des surfaces)	Concentration calculée (mg/l)
G ₁	0,2	0,032	0,218	0,033	0,218	0,030	0,224
G ₂	0,5	0,084	0,510	0,084	0,505	0,082	0,511
G ₃	1	0,166	0,973	0,168	0,971	0,163	0,970
G ₄	2	0,346	1,985	0,353	2,000	0,343	1,979
G ₅	4	0,706	4,010	0,714	4,006	0,706	4,015
Equation de la droite		y = 0,1779 x - 0,0072		y = 0,1798 x - 0,0064		y = 0,1781 x - 0,0095	
Pente a		0,1779		0,1798		0,1781	
Ordonnée à l'origine (b)		-0,0072		-0,0064		-0,0095	
R ²		0,9998		0,9999		0,9998	
r		0,9999		0,9999		0,9999	
Equation courbe moyenne		y = 0,1786 x - 0,0077					
Moyenne de a		0,1786					
Moyenne de b		-0,0077					
σ a		0,0010					
σ b		0,0016					
R ² courbe moyenne		0,9997					
r courbe moyenne		0,9999					
Equation courbe moyenne dans matrice		y = 0,2725 x - 0,0115					
Comparaisons et tests statistiques							
Test		Valeur obtenue		Condition de validité		Résultat	
Comparaison des pentes (Fisher)		t _{exp} = 27		< t _{table} (5%, 26) = 2,05		Différence significative entre les pentes	
Comparaison des ordonnées à l'origine (Student)		t _{exp} = 0,53		< t _{table} (5%, 26) = 2,05		Différence non significative entre les ordonnées à l'origine	

Rendement d'extraction

		Signal						RE (%)	
		Signal (+) / matrice		Signal (-) / matrice		Signal (-) / phase mobile		RE relatif	RE absolu
		/ répétition	Moyenne	/ répétition	Moyenne	/ répétition	Moyenne		
Imatinib 0,5 mg/l	1	58962	57560	69445	69366	70715	68928	83	84
	2	57439		71413		68700			
	3	57274		68021		67395			
	4	56086		69209		68153			
	5	58041		68742		69677			
Imatinib 1 mg/l	1	123524	123130	148163	150878	151669	151955	82	81
	2	120373		150869		152709			
	3	124632		151930		152054			
	4	122516		151894		151964			
	5	124607		151533		151378			
Imatinib 4 mg/l	1	509457	510802	646351	635273	654843	651898	80	78
	2	502785		640762		657970			
	3	516897		632018		651201			
	4	511842		633590		646590			
	5	513031		623644		648884			
Clozapine 6,452 mg/l	1	436057	442518	917483	916355	940955	938805	48	47
	2	445835		921025		932370			
	3	436640		907858		931673			
	4	444723		911235		943884			
	5	449333		924175		945142			

7.7. Stabilité

Imatinib en solution

	Niveau	J ₀		3 mois		Biais relatif (%)	Critère de validité	Résultat
		Cp (ng/ml)	Moyenne	Cp (ng/ml)	Moyenne			
SF à 3 mois	0,5	520	534	518	529	-0,96	± 15 %	Valide
		548		540				
	1	1039	1058	1008	1031	-2,61		Valide
		1077		1053				
	4	4363	4279	4005	4074	-4,79		Valide
		4195		4143				
	Niveau	J ₀		6 mois		Biais relatif (%)	Critère de validité	Résultat
		Cp (ng/ml)	Moyenne	Cp (ng/ml)	Moyenne			
SF à 6 mois	0,5	520	534	492	509	-4,73	± 15 %	Valide
		548		525				
	1	1039	1058	1003	1040	-1,75		Valide
		1077		1077				
	4	4363	4279	4254	4189	-2,09		Valide
		4195		4124				
	Niveau	J ₀		Après 3 cycles de congélation-décongélation		Biais relatif (%)	Critère de validité	Résultat
		Cp (ng/ml)	Moyenne	Cp (ng/ml)	Moyenne			
SF après 3 cycles de congélation-décongélation	0,5	510	509	507	509	-0,03	± 15 %	Valide
		508		511				
	1	1038	1025	1017	1019	-0,56		Valide
		1011		1021				
	4	4205	4241	4257	4169	-1,68		Valide
		4276		4081				
	Niveau	J ₀		Après une semaine de congélation		Biais relatif (%)	Critère de validité	Résultat
		Cp (ng/ml)	Moyenne	Cp (ng/ml)	Moyenne			
Gamme intermédiaire après une semaine de congélation	0,5	519	512	501	502	-1,93	± 15 %	Valide
		504		503				
	1	980	962	969	1001	4,05		Valide
		944		1033				
	4	3618	3652	3937	4030	10,37		Valide
		3685		4124				

Imatinib dans la matrice biologique (plasmas patients)

	Cp à J ₀ (ng/ml)	Cp à 24h (ng/ml)	Biais relatif (%)	Biais relatif moyen (%)	Critère de validité	Résultat
M1	760	743	-2,24	0,75	± 15 %	Valide
M2	1434	1460	1,81			
M3	1350	1368	1,33			
M4	1442	1472	2,08			
	Cp à J ₀ (ng/ml)	Cp à une semaine (ng/ml)	Biais relatif (%)	Biais relatif moyen (%)	Critère de validité	Résultat
M1	920	1001	8,80	0,75	± 15 %	Valide
M2	1431	1439	0,56			
M3	1824	1758	-3,62			
M4	399	388	-2,76			
	Cp à J ₀ (ng/ml)	Cp à 1 mois (ng/ml)	Biais relatif (%)	Biais relatif moyen (%)	Critère de validité	Résultat
M1	2070	2049	-1,01	-1,63	± 15 %	Valide
M2	922	894	-3,04			
M3	1237	1242	0,40			
M4	805	782	-2,86			
	Cp à J ₀ (ng/ml)	Cp à 3 mois (ng/ml)	Biais relatif (%)	Biais relatif moyen (%)	Critère de validité	Résultat
M1	3198	3150	-1,50	0,04	± 15 %	Valide
M2	1421	1462	2,89			
M3	2623	2364	-9,87			
M4	834	906	8,63			
	Cp à J ₀ (ng/ml)	Cp à 6 mois (ng/ml)	Biais relatif (%)	Biais relatif moyen (%)	Critère de validité	Résultat
M1	3198	3091	-3,35	-1,59	± 15 %	Valide
M2	981	948	-3,36			
M3	1192	1147	-3,78			
M4	1427	1486	4,13			
	Cp à J ₀ (ng/ml)	Cp 3 cycles congélation (ng/ml)	Biais relatif (%)	Biais relatif moyen (%)	Critère de validité	Résultat
M1	3198	3091	-3,35	-0,02	± 15 %	Valide
M2	1427	1486	4,13			
M3	1096	1046	-4,56			
M4	622	645	3,70			

Etalon interne

	JO	3 mois	6 mois	12 mois
1	431565	422421	414611	413764
2	417171	427300	413146	412578
3	420328	425788	406164	427907
4	445621	427871	409811	405327
5	431565	420532	423445	401575
Moyenne	429250	424782	413435	412230
Biais relatif (%)	/	-1,04	-3,68	-3,97
Critère de validité	± 15 %			
Résultat	/	Valide	Valide	Valide

	Stabilité SF à T° ambiante		Congélation SF 2 h		Stabilité dans vial 6-8h	
	Signal initial	Signal final	Signal initial	Signal final	Signal initial	Signal final
1	413794	256048	417616	413245	425978	428558
2	431917	276130	424565	403198	444756	439491
3	463383	300095	422839	409905	415546	410745
4	442958	280615	435631	432285	423126	417766
5	444296	227168	443438	409057	413255	411285
Moyenne	439270	268011	428818	413538	424532	421569
Biais relatif (%)	-38,99		-3,56		-0,70	
Validité si	± 15 %		± 15 %		± 15 %	
Résultat	Non valide		Valide		Valide	

7.8. Profil d'exactitude

Niveau de concentration n°1					Niveau de concentration n°2				
Concentration introduite moyenne				0,200	Concentration introduite moyenne				0,500
Concentrations calculées	Répétition 1	Répétition 2	Répétition 3	Répétition 4	Concentrations calculées	Répétition 1	Répétition 2	Répétition 3	Répétition 4
Série 1	0,21	0,219	0,218	0,211	Série 1	0,51	0,523	0,499	0,479
Série 2	0,192	0,199	0,191	0,208	Série 2	0,484	0,478	0,483	0,493
Série 3	0,186	0,173	0,177	0,183	Série 3	0,467	0,502	0,495	0,461
Niveau de concentration n°3					Niveau de concentration n°4				
Concentration introduite moyenne				1,000	Concentration introduite moyenne				2,000
Concentrations calculées	Répétition 1	Répétition 2	Répétition 3	Répétition 4	Concentrations calculées	Répétition 1	Répétition 2	Répétition 3	Répétition 4
Série 1	0,991	0,995	0,959	1,009	Série 1	2,221	2,088	2,179	2,287
Série 2	0,99	1,008	1,02	1,008	Série 2	2,162	2,182	1,966	2,116
Série 3	0,956	0,975	0,993	0,967	Série 3	2,092	2,248	2,2	2,078
Niveau de concentration n°5					Niveau de concentration n°6				
Concentration introduite moyenne				4,000	Concentration introduite moyenne				
Concentrations calculées	Répétition 1	Répétition 2	Répétition 3	Répétition 4	Concentrations calculées	Répétition 1	Répétition 2	Répétition 3	Répétition 4
Série 1	3,987	4,049	4,044	4,288	Série 1				
Série 2	3,903	3,897	4,101	4,122	Série 2				
Série 3	4,237	4,182	4,197	4,282	Série 3				

Annexe 8

Données de l'étude de stratégie diagnostique

8.1. Caractéristiques des patients inclus

N°	Code patient	Centre	Date d'inclusion	Date de début du traitement	Cas	Date de Naissance	Age au Dc (ans)	Sexe	Poids (kg)	Taille (cm)	Wilaya	Niveau d'instruction	Sortie de l'étude	Date de sortie	Raison de la sortie	Date dernières nouvelles	Dc cytogénétique
1	B101	B	01/04/2018	24/12/2017	Prévalent	09/06/1964	53	F	69	176	Laghouat	4	1	31/01/2019	Intolérance	31/01/2019	1
2	B102	B	01/04/2018	31/12/2017	Prévalent	22/01/1946	71	F	63	158	Tipaza	0	0			31/03/2020	1
3	B103	B	01/04/2018	21/01/2018	Prévalent	1971	46	M	69	169	Djelfa	0	0			31/03/2020	1
4	B104	B	01/04/2018	24/12/2017	Prévalent	24/11/1975	42	M	83	165	Laghouat	2	0			31/03/2020	1
5	B105	B	01/04/2018	30/03/2017	Prévalent	01/05/1977	40	M	65	164	Chlef	0	0			31/03/2020	1
6	B106	B	05/04/2018	02/08/2017	Prévalent	16/04/1952	65	F	60	157	Tiaret	0	0			31/03/2020	1
7	B107	B	25/04/2018	18/03/2018	Incident	22/10/1965	53	M	50	160	Blida	3	1	30/08/2018	Echec	30/08/2018	1
8	B108	B	10/04/2018	10/04/2018	Incident	1944	74	F	47	155	Ain-Defla	0	1	21/10/2018	Intolérance	21/10/2018	1
9	B109	B	05/04/2018	24/12/2017	Prévalent	13/01/1952	65	M	64	172	Djelfa	0	1	31/10/2018	Intolérance	31/10/2018	1
10	B110	B	05/04/2018	01/02/2018	Prévalent	02/01/1945	72	F	50	150	Blida	0	0			31/03/2020	1
11	B111	B	05/04/2018	01/06/2017	Prévalent	17/01/1978	39	F	85	165	Blida	2	0			31/03/2020	1
12	B112	B	05/04/2018	08/02/2018	Prévalent	18/02/1985	33	F	52	168	Chlef	0	0			31/03/2020	1
13	B114	B	05/04/2018	05/03/2018	Incident	05/03/1986	32	F	88	168	Tiaret	3	1	04/11/2018	Echec	04/11/2018	1
14	B115	B	08/04/2018	08/03/2018	Incident	23/11/1998	20	M	77	174	Blida	3	0			31/03/2020	1
15	B116	B	08/04/2018	11/01/2018	Prévalent	27/09/1970	47	M	92	180	Medea	1	1	13/09/2018	Echec	13/09/2018	1
16	B117	B	08/04/2018	11/01/2018	Prévalent	08/02/1965	53	M	75	174	Blida	1	1	22/01/2019	Echec	22/01/2019	1
17	B118	B	12/04/2018	06/07/2017	Prévalent	13/05/1963	54	M	65	162	Djelfa	3	0			31/03/2020	1
18	B119	B	12/04/2018	26/11/2017	Prévalent	31/05/1960	57	F	61	155	Blida	1	0			31/03/2020	1
19	B120	B	12/04/2018	06/07/2017	Prévalent	17/03/1976	41	M	69	165	Medea	2	0			31/03/2020	1
20	B121	B	12/04/2018	30/11/2017	Prévalent	05/08/1979	38	F	64	164	Ain-Defla	3	1	26/07/2018	Echec	26/07/2018	1
21	B122	B	12/04/2018	17/09/2017	Prévalent	31/10/1971	46	M	66	175	Tissemsilt	0	0			31/03/2020	1
22	B123	B	12/04/2018	30/11/2017	Prévalent	08/06/1955	62	F	75	155	Blida	1	0			31/03/2020	1
23	B124	B	12/04/2018	13/03/2018	Incident	13/03/1978	40	F	63	167	Chlef	2	0			31/03/2020	1
24	B125	B	12/04/2018	12/04/2018	Incident	1988	30	F	43	152	Djelfa	0	1	27/09/2018	Intolérance	27/09/2018	1
25	B126	B	15/04/2018	16/11/2017	Prévalent	12/10/1980	36	F	150	172	Tipaza	2	1	07/02/2019	Echec	07/02/2019	1
26	B127	B	26/04/2018	26/04/2018	Incident	12/03/1969	49	M	65	158	Ain-Defla	1	0			31/03/2020	1
27	B128	B	19/04/2018	19/04/2018	Incident	26/03/1973	44	F	58	158	Chlef	1	0			31/03/2020	1
28	B129	B	26/04/2018	02/03/2017	Prévalent	05/08/1957	60	M	48	168	Blida	1	0			31/03/2020	1
29	B130	B	30/04/2018	30/04/2018	Incident	1975	43	F	74	164	Ain-Defla	4	0			31/03/2020	1
30	B131	B	10/05/2018	30/11/2017	Prévalent	11/01/1970	47	M	81	170	Ain-Defla	1	0			31/03/2020	1
31	B132	B	06/05/2018	06/05/2018	Incident	16/04/1997	21	M	57	178	Chlef	2	0			31/03/2020	1
32	B133	B	13/05/2018	18/05/2017	Prévalent	17/11/1979	38	M	75	176	Djelfa	4	0			31/03/2020	1
33	B134	B	30/04/2018	15/02/2018	Prévalent	15/01/1952	66	M	100	175	Chlef	0	0			31/03/2020	1
34	B135	B	30/04/2018	30/04/2018	Incident	09/01/1981	37	F	62	150	Djelfa	0	0			31/03/2020	1
35	B136	B	15/05/2018	25/04/2018	Incident	07/11/1967	51	M	96	170	Laghouat	3	0			31/03/2020	1
36	B137	B	20/05/2018	18/05/2017	Prévalent	27/11/1980	37	M	90	168	Blida	1	0			31/03/2020	1
37	B138	B	20/05/2018	20/05/2018	Incident	16/12/1951	67	F	63	168	Tipaza	1	1	07/12/2018	Echec	07/12/2018	1
38	B139	B	27/05/2018	27/05/2018	Incident	20/12/1991	27	F	94	168	Ain-Defla	2	0			31/03/2020	1
39	B140	B	31/05/2018	06/07/2017	Prévalent	20/04/1961	56	F	58	168	Chlef	0	0			31/03/2020	1
40	B141	B	03/06/2018	03/06/2018	Incident	23/03/1982	36	M	97	176	Ain-Defla	2	0			31/03/2020	1
41	B142	B	07/06/2018	18/01/2018	Prévalent	1971	46	M	75	179	Tissemsilt	1	1	30/09/2018	Echec	30/09/2018	1
42	B143	B	28/06/2018	18/01/2018	Prévalent	1967	50	F	73	165	Laghouat	0	0			31/03/2020	1
43	B144	B	08/07/2018	23/10/2017	Prévalent	05/02/1978	39	M	54	168	Ain-Defla	3	1	17/09/2019	Décès	17/09/2019	1
44	B145	B	01/07/2018	01/07/2018	Incident	14/09/1984	34	F	54	165	Djelfa	2	1	06/09/2018	Intolérance	06/09/2018	1

45	B146	B	22/07/2018	27/07/2017	Prévalent	19/02/1961	56	M	66	166	Djelfa	3	0			31/03/2020	1
46	B147	B	26/07/2018	26/07/2018	Incident	13/01/1956	62	F	40	153	Ain-Defla	0	1	31/01/2019	Echec	31/01/2019	1
47	B148	B	02/08/2018	02/08/2018	Incident	06/05/1960	58	F	66	158	Blida	1	0			31/03/2020	1
48	B149	B	09/08/2018	09/09/2018	Incident	19/02/1949	69	M	75	170	Medea	0	0			31/03/2020	1
49	B150	B	03/09/2018	03/09/2018	Incident	1975	43	M	80	178	Tipaza	4	0			31/03/2020	1
50	B151	B	12/06/2018	12/06/2018	Incident	1934	84	F	70	165	Blida	0	1	22/02/2019	Décès	22/02/2019	1
51	B152	B	24/09/2018	24/09/2018	Incident	13/01/2000	18	M	60	183	Blida	2	0			31/03/2020	1
52	B153	B	24/09/2018	24/09/2018	Incident	18/06/1992	26	M	69	171	Medea	4	1	17/12/2018	Evolution ma	17/12/2018	1
53	B154	B	15/11/2018	15/11/2018	Incident	01/01/1958	60	F	75	155	Tipaza	0	0			31/03/2020	1
54	B155	B	04/11/2018	04/11/2018	Incident	14/06/1987	29	M	77	170	Tipaza	0	0			31/03/2020	1
55	B156	B	29/11/2018	08/02/2018	Prévalent	05/10/1985	31	M			Chlef	1	1	15/08/2019	Décès	15/08/2019	1
56	B157	B	29/11/2018	29/11/2018	Incident	21/07/1967	51	M	65	160	Tipaza	1	0			31/03/2020	1
57	B158	B	23/10/2018	23/10/2018	Incident	1938	80	F	70	158	Ain-Defla	0	0			31/03/2020	1
58	B159	B	30/04/2018	01/04/2018	Incident	24/06/1983	35	M	68	168	Tiaret	3	0			31/03/2020	0
59	B160	B	13/12/2018	13/12/2018	Incident	19/08/1990	28	M	67	182	Chlef	2	0			31/03/2020	1
60	B161	B	04/07/2018	04/07/2018	Incident	19/03/1977	41	M	68	184	Blida	3	1	13/01/2019	Echec	13/01/2019	1
61	B162	B	27/12/2018	27/12/2018	Incident	16/11/1965	53	F	62	162	Chlef	1	0			31/03/2020	1
62	B163	B	03/02/2019	03/02/2019	Incident	10/11/1954	65	M	63	170	Medea	3	0			31/03/2020	1
63	B164	B	06/02/2019	06/02/2019	Incident	24/04/1970	49	M	94	175	Blida	1	0			31/03/2020	1
64	B165	B	14/02/2019	14/02/2019	Incident	11/01/1941	77	F	50	150	Ain-Defla	0	0			05/05/2019	1
65	B166	B	15/02/2019	15/02/2019	Incident	29/08/1966	53	F	105	168	Blida	2	0			31/03/2020	1
66	B167	B	13/02/2019	13/02/2019	Incident	1983	36	F	70	160	Djelfa	0	0			31/03/2020	1
67	B168	B	31/03/2019	31/03/2019	Incident	20/01/1974	45	M	63	180	Blida	2	0			31/03/2020	1
68	B169	B	07/04/2019	07/04/2019	Incident	19/11/1976	43	M	66	170	Tipaza	1	0			31/03/2020	1
69	B170	B	14/04/2019	14/04/2019	Incident	17/02/1967	52	F	87	162	Ain-Defla	3	0			31/03/2020	1
70	B171	B	21/04/2019	21/04/2019	Incident	11/10/1977	42	M	95	180	Chlef	1	0			31/03/2020	1
71	B172	B	12/05/2019	12/05/2019	Incident	17/03/1972	47	M	68	170	Tissemsilt	2	1	07/07/2019	Intolérance	07/07/2019	1
72	B173	B	01/08/2019	06/11/2018	Incident	01/08/2001	18	M	50	175	Medea	2	0			31/03/2020	0
73	B174	B	30/05/2019	30/05/2019	Incident	15/07/1952	67	M	89	177	Chlef	3	0			31/03/2020	1
74	B175	B	28/04/2019	28/04/2019	Incident	30/09/1948	71	M	60	177	Medea	0	0			31/03/2020	1
75	B176	B	23/06/2019	23/06/2019	Incident	24/11/1987	32	M	68	185	Djelfa	3	0			31/03/2020	1
76	B177	B	29/05/2019	29/05/2019	Incident	23/10/1981	38	M	62	175	Chlef	2	0			31/03/2020	1
77	B178	B	25/07/2019	25/07/2019	Incident	02/03/1958	61	M			Djelfa						

Annexes

0	141600	1	0	0	<0,8	≤87	≤781			1	1	400	0	1	1	0	0
0	155830	1	0	0	1,08	117	1414			1	1	400	0	1	0	0	0
0	1	0	0	0						1	1	400	0	1	1	1	0
0	144800	1	0	0	1,25	41	1239			0	0	400	1	1	1	1	0
0	111580	1	0	0	0,85	82	872			0	0	400	0	1	1	1	0
0	59500	1	0	0						1	1	300	0	1	1	1	0
0	184710	1	0	0	1,27	115	1443			0	0	400	1	1	1	1	0
0	1	0	0	0	0,91	66	745			0	0	400	0	1	1	1	0
0	69490	0	1	3	0,74	0	667			1	1	400	1	1	1	1	0
0	453880	1	0	0	1,55	74	1124			0	0	400	0	1	0	1	0
0	348180	1	0	0	>87					1	1	200	0	1	0	0	0
0	411240	1	0	0	2,33	125	1397			1	1	400	0	1	1	1	0
0	70240	0	0	0	1,23	49	929			0	0	300	1	1	0	1	0
1	1	1	0	0	1,2	71	1012			0	0	400	0	1	1	1	0
0	229400	1	0	0	0,95	145	1207			1	1	400	0	1	1	1	0
0	85600	1	0	0	0,65	33	454			0	0	400	0	1	1	1	0
0	319320	1	1	2	1	51	1214			0	0	400	0	1	1	1	0
0	145000	0	0	0						1	1	400	1	1	1	1	0
0	90590	1	1	2	0,89	48	613			1	1	400	0	1	1	1	0
0	131300	1	0	0	1,87	108	1657			1	1	400	0	0	0	1	0
0	122000	1	0	0	1,42	105	1835			1	1	400	0	1	1	1	0
0	233500	1	0	0	1,33	87	1303			0	0	400	0	0	0	0	0
0	1	0	0	0	0,87	67	666			0	0	400	0	1	1	1	0
0	113930	1	0	0						0	0	400	0	1	1	1	0
0	149400	1	0	0						1	1	400	0	1	1	1	0
0	195590	1	0	0	0,74	63	539			0	0	400	1	0	0	0	0
0	1	0	0	0						0	0	400	0	1	1	1	0
0	122240	1	0	0	1,02	71	847			0	0	400	0	1	1	1	0
1	115000	1	0	0						1	1	400	0	1	1	1	0
0	109000	1	0	0						0	0	400	1	1	1	1	0
0	205470	1	0	0	<0,8	≤87	1 à 1480			0	0	400	0	1	1	1	0
0	71730	1	0	0						0	0	400	0	1	0	0	0
0	215040	0	0	0	0,8	≤87	689	1,35		0	0	300	0	1	1	1	0
1	1	0	0	0	0,61					1	1	400	0	1	1	1	0
1	214000	1	0	0	1,47					1	1	400	1	0	0	1	0
1	1	1	0	0	0,53					0	1	400	0	1	1	1	0
1	44900	0	0	0	0,7					1	1	300	0	1	1	1	0
1	77170	1	0	0	0,7					1	1	400	0	1	1	1	0
1	252000	1	0	0	1,33					0	0	400	0	1	1	1	0
1	139000	0	0	0	0,87					0	0	400	1	1	1	1	0
1	156000	1	0	0	0,68					1	1	400	1	1	1	1	0
0	140000	1	0	0	1,22					0	0	400	0	1	1	1	0
1	210500	1	0	0	1,07					0	0	400	0	1	1	1	0
1	118000	1	0	0						1	1	400	0	1	1	1	0
1	85900	0	0	0						1	1	400	0	1	1	1	0
1	296000	1	0	0						1	1	400	1	1	1	1	0
1	490000	1	0	0						0	0	400	1	1	1	1	0
1	1	0	0	0						0	0	400	0	1	1	1	0

1	112000	1	0	0						0	0	400	1	1	1	0	0
1	1	0	0	0						0	0	400	0	1	1	1	0
1	364000	1	0	0						0	0	400	0	1	1	1	0
1	462780	1	0	0						0	0	400	1	0	0	0	0
1	80300	0	0	0						0	0	400	0	1	1	1	0
1	1	1	0	0						0	0	300	1	1	0	1	0
1	90400	1	0	0						1	1	400	0	1	1	1	0
1	34000	1	0	0						1	1	300	1	1	1	1	0
1	1	1	0	0						0	0	300	1	1	1	1	0
1	107600	1	0	0						0	0	400	0	1	1	1	0
1	36800	0	0	0						0	0	400	0	1	1	1	0
1	329440	1	0	0						0	0	400	1	1	0	0	0
1	150000	1	0	0						1	1	400	1	1	0	1	0
1	261000	1	0	0						1	1	400	1	1	0	1	0
1	82720	0	0	0						1	1	400	0	1	1	1	0
1	85550	1	0	0						0	0	300	1	1	1	1	0
1	1	0	0	0						0	0	400	0	1	1	1	0
1	159800	1	1	2	1,16	80	1657			0	0	400	0	1	1	1	0
1	280000	1	0	0	0,76	24	919			0	0	400	1	1	1	1	0
1	207000	1	0	0	1,32	86	1123			1	1	400	0	1	1	1	0
1	1	1	0	0	1,36	86	989			0	0	400	1	1	1	1	0
1	229000	1	0	0	1,51	68	1356			0	0	400	0	1	1	1	0
1	172300	1	0	0	1,4	90	1296			0	0	400	1	0	0	1	0
1	171500	1	0	0	1,6	88	1766			0	0	400	0	1	1	1	0
0	107000	1	0	0	1,39	65	1814			0	0	400	1	1	0	1	0
1	397240	1	0	0	0,75	42	1126			0	0	400	0	1	1	1	0
1	1	1	0	0	1,36	102	1649			1	1	400	1	1	1	1	0
1	118000	1	0	0	2,62	96	2213			1	1	400	1	1	1	1	0
1	364212	1	0	0	1,45	52	1507			1	1	400	1	1	0	0	0
1	246930	1	0	0	0,86		273			0	0	400	0	1	1	1	0
1	1	0	0	0						0	0	400	0	0	1	1	0
1	184800	1	0	0						1	1	400	0	1	0	0	0
1	34640	0	0	0						1	1	400	0	1	1	1	0
1	75890	1	0	0						1	1	400	0	1	1	1	0
0	59000	0	0	0						1	1	400	0	1	1	1	0
0	179000	1	0	0						1	1	400	0	1	0	0	0
0	51760	1	0	0						0	0	400	0	1	1	1	0
0	35400	0	0	0						0	0	400	1	1	1	1	0
0	153600	1	1	4						0	0	400	1	1	1	1	0
0	118000	1	0	0						1	1	400	1	1	1	1	0
0	17480	0	0	0						1	1	400	0	1	1	1	0
0	106000	0	0	0						0	0	400	1	1	0	0	0
0	1	1	0	1						1	1	400	1	1	1	1	0
0	628000	1	0	0						0	0	400	1	1	0	1	0
0	163000	1	0	0						0	0	400	1	0	0	0	0
0	54160	0	0	0						1	1	400	1	0	0	0	0

8.2. Réponses au traitement

N°	Code patient	RMM 12 mois	RHC	RHC 3 mois	Perte RHC	RMM 12 mois	RMM 18 mois	Perte RMM	RCyC 6 mois	Augmentation de posologie
1	B101		1	1	0				1	0
2	B102	1	1	1	0	1	1	0		0
3	B103	0	1	1	0	0	0			0
4	B104	1	1	1	0	1	1	0	1	0
5	B105	0	1	1	0	0	0			0
6	B106	1	1	1	0	1	1	0	0	0
7	B107		1	1	0					0
8	B108									0
9	B109									0
10	B110	0	1	1	0	0	0		0	0
11	B111	1	1	1	0	1	1	0		0
12	B112	0	1	1	0	0	0			0
13	B114		1	1	0				0	0
14	B115	0	1	1	0	0	1	0	0	0
15	B116		1	1	0				0	0
16	B117	0	1	1	0	0			0	0
17	B118	1	1	1	0	1	1	0	1	1
18	B119	1	1	1	0	1	1	0	1	0
19	B120	0	1	1	0	0	1	0	1	0
20	B121		1	1	0				0	0
21	B122	0	1	1	0	0	0		0	0
22	B123	1	1	1	0	1	1	0	1	0
23	B124	1	1	1	0	1	1	0	1	0
24	B125									0
25	B126	0	1	1	1	0			0	0
26	B127	0	1	1	0	0	0			0
27	B128	0				0				0
28	B129	1	1	1	0	1	1	0		0
29	B130	1	1	1	0	1	1	0		0
30	B131	1	1	1	0	1	1	0		0
31	B132	1	1	1	0	1	1	0	1	0
32	B133	1	1	1	0	1	1	0	1	0
33	B134	0	1	1	0	0	1	0	1	0
34	B135	1	1	1	0	1	1	0	1	0
35	B136	1	1	1	0	1	1	0		0
36	B137	0	1	1	1	0	0		0	0
37	B138		1	1	0					0
38	B139	1	1	1	0	1	1	0		0
39	B140	1	1	1	0	1	1	0	1	0
40	B141	0	1	1	0	0	1	0		0
41	B142		1	1	0					0
42	B143	1	1	1	0	1	1	0		0
43	B144		1	0	1		0			0
44	B145									0
45	B146	1	1	1	0	1	1	0		0
46	B147		1	1	1					0
47	B148	1	1	1	0	1	1	0		0
48	B149	0	1	1	1	0				0
49	B150	1	1	1	0	1	1	0		0
50	B151		1	1	0					0
51	B152	0	1	1	0	0				0
52	B153									0
53	B154	0	1	1	0	0				0
54	B155	0	1	1	1	0				0
55	B156	1	1	1	0	1	1	0		0
56	B157	0	1	1	0	0				0
57	B158	0	1	1	0	0				0
58	B159	1	1	1	0	1	1	0		0
59	B160	1	1	1	0	1	1	0		0
60	B161		1	1	0					0
61	B162	1	1	1	0	1	1	0		0
62	B163		1	1	0					0
63	B164		1	1	1					0
64	B165									0
65	B166		1	1	0					0
66	B167	1	1	1	0	1	1	0		0
67	B168		1	1	0					0
68	B169		1	1	0					0
69	B170	1	1	1	0	1	1	0	0	0

Annexes

70	B171		1	1	1					0
71	B172									0
72	B173	0	1	1	0	0				0
73	B174		1	1	0					0
74	B175									0
75	B176	1	1	1	0	1	1	0		0
76	B177		1	1	0					0
77	B178	1	1	1	0	1	1	0		0
78	C201	1	1	1	0	1	1	0		0
79	C202	0	1	1	0	0	1	0		1
80	C203	1	1	1	0	1	1	0		0
81	C204	1	1	1	0	1	1	0		0
82	C205	1	1	1	0	1	1	0		0
83	C206	1	1	1	0	1	1	0		0
84	C207		1		1					0
85	C208		1	1	0		1	0		0
86	C209		1	1	0					0
87	C210		1	1	0					0
88	D301	1	1	1	0	1	1	0		0
89	D302	1	1	1	0	1	1	0		0
90	D303	0	1	1	0	0	0			1
91	D304	0	1	1	0	0				0
92	D305	1	1	1	0	1	1	0		0
93	D306	0	1	1	0	0	1	0		1
94	D307	1	1	1	0	1	1	0		0
95	D308	1	1	1	0	1	1	0		0
96	D309	0	1	0	1	0				1
97	D310	1	1	1	0	1	1	0		0
98	D311	0				0				0
99	D312	1	1	1	0	1	1	0		0
100	D313	1	1	1	0	1	1	0		0
101	D314	1	1	1	0	1	1	0		0
102	D315	0				0				0
103	D317									0
104	D318	1	1	1	0	1	1	0		0
105	D319	0	1		0	0				1
106	D320	0	1	1	1	0				1
107	D321	0	1	1	0	0				0
108	D322		1	1	0					0
109	D323		1	1	0					0
110	D324	0	1	1	0	0				0
111	E401	1	1	1	0	1	1	0		0
112	E402	0	1	1	0	0	1	0		1
113	E403	1	1	1	0	1	1	0		0
114	E404	1	1	1	0	1	1	1		0
115	E405	1	1	1	0	1	1	0		0
116	E406	0	1	1	0	0	0	0		1
117	E407	0	1	1	0	0				0
118	E408	0	1	1	0	0	0			1
119	E409	1	1	1	0	1	1	0		0
120	E410		0	0						0
121	E411	0	1	1	0	0	1	0		1
122	E412	0	1	1	0	0	1	0		1
123	E413	1	1	1	0	1	1	0		0
124	E414	1	1		0	1	1	0		0
125	F501	0	1	1	0	0	0			0
126	F502	1	1	1	0	1	1	0		0
127	F503		1		0					0
128	G601	1	1	1	0	1	1	0		0
129	G602	0	1	0	0	0				0
130	G603	1	1	1	0	1	1	0		0
131	G604		1	1	0					0
132	G605		1	1	0					0
133	G606	1	1	1	0	1	1			0
134	G607	1	1	1	0	1	1	0		0
135	G608	0	1	1	1	0				0
136	G609	1	1	1	0	1	1	0		0
137	G610	0	1	0	0	0				0
138	G611	0	1	1	1	0				0
139	G612	0	1	1	1	0				0

Annexes

8.3. Effets indésirables et toxicités

N°	Code patient	Anémie	Leuco-pénie	Neutro-pénie	Lympho-pénie	Thrombo-pénie	Pancytopenie	Nausées	Vomissements	Diarrhées	Douleurs abdominales/Douleurs gastriques	Œdèmes/Rétention Hydr.	Epanchement pleural	Myalgies / crampes musculaires	Arthralgies/Douleurs osseuses	Céphalées	
1	B101	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	2	4	1	1	0
2	B102	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	2	2	0
3	B103	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	B104	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
5	B105	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	B106	0	0	0	0	1	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0
7	B107	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
8	B108	0	1	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	B109	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
10	B110	0	1	2	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0
11	B111	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	B112	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
13	B114	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	1	0	0	2	2	0
14	B115	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
15	B116	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
16	B117	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	B118	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	1	0
18	B119	0	0	4	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
19	B120	0	1	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	B121	0	0	0	0	4	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	0
21	B122	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
22	B123	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	2	0
23	B124	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	2	0
24	B125	3	4	3	4	4	1	0	0	1	1	0	0	0	2	1	0
25	B126	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	B127	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0
27	B128	0	0	3	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28	B129	0	0	2	0	4	0	0	0	2	0	1	0	0	1	0	0
29	B130	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	B131	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
31	B132	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0
32	B133	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
33	B134	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
34	B135	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0
35	B136	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
36	B137	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
37	B138	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
38	B139	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2	2	0
39	B140	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
40	B141	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
41	B142	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
42	B143	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
43	B144	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
44	B145	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45	B146	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46	B147	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
47	B148	0	0	3	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
48	B149	0	1	2	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

49	B150	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0
50	B151	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
51	B152	0	0	1	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
52	B153	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
53	B154	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
54	B155	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
55	B156	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
56	B157	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
57	B158	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
58	B159	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0
59	B160	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
60	B161	0	0	0	0	1	0	2	2	0	0	0	0	0	2	2	0
61	B162	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0
62	B163	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
63	B164	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0
64	B165	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
65	B166	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0
66	B167	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
67	B168	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0
68	B169	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
69	B170	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
70	B171	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
71	B172	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
72	B173	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
73	B174	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
74	B175	0	0	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
75	B176	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
76	B177	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
77	B178	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
78	C201	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
79	C202	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
80	C203	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	0
81	C204	0	1	2	0	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0
82	C205	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
83	C206	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
84	C207	0	0	3	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0
85	C208	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
86	C209	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	2	2	0
87	C210	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
88	D301	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
89	D302	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
90	D303	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	2	0	0
91	D304	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
92	D305	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0
93	D306	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0
94	D307	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	1	0	0
95	D308	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
96	D309	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
97	D310	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
98	D311	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
99	D312	0	1	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100	D313	1	1	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	0	2	0	0
101	D314	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	2	0
102	D315	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

8.4. Données relatives à la détermination du seuil d'efficacité de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour l'obtention d'une réponse moléculaire optimale selon l'ELN à 12 mois
12 mois ELN - Tous les patients / 12 mois ELN - Exclusion des non observants

N°	Code patient	Cp (ng/ml)	Réponse optimale à 12 mois ou avant selon ELN	Observance selon Investigateur	N°	Code patient	Cp (ng/ml)	Réponse optimale à 12 mois ou avant selon ELN (RMM)	Observance selon Investigateur
1	B102	960	1	1	57	D301	1738	1	1
2	B103	1203	0	1	58	D302	630	1	0
3	B104	2273	1	1	59	D303	801	0	1
4	B105	1133	0	1	60	D304	1155	0	1
5	B106	1988	1	1	61	D305	1142	1	1
6	B110	1452	0	0	62	D306	663	0	1
7	B111	1735	1	1	63	D307	1217	1	1
8	B112	1456	0	0	64	D308	1263	1	1
9	B115	754	0	1	65	D309	399	0	0
10	B117	631	0	0	66	D310	1331	1	1
11	B118	1672	1	1	67	D311	1281	0	0
12	B119	2062	1	1	68	D312	1001	1	1
13	B120	727	0	1	69	D313	1416	1	1
14	B122	1242	0	0	70	D314	1014	1	1
15	B123	2182	1	1	71	D315	201	0	1
16	B124	1425	1	1	72	D318	2007	1	1
17	B126	0	0	0	73	D319	866	0	0
18	B127	1343	0	0	74	D320	0	0	0
19	B128	0	0	0	75	D321	1856	0	0
20	B129	2167	1	1	76	D324	1063	0	1
21	B130	923	1	1	77	E401	1034	1	1
22	B131	1001	1	1	78	E403	1877	1	1
23	B132	2229	1	0	79	E405	1179	1	1
24	B133	1220	1	1	80	E407	1300	0	1
25	B134	1046	0	1	81	E408	1100	0	0
26	B135	1209	1	1	82	E409	1345	1	1
27	B136	771	1	1	83	E412	540	0	0
28	B137	537	0	0	84	E413	1516	1	1
29	B139	1657	1	1	85	E414	1063	1	1
30	B140	1306	1	1	86	F501	2408	0	0
31	B141	1080	0	1	87	F502	1983	1	1
32	B143	2433	1	1	88	G601	2038	1	1
33	B146	1340	1	1	89	G602	0	0	0
34	B148	1442	1	1	90	G603	1835	1	1
35	B149	756	0	1	91	G606	1306	1	1
36	B150	1242	1	1	92	G607	900	1	1
37	B152	1305	0	1	93	G608	367	0	0
38	B154	1418	0	1	94	G609	1459	1	1
39	B155	731	0	0	95	G610	613	0	0
40	B156	1181	1	0	96	G611	763	0	0
41	B157	876	0	1	97	G612	202	0	0
42	B158	1257	0	0					
43	B159	2083	1	1					
44	B160	957	1	1					
45	B162	1507	1	1					
46	B167	1548	1	0					
47	B170	2589	1	1					
48	B173	1760	0	1					
49	B176	1233	1	1					
50	B178	1863	1	1					
51	C201	1262	1	1					
52	C202	784	0	0					
53	C203	1060	1	1					
54	C204	1073	1	1					
55	C205	785	1	1					
56	C206	1273	1	1					

Annexes

Coordonnées de la courbe ROC - Réponse moléculaire - 12 mois - Critères ELN - Tous les patients

Positif si supérieur ou égal à (ng/ml)	Sensibilité	1 - Spécificité	Positif si supérieur ou égal à (ng/ml)	Sensibilité	1 - Spécificité
-1,0	1	1	1249,5	0,607	0,268
100,5	1	0,902	1259,5	0,607	0,244
201,5	1	0,878	1262,5	0,589	0,244
284,5	1	0,854	1268,0	0,571	0,244
383,0	1	0,829	1277,0	0,554	0,244
468,0	1	0,805	1290,5	0,554	0,22
538,5	1	0,78	1302,5	0,554	0,195
576,5	1	0,756	1305,5	0,554	0,171
621,5	1	0,732	1318,5	0,518	0,171
630,5	0,982	0,732	1335,5	0,5	0,171
647,0	0,982	0,707	1341,5	0,482	0,171
695,0	0,982	0,683	1344,0	0,482	0,146
729,0	0,982	0,659	1380,5	0,464	0,146
742,5	0,982	0,634	1417,0	0,446	0,146
755,0	0,982	0,61	1421,5	0,446	0,122
759,5	0,982	0,585	1433,5	0,429	0,122
767,0	0,982	0,561	1447,0	0,411	0,122
777,5	0,964	0,561	1454,0	0,411	0,098
784,5	0,964	0,537	1457,5	0,411	0,073
793,0	0,946	0,537	1483,0	0,393	0,073
833,5	0,946	0,512	1511,5	0,375	0,073
871,0	0,946	0,488	1532,0	0,357	0,073
888,0	0,946	0,463	1602,5	0,339	0,073
911,5	0,929	0,463	1664,5	0,321	0,073
940,0	0,911	0,463	1703,5	0,304	0,073
958,5	0,893	0,463	1736,5	0,286	0,073
980,5	0,875	0,463	1749,0	0,268	0,073
1007,5	0,839	0,463	1797,5	0,268	0,049
1024,0	0,821	0,463	1845,5	0,25	0,049
1040,0	0,804	0,463	1859,5	0,25	0,024
1053,0	0,804	0,439	1870,0	0,232	0,024
1061,5	0,786	0,439	1930,0	0,214	0,024
1068,0	0,768	0,415	1985,5	0,196	0,024
1076,5	0,75	0,415	1997,5	0,179	0,024
1090,0	0,75	0,39	2022,5	0,161	0,024
1116,5	0,75	0,366	2050,0	0,143	0,024
1137,5	0,75	0,341	2072,5	0,125	0,024
1148,5	0,732	0,341	2125,0	0,107	0,024
1167,0	0,732	0,317	2174,5	0,089	0,024
1180,0	0,714	0,317	2205,5	0,071	0,024
1192,0	0,696	0,317	2251,0	0,054	0,024
1206,0	0,696	0,293	2340,5	0,036	0,024
1213,0	0,679	0,293	2420,5	0,036	0
1218,5	0,661	0,293	2511,0	0,018	0
1226,5	0,643	0,293	2590,0	0	0
1237,5	0,625	0,293			

Annexes

Coordonnées de la courbe ROC - Réponse moléculaire - 12 mois - Critères ELN - Exclusion des non observants

Positif si supérieur ou égal à (ng/ml)	Sensibilité	1 - Spécificité	Positif si supérieur ou égal à (ng/ml)	Sensibilité	1 - Spécificité
200,0	1	1	1286,5	0,558	0,235
432,0	1	0,941	1302,5	0,558	0,176
695,0	1	0,882	1305,5	0,558	0,118
740,5	1	0,824	1318,5	0,519	0,118
755,0	1	0,765	1335,5	0,5	0,118
763,5	1	0,706	1342,5	0,481	0,118
778,0	0,981	0,706	1380,5	0,462	0,118
793,0	0,962	0,706	1417,0	0,442	0,118
838,5	0,962	0,647	1421,5	0,442	0,059
888,0	0,962	0,588	1433,5	0,423	0,059
911,5	0,942	0,588	1450,5	0,404	0,059
940,0	0,923	0,588	1483,0	0,385	0,059
958,5	0,904	0,588	1511,5	0,365	0,059
980,5	0,885	0,588	1586,5	0,346	0,059
1007,5	0,846	0,588	1664,5	0,327	0,059
1024,0	0,827	0,588	1703,5	0,308	0,059
1040,0	0,808	0,588	1736,5	0,288	0,059
1053,0	0,808	0,529	1749,0	0,269	0,059
1061,5	0,788	0,529	1797,5	0,269	0
1068,0	0,769	0,471	1849,0	0,25	0
1076,5	0,75	0,471	1870,0	0,231	0
1106,5	0,75	0,412	1930,0	0,212	0
1137,5	0,75	0,353	1985,5	0,192	0
1148,5	0,731	0,353	1997,5	0,173	0
1167,0	0,731	0,294	2022,5	0,154	0
1191,0	0,712	0,294	2050,0	0,135	0
1206,0	0,712	0,235	2072,5	0,115	0
1213,0	0,692	0,235	2125,0	0,096	0
1218,5	0,673	0,235	2174,5	0,077	0
1226,5	0,654	0,235	2227,5	0,058	0
1237,5	0,635	0,235	2353,0	0,038	0
1252,0	0,615	0,235	2511,0	0,019	0
1262,5	0,596	0,235	2590,0	0	0
1268,0	0,577	0,235			

8.5. Données relatives à la détermination du seuil d'efficacité de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour l'obtention d'une réponse moléculaire optimale selon GAT-LMC à 12 mois

N°	Code patient	Cp (ng/ml)	Réponse attendue au plus tard à 12 mois selon GAT-LMC	Observance selon Investigateur	N°	Code patient	Cp (ng/ml)	Réponse attendue au plus tard à 12 mois selon GAT-LMC	Observance selon Investigateur
1	B102	960	1	1	68	D312	1001	1	1
2	B103	1203	0	1	69	D313	1416	1	1
3	B104	2273	1	1	70	D314	1014	1	1
4	B105	1133	0	1	71	D315	201	0	1
5	B106	1988	1	1	72	D318	2007	1	1
6	B110	1452	0	0	73	D319	866	1	0
7	B111	1735	1	1	74	D320	0	0	0
8	B112	1456	1	0	75	D321	1856	0	0
9	B115	754	1	1	76	D324	1063	0	1
10	B117	631	0	0	77	E401	1034	1	1
11	B118	1672	1	1	78	E403	1877	1	1
12	B119	2062	1	1	79	E405	1179	1	1
13	B120	727	1	1	80	E407	1300	0	1
14	B122	1242	1	0	81	E408	1100	1	0
15	B123	2182	1	1	82	E409	1345	1	1
16	B124	1425	1	1	83	E412	540	0	0
17	B126	0	0	0	84	E413	1516	1	1
18	B127	1343	0	0	85	E414	1063	1	1
19	B128	0	0	0	86	F501	2408	1	0
20	B129	2167	1	1	87	F502	1983	1	1
21	B130	923	1	1	88	G601	2038	1	1
22	B131	1001	1	1	89	G602	0	0	0
23	B132	2229	1	0	90	G603	1835	1	1
24	B133	1220	1	1	91	G606	1306	1	1
25	B134	1046	1	1	92	G607	900	1	1
26	B135	1209	1	1	93	G608	367	0	0
27	B136	771	1	1	94	G609	1459	1	1
28	B137	537	1	0	95	G610	613	1	0
29	B139	1657	1	1	96	G611	763	0	0
30	B140	1306	1	1	97	G612	202	0	0
31	B141	1080	1	1					
32	B143	2433	1	1					
33	B146	1340	1	1					
34	B148	1442	1	1					
35	B149	756	1	1					
36	B150	1242	1	1					
37	B152	1305	1	1					
38	B154	1418	1	1					
39	B155	731	1	0					
40	B156	1181	1	0					
41	B157	876	1	1					
42	B158	1257	0	0					
43	B159	2083	1	1					
44	B160	957	1	1					
45	B162	1507	1	1					
46	B167	1548	1	0					
47	B170	2589	1	1					
48	B173	1760	1	1					
49	B176	1233	1	1					
50	B178	1863	1	1					
51	C201	1262	1	1					
52	C202	784	0	0					
53	C203	1060	1	1					
54	C204	1073	1	1					
55	C205	785	1	1					
56	C206	1273	1	1					
57	D301	1738	1	1					
58	D302	630	1	0					
59	D303	801	0	1					
60	D304	1155	0	1					
61	D305	1142	1	1					
62	D306	663	1	1					
63	D307	1217	1	1					
64	D308	1263	1	1					
65	D309	399	0	0					
66	D310	1331	1	1					
67	D311	1281	0	0					

Annexes

Coordonnées de la courbe ROC - Réponse moléculaire - 12 mois - Critères GAT-LMC

Positif si supérieur ou égal à (ng/ml)	Sensibilité	1 - Spécificité	Positif si supérieur ou égal à (ng/ml)	Sensibilité	1 - Spécificité
-1,0	1	1	1249,5	0,527	0,261
100,5	1	0,826	1259,5	0,527	0,217
201,5	1	0,783	1262,5	0,514	0,217
284,5	1	0,739	1268,0	0,5	0,217
383,0	1	0,696	1277,0	0,486	0,217
468,0	1	0,652	1290,5	0,486	0,174
538,5	0,986	0,652	1302,5	0,486	0,13
576,5	0,986	0,609	1305,5	0,473	0,13
621,5	0,973	0,609	1318,5	0,446	0,13
630,5	0,959	0,609	1335,5	0,432	0,13
647,0	0,959	0,565	1341,5	0,419	0,13
695,0	0,946	0,565	1344,0	0,419	0,087
729,0	0,932	0,565	1380,5	0,405	0,087
742,5	0,919	0,565	1417,0	0,392	0,087
755,0	0,905	0,565	1421,5	0,378	0,087
759,5	0,892	0,565	1433,5	0,365	0,087
767,0	0,892	0,522	1447,0	0,351	0,087
777,5	0,878	0,522	1454,0	0,351	0,043
784,5	0,878	0,478	1457,5	0,338	0,043
793,0	0,865	0,478	1483,0	0,324	0,043
833,5	0,865	0,435	1511,5	0,311	0,043
871,0	0,851	0,435	1532,0	0,297	0,043
888,0	0,838	0,435	1602,5	0,284	0,043
911,5	0,824	0,435	1664,5	0,27	0,043
940,0	0,811	0,435	1703,5	0,257	0,043
958,5	0,797	0,435	1736,5	0,243	0,043
980,5	0,784	0,435	1749,0	0,23	0,043
1007,5	0,757	0,435	1797,5	0,216	0,043
1024,0	0,743	0,435	1845,5	0,203	0,043
1040,0	0,73	0,435	1859,5	0,203	0
1053,0	0,716	0,435	1870,0	0,189	0
1061,5	0,703	0,435	1930,0	0,176	0
1068,0	0,689	0,391	1985,5	0,162	0
1076,5	0,676	0,391	1997,5	0,149	0
1090,0	0,662	0,391	2022,5	0,135	0
1116,5	0,649	0,391	2050,0	0,122	0
1137,5	0,649	0,348	2072,5	0,108	0
1148,5	0,635	0,348	2125,0	0,095	0
1167,0	0,635	0,304	2174,5	0,081	0
1180,0	0,622	0,304	2205,5	0,068	0
1192,0	0,608	0,304	2251,0	0,054	0
1206,0	0,608	0,261	2340,5	0,041	0
1213,0	0,595	0,261	2420,5	0,027	0
1218,5	0,581	0,261	2511,0	0,014	0
1226,5	0,568	0,261	2590,0	0	0
1237,5	0,554	0,261			

8.6. Données relatives à la détermination du seuil d'efficacité de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour l'obtention d'une réponse moléculaire optimale selon GAT-LMC à 18 mois

N°	Code patient	Cp (ng/ml)	Réponse optimale attendue au plus tard à 18 mois selon GAT-LMC	Observance selon Investigateur	N°	Code patient	Cp (ng/ml)	Réponse attendue au plus tard à 18 mois selon GAT-LMC (RMM)	Observance selon Investigateur
1	B102	960	1	1	61	E405	1179	1	1
2	B103	1119	0	1	62	E408	1811	0	0
3	B104	2273	1	1	63	E409	1345	1	1
4	B105	1369	0	1	64	E413	1516	1	1
5	B106	1988	1	1	65	E414	1063	1	1
6	B110	1409	0	0	66	F501	1671	0	0
7	B111	1735	1	1	67	F502	1983	1	1
8	B112	1381	0	0	68	G601	2038	1	1
9	B115	1149	1	1	69	G603	1835	1	1
10	B118	1672	1	1	70	G606	1306	1	1
11	B119	2062	1	1	71	G607	900	1	1
12	B120	958	1	1	72	G609	1459	1	1
13	B122	77	0	0					
14	B123	2182	1	1					
15	B124	1425	1	1					
16	B127	1020	0	0					
17	B129	2167	1	1					
18	B130	923	1	1					
19	B131	1001	1	1					
20	B132	2229	1	0					
21	B133	1220	1	1					
22	B134	1132	1	1					
23	B135	1209	1	1					
24	B136	771	1	1					
25	B137	655	0	0					
26	B139	1657	1	1					
27	B140	1306	1	1					
28	B141	922	1	1					
29	B143	2433	1	1					
30	B146	1340	1	1					
31	B148	1442	1	1					
32	B150	1242	1	1					
33	B156	1181	1	0					
34	B159	2083	1	1					
35	B160	957	1	1					
36	B162	1507	1	1					
37	B167	1548	1	0					
38	B170	2589	1	1					
39	B176	1233	1	1					
40	B178	1863	1	1					
41	C201	1262	1	1					
42	C202	1636	1	0					
43	C203	1060	1	1					
44	C204	1073	1	1					
45	C205	785	1	1					
46	C206	1273	1	1					
47	D301	1738	1	1					
48	D302	630	1	0					
49	D303	1478	0	1					
50	D305	1142	1	1					
51	D306	1492	1	1					
52	D307	1217	1	1					
53	D308	1263	1	1					
54	D310	1331	1	1					
55	D312	1001	1	1					
56	D313	1416	1	1					
57	D314	1014	1	1					
58	D318	2007	1	1					
59	E401	1034	1	1					
60	E403	1877	1	1					

Annexes

Coordonnées de la courbe ROC - Réponse moléculaire - 18 mois - Critères GAT-LMC

Positif si supérieur ou égal à (ng/ml)	Sensibilité	1 - Spécificité	Positif si supérieur ou égal à (ng/ml)	Sensibilité	1 - Spécificité
76,0	1	1	1357,0	0,452	0,6
353,5	1	0,9	1375,0	0,452	0,5
642,5	0,984	0,9	1395,0	0,452	0,4
713,0	0,984	0,8	1412,5	0,452	0,3
778,0	0,968	0,8	1420,5	0,435	0,3
842,5	0,952	0,8	1433,5	0,419	0,3
911,0	0,935	0,8	1450,5	0,403	0,3
922,5	0,919	0,8	1468,5	0,387	0,3
940,0	0,903	0,8	1485,0	0,387	0,2
957,5	0,887	0,8	1499,5	0,371	0,2
959,0	0,871	0,8	1511,5	0,355	0,2
980,5	0,855	0,8	1532,0	0,339	0,2
1007,5	0,823	0,8	1592,0	0,323	0,2
1017,0	0,806	0,8	1646,5	0,306	0,2
1027,0	0,806	0,7	1664,0	0,29	0,2
1047,0	0,79	0,7	1671,5	0,29	0,1
1061,5	0,774	0,7	1703,5	0,274	0,1
1068,0	0,758	0,7	1736,5	0,258	0,1
1096,0	0,742	0,7	1774,5	0,242	0,1
1125,5	0,742	0,6	1823,0	0,242	0
1137,0	0,726	0,6	1849,0	0,226	0
1145,5	0,71	0,6	1870,0	0,21	0
1164,0	0,694	0,6	1930,0	0,194	0
1180,0	0,677	0,6	1985,5	0,177	0
1195,0	0,661	0,6	1997,5	0,161	0
1213,0	0,645	0,6	2022,5	0,145	0
1218,5	0,629	0,6	2050,0	0,129	0
1226,5	0,613	0,6	2072,5	0,113	0
1237,5	0,597	0,6	2125,0	0,097	0
1252,0	0,581	0,6	2174,5	0,081	0
1262,5	0,565	0,6	2205,5	0,065	0
1268,0	0,548	0,6	2251,0	0,048	0
1289,5	0,532	0,6	2353,0	0,032	0
1318,5	0,5	0,6	2511,0	0,016	0
1335,5	0,484	0,6	2590,0	0	0
1342,5	0,468	0,6			

8.7. Données relatives aux réponses hématologiques à 3 mois

N°	Code patient	Cp (ng/ml)	RHC Optimale (au plus tard à 3 mois)	N°	Code patient	Cp (ng/ml)	RHC Optimale (au plus tard à 3 mois)
1	B101	834	1	23	B154	2305	1
2	B102	412	1	24	B155	450	1
3	B103	1182	1	25	B158	1143	1
4	B104	1783	1	26	B160	541	1
5	B110	1251	1	27	B163	669	1
6	B112	1255	1	28	B164	1151	1
7	B114	1018	1	29	B166	936	1
8	B115	726	1	30	B169	993	1
9	B116	2068	1	31	B170	1994	1
10	B117	468	1	32	B171	1717	1
11	B124	1321	1	33	B174	1003	1
12	B127	2321	1	34	B176	1362	1
13	B130	732	1	35	B178	1702	1
14	B132	1345	1	36	C205	700	1
15	B134	1560	1	37	D304	1028	1
16	B135	1527	1	38	D312	858	1
17	B136	826	1	39	D313	1535	1
18	B138	1219	1	40	D314	837	1
19	B139	1489	1	41	D318	1082	1
20	B148	1147	1	42	D320	1172	1
21	B150	1144	1	43	D322	1971	1
22	B152	1495	1	44	D323	951	1

8.8. Données relatives à la détermination du seuil d'efficacité de la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib pour l'obtention d'une réponse cytogénétique optimale (RCyC) à 6 mois

N°	Code patient	Cp (ng/ml)	RCyC au plus tard à 6 mois
1	B101	1448	1
2	B110	2204	0
3	B114	1311	0
4	B115	993	0
5	B117	791	0
6	B118	1812	1
7	B119	2062	1
8	B121	1035	0
9	B122	1141	0
10	B123	1272	1
11	B124	1439	1
12	B126	0	0
13	B128	77	0
14	B132	1345	1
15	B134	943	1
16	B135	1527	1

Coordonnées de la courbe ROC - Réponse cytogénétique - 6 mois

Positif si supérieur ou égal à (ng/ml)	Sensibilité	1 - Spécificité
-1,0	1	1
38,5	1	0,875
434,0	1	0,75
867,0	1	0,625
968,0	0,875	0,625
1014,0	0,875	0,5
1088,0	0,875	0,375
1206,5	0,875	0,25
1291,5	0,75	0,25
1328,0	0,75	0,125
1392,0	0,625	0,125
1443,5	0,5	0,125
1487,5	0,375	0,125
1669,5	0,25	0,125
1937,0	0,125	0,125
2133,0	0	0,125
2205,0	0	0

8.9. Données relatives à l'évaluation du potentiel prédictif de la détermination précoce des concentrations plasmatiques résiduelles de l'imatinib pour la réponse moléculaire à 12 mois (critères ELN)

Inclusion de tous les patients / Exclusion des valeurs extrêmes

N°	Code patient	Cp à 1 mois (ng/ml)	Réponse optimale à 12 mois selon ELN (RMM)	N°	Code patient	Cp à 1 mois (ng/ml)	Réponse optimale à 12 mois selon ELN (RMM)
1	B112	608	0	17	B155	1199	0
2	B115	598	0	18	B157	1031	0
3	B124	1777	1	19	B158	913	0
4	B127	1694	0	20	B160	933	1
5*	B128	77	0	21	B162	1617	1
6	B130	507	1	22	B170	2019	1
7	B132	2083	1	23	C205	700	1
8	B135	1652	1	24	D304	1028	0
9	B136	731	1	25	D309	1090	0
10	B139	1462	1	26	D313	1535	1
11	B141	1075	0	27	D314	1208	1
12	B148	2132	1	28	D318	1868	1
13	B149	1226	0	29*	D319	2108	0
14	B150	1243	1	30	D320	1067	0
15	B152	562	0	31	D321	1228	0
16*	B154	1730	0	32	E408	976	0

* Valeurs extrêmes

Coordonnées de la courbe ROC - Potentiel prédictif 1 mois / 12 mois - Réponse moléculaire - Critères ELN - Inclusion de tous les patients

Positif si supérieur ou égal à (ng/ml)	Sensibilité	1 - Spécificité	Positif si supérieur ou égal à (ng/ml)	Sensibilité	1 - Spécificité
76,0	1	1	1217,0	0,667	0,294
292,0	1	0,941	1227,0	0,667	0,235
534,5	0,933	0,941	1235,5	0,667	0,176
580,0	0,933	0,882	1352,5	0,6	0,176
603,0	0,933	0,824	1498,5	0,533	0,176
654,0	0,933	0,765	1576,0	0,467	0,176
715,5	0,867	0,765	1634,5	0,4	0,176
822,0	0,8	0,765	1673,0	0,333	0,176
923,0	0,8	0,706	1712,0	0,333	0,118
954,5	0,733	0,706	1753,5	0,333	0,059
1002,0	0,733	0,647	1822,5	0,267	0,059
1029,5	0,733	0,588	1943,5	0,2	0,059
1049,0	0,733	0,529	2051,0	0,133	0,059
1071,0	0,733	0,471	2095,5	0,067	0,059
1082,5	0,733	0,412	2120,0	0,067	0
1144,5	0,733	0,353	2133,0	0	0
1203,5	0,733	0,294			

Coordonnées de la courbe ROC - Potentiel prédictif 1 mois / 12 mois - Réponse moléculaire -
Critères ELN - Exclusion des valeurs extrêmes

Positif si supérieur ou égal à (ng/ml)	Sensibilité	1 - Spécificité
506,0	1	1
534,5	0,933	1
580,0	0,933	0,929
603,0	0,933	0,857
654,0	0,933	0,786
715,5	0,867	0,786
822,0	0,8	0,786
923,0	0,8	0,714
954,5	0,733	0,714
1002,0	0,733	0,643
1029,5	0,733	0,571
1049,0	0,733	0,5
1071,0	0,733	0,429
1082,5	0,733	0,357
1144,5	0,733	0,286
1203,5	0,733	0,214
1217,0	0,667	0,214
1227,0	0,667	0,143
1235,5	0,667	0,071
1352,5	0,6	0,071
1498,5	0,533	0,071
1576,0	0,467	0,071
1634,5	0,4	0,071
1673,0	0,333	0,071
1735,5	0,333	0
1822,5	0,267	0
1943,5	0,2	0
2051,0	0,133	0
2107,5	0,067	0
2133,0	0	0

8.10. Données relatives à l'évaluation du potentiel prédictif de la détermination précoce des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib pour la réponse moléculaire à 18 mois (critères GAT-LMC)

Inclusion de tous les patients

N°	Code patient	Cp à 1 mois (ng/ml)	Réponse optimale à 18 mois selon GAT-LMC (RMM)	N°	Code patient	Cp à 1 mois (ng/ml)	Réponse optimale à 18 mois selon GAT-LMC (RMM)
1	B112	608	0	11	B148	2132	1
2	B115	598	1	12	B150	1243	1
3	B124	1777	1	13	B160	933	1
4	B127	1694	0	14	B162	1617	1
5	B130	507	1	15	B170	2019	1
6	B132	2083	1	16	C205	700	1
7	B135	1652	1	17	D313	1535	1
8	B136	731	1	18	D314	1208	1
9	B139	1462	1	19	D318	1868	1
10	B141	1075	1				

Coordonnées de la courbe ROC - Potentiel prédictif 1 mois / 18 mois - Réponse moléculaire - Critères GAT-LMC - Inclusion de tous les patients

Positif si supérieur ou égal à (ng/ml)	Sensibilité	1 - Spécificité
506,0	1	1
552,5	0,941	1
603,0	0,882	1
654,0	0,882	0,5
715,5	0,824	0,5
832,0	0,765	0,5
1004,0	0,706	0,5
1141,5	0,647	0,5
1225,5	0,588	0,5
1352,5	0,529	0,5
1498,5	0,471	0,5
1576,0	0,412	0,5
1634,5	0,353	0,5
1673,0	0,294	0,5
1735,5	0,294	0
1822,5	0,235	0
1943,5	0,176	0
2051,0	0,118	0
2107,5	0,059	0
2133,0	0	0

8.11. Données relatives à la détermination de la variabilité inter-individuelle de la concentration plasmatique résiduelle d'imatihib

Variabilité inter-individuelle 1 mois - 300 mg/j

N°	Code patient	Cp à 1 mois (ng/ml) (300 mg)
1	B149	1226
2	B158	913

Variabilité inter-individuelle 1 mois - 400 mg/j

N°	Code patient	Cp à 1 mois (ng/ml) (400 mg)	N°	Code patient	Cp à 1 mois (ng/ml) (400 mg)
1	B115	598	15	B164	1598
2	B124	1777	16	B166	1066
3	B125	5083	17	B169	853
4	B127	1694	18	B170	2019
5	B138	995	19	C207	1617
6	B139	1462	20	D312	989
7	B141	1075	21	D313	1769
8	B148	2132	22	D318	1868
9	B150	1243	23	D319	2108
10	B154	1730	24	D320	1067
11	B155	1199	25	D322	1971
12	B160	933	26	E411	475
13	B162	1617	27	E412	451
14	B163	969			

Variabilité inter-individuelle 3 mois - 300 mg/j

N°	Code patient	Cp à 3 mois (ng/ml) (300 mg)
1	B132	1296
2	B149	1364
3	B151	1464
4	B152	1567
5	B158	1143
6	C207	1009

Annexes

Variabilité inter-individuelle 3 mois - 400 mg/j

N°	Code patient	Cp à 3 mois (ng/ml) (400 mg)	N°	Code patient	Cp à 3 mois (ng/ml) (400 mg)
1	B101	834	23	B160	541
2	B102	412	24	B164	1151
3	B103	1182	25	B166	936
4	B109	201	26	B167	957
5	B110	1251	27	B168	1188
6	B112	1255	28	B169	993
7	B114	1018	29	B170	1994
8	B115	726	30	B171	1717
9	B117	468	31	B176	1362
10	B124	1321	32	B178	1702
11	B127	2321	33	C206	1347
12	B130	732	34	D306	1118
13	B134	1560	35	D312	858
14	B136	562	36	D313	1658
15	B138	1620	37	D317	1238
16	B139	1489	38	D318	1443
17	B147	546	39	D321	2788
18	B148	1147	40	D322	1991
19	B150	1144	41	D323	988
20	B154	2305	42	E401	946
21	B155	450	43	E405	531
22	B157	1170	44	E410	949

Variabilité inter-individuelle 12 mois - 300 mg/j

N°	Code patient	Cp à 12 mois (ng/ml) (300 mg)
1	B128	0
2	B140	1306
3	B149	1233
4	B154	1418
5	B158	1257

Variabilité inter-individuelle 12 mois - 400 mg/j

N°	Code patient	Cp à 12 mois (ng/ml) (400 mg)	N°	Code patient	Cp à 12 mois (ng/ml) (400 mg)
1	B101	1388	37	B160	957
2	B102	2227	38	B162	2032
3	B103	1203	39	B173	1819
4	B104	2048	40	C201	1262
5	B105	1133	41	C202	784
6	B106	1988	42	C203	1060
7	B110	1452	43	C205	791
8	B111	1735	44	C206	1099
9	B112	1456	45	D301	1738
10	B115	754	46	D302	501
11	B117	631	47	D303	801
12	B119	2206	48	D305	1142
13	B120	727	49	D306	663
14	B122	1242	50	D307	1327
15	B123	2182	51	D308	1263
16	B124	1425	52	D310	1396
17	B126	0	53	D311	1281
18	B127	1343	54	D312	1001
19	B129	2167	55	D313	1416
20	B130	923	56	D314	1014
21	B131	1001	57	D315	201
22	B132	2229	58	D318	2007
23	B133	873	59	E401	1148
24	B134	1046	60	E403	1541
25	B135	1209	61	E405	1179
26	B137	537	62	E407	1300
27	B139	1657	63	E408	1100
28	B141	1080	64	E414	1063
29	B143	2433	65	F501	2408
30	B146	1340	66	F502	1983
31	B148	1442	67	G601	2038
32	B150	1059	68	G602	0
33	B152	1328	69	G606	1306
34	B155	731	70	G607	900
35	B157	876	71	G609	1459
36	B159	1816	72	G610	613

Variabilité inter-individuelle 18 mois - 400 mg/j

N°	Code patient	Cp (ng/ml) (400 mg)	N°	Code patient	Cp (ng/ml) (400 mg)
1	B102	844	22	B137	684
2	B103	1119	23	B139	2109
3	B104	1860	24	B141	922
4	B105	1782	25	B143	2622
5	B106	1921	26	B146	1456
6	B110	2489	27	B159	2157
7	B111	1648	28	C201	1198
8	B112	1564	29	C203	1260
9	B115	1149	30	C205	962
10	B119	2153	31	C206	1059
11	B120	958	32	D301	1584
12	B122	77	33	D302	630
13	B123	1520	34	D303	536
14	B124	1439	35	D305	1392
15	B127	1020	36	D307	1448
16	B129	1368	37	D308	1435
17	B130	1167	38	D310	1094
18	B131	1211	39	D312	1006
19	B133	955	40	D313	1318
20	B134	1132	41	D314	792
21	B135	1200	42	F501	1671

Annexes

8.12. Données relatives à la détermination de la variabilité intra-individuelle de la concentration plasmatique résiduelle d'imatib : 400 mg/j, 300 mg/j, 600 mg/j

400 mg/j

	B126*	B137*	B162	B164	B166	C208	D322	E405
	1123	537	1617	1598	1066	876	1971	531
	0	783	1507	1151	936	898	1991	650
	837	684	1723	1206	976	768	1821	1113
	800	655	2032	787	853	706	1706	1179
m (ng/ml)	690	665	1720	1186	958	812	1872	868
σ	417,5	87,7	195,8	287,5	76,6	78,5	116,3	281,9
CV (%)	60,5	13,2	11,4	24,2	8,0	9,7	6,2	32,5

	B152	B167*	D304	D306	E403
	1689	957	1028	1118	1052
	1440	1629	948	1160	1486
	1222	1548	1206	1007	1541
	1305	1551	1155	663	1969
	1328	1838	1218	1854	1877
m (ng/ml)	1397	1505	1111	1160	1585
σ	180,9	328,1	118,2	434,1	363,5

	B101	B117*	B123	B129	B130	B133	B136	B155*	B157	B159	B163	B170	C205	D303	D307	D308
	834	468	1272	2167	507	873	731	1199	1031	1620	969	2019	700	717	1217	1263
	1131	360	1155	1073	732	1220	562	1085	1229	1949	930	1748	785	923	1327	1191
	1448	714	2507	2399	842	955	775	837	2002	1816	943	1994	791	1038	1448	1435
	1311	791	1633	2352	923	1020	1067	985	970	2083	984	1789	642	801	1732	1809
	1668	470	1242	1368	1225	986	771	627	1291	1744	991	1952	796	580	1472	1368
	1388	631	2182	2227	1167	1270	781	731	976	2157	1136	1702	962	536	1343	1244
m (ng/ml)	1297	572	1665	1931	899	1054	781	911	1250	1895	992	1867	779	766	1423	1385
σ	286,7	166,0	560,5	564,4	269,6	156,6	162,7	217,8	392,2	205,7	74,3	137,1	108,6	194,8	177,0	225,8
CV (%)	22,1	29,0	33,7	29,2	30,0	14,9	20,8	23,9	31,4	10,9	7,5	7,3	13,9	25,4	12,4	16,3

	B141	B143	B146	B148	B150	B154	D301	D305	D312	D318
	1075	2364	1340	2132	1243	1730	1356	1142	989	1868
	988	2203	1063	1147	1144	2009	1598	1072	858	1082
	753	2433	1112	1123	1229	2305	1713	1392	869	1443
	915	2031	779	1264	1242	1816	1738	962	760	1249
	1080	2622	1456	1242	1048	1558	1948	1395	1001	1824
	1100	2631	1185	1884	1144	1755	1584	1096	740	1752
	922	2733	1237	1442	1059	2090	1751	1210	1006	2007
m (ng/ml)	976	2431	1167	1462	1158	1895	1670	1181	889	1604
σ	124,2	253,0	217,2	393,5	83,3	253,6	183,3	163,2	112,9	348,1
CV (%)	12,7	10,4	18,6	26,9	7,2	13,4	11,0	13,8	12,7	21,7

	B119	B120	B131	B132*	B135	B139	B160	C201	D302*	D310	D314
	1238	727	1063	1337	1652	1462	933	1307	630	1396	1208
	2062	634	1094	2083	1527	1489	711	990	436	1689	837
	2018	1075	1581	2366	1296	1332	541	885	501	1494	956
	1412	958	1001	2129	1661	1678	567	895	0	1331	684
	2206	1121	1136	2262	1473	2727	749	1262	326	1307	1001
	1755	1000	1211	2883	1425	1621	1025	1263	77	1089	1014
	2153	959	1298	2410	1209	1657	805	905	2117	1562	938
	1792	1541	799	2229	1200	2109	957	1198	1336	1094	792
m (ng/ml)	1830	1002	1148	2212	1430	1759	786	1088	678	1370	929
σ	352,0	273,8	229,2	431,8	182,7	453,4	178,6	186,1	711,2	212,2	159,6
CV (%)	19,2	27,3	20,0	19,5	12,8	25,8	22,7	17,1	104,9	15,5	17,2

	B104	B105	B111	B115	B122*	B124	B127*	C206
	1783	1133	1305	598	1141	1777	1694	1347
	2358	1684	1735	726	1189	1635	2321	1030
	2259	1782	1825	744	1242	1321	1390	1273
	2353	1369	1490	993	1375	1224	1325	1036
	2048	1420	1648	827	1872	1439	1013	1099
	2372	1329	1649	753	77	1262	1343	1058
	2436	1661	1566	754	1406	1425	1524	1167
	1860	1438	1698	1253	1099	1746	1193	1059
	1876	1066	1514	1037	1691	1439	1020	1118
m (ng/ml)	2149	1431	1603	854	1232	1474	1425	1132
σ	257,8	244,1	154,4	202,2	504,1	202,3	401,6	111,3
CV (%)	12,0	17,1	9,6	23,7	40,9	13,7	28,2	9,8

	B103	B134	D313
	1182	1560	1769
	1176	977	1535
	1030	943	1658
	1308	899	2253
	1441	1403	2298
	1203	817	1512
	1186	1046	2526
	1119	1254	1434
	1458	1132	1416
	1665	550	1318
m (ng/ml)	1377	1058	1772
σ	191,5	293,7	429,5
CV (%)	15,0	27,8	24,2

	B102	B106	B112*	C203
	412	1285	608	1060
	432	2451	1255	1192
	960	1988	1370	1014
	938	1996	1361	1260
	756	2282	853	792
	756	1921	1456	917
	756	1887	1614	892
	756	2020	1274	930
	756	1938	1564	1458
	756	1904	1381	1036
	756	1702	1662	1083
m (ng/ml)	756	1943	1309	1058
σ	756	296,6	319,3	188,8
CV (%)	756	15,3	24,4	17,8

	B110*
	1568
	1251
	3565
	2250
	1942
	693
	1422
	1452
	1674
	2489
	1409
	1220
	3371
m (ng/ml)	1870
σ	845,0
CV (%)	45,2

300 mg/j

	B149
	1226
	1364
	933
	850
	929
	1233
	756
m (ng/ml)	1042
σ	230,0
CV (%)	22,1

	B140
	1306
	709
	1174
	1563
	2001
	1083
m (ng/ml)	1306
σ	441,1
CV (%)	33,8

	B128*	B158*
	77	913
	1544	1143
	0	1150
	0	954
	0	1257
m (ng/ml)	324	1083
σ	682,7	144,6
CV (%)	210,6	13,3

	C204
	1073
	1247
	1200
	1070
m (ng/ml)	1148
σ	89,8
CV (%)	7,8

600 mg/j

	B118
	1812
	1649
	1637
	1711
	1488
	1907
	2000
	1628
m (ng/ml)	1729
σ	167,1
CV (%)	9,7

	D306
	1252
	1492
	1313
	1318
m (ng/ml)	1344
σ	103,3
CV (%)	7,7

* Non observants

8.13. Données relatives à la recherche d'un lien significatif entre l'intensité de la réponse moléculaire et les concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib

N°	Code patient	Cp au moment de la réponse (ng/ml)	Intensité RM	N°	Code patient	Cp au moment de la réponse (ng/ml)	Intensité RM
1	B102	960	3	62	B159	2157	3
2	B103	1203	1,5	63	B160	957	3
3	B104	2273	4	64	B162	1507	3
4	B104	2048	5	65	B167	1548	3
5	B105	1133	1,5	66	B170	2589	3
6	B105	1661	1,5	67	B173	1760	1,5
7	B106	1988	3	68	B176	1233	3
8	B110	1452	1,5	69	B178	1863	3
9	B111	1735	4	70	C201	1262	3
10	B112	1456	1,5	71	C202	784	1,5
11	B115	754	1,5	72	C202	1636	3
12	B115	1149	3	73	C203	1060	4
13	B117	631	1,5	74	C204	1073	3
14	B118	1672	3	75	C205	785	3
15	B118	2000	4	76	C205	962	4
16	B119	1238	4	77	C206	1273	3
17	B119	2062	5	78	C206	1059	4
18	B120	727	1,5	79	D301	1738	3
19	B120	958	3	80	D302	630	3
20	B120	1541	4	81	D303	801	1,5
21	B122	1242	1,5	82	D303	1478	1,5
22	B123	1272	4	83	D304	1155	1,5
23	B123	1520	4,5	84	D305	1395	3
24	B124	1425	4	85	D306	663	1,5
25	B126	0	1,5	86	D306	1492	3
26	B127	1343	1,5	87	D307	1217	4
27	B128	0	1,5	88	D308	1263	3
28	B129	2167	4	89	D309	1698	1,5
29	B130	923	3	90	D310	1331	4
30	B130	1167	4	91	D311	1281	1,5
31	B131	1001	3	92	D312	1001	4,5
32	B131	1298	4	93	D313	1416	4,5
33	B132	2229	3	94	D314	1014	3
34	B133	1220	5	95	D315	201	1,5
35	B133	955	4,5	96	D318	2007	3
36	B133	1270	5	97	D319	866	1,5
37	B134	1046	1,5	98	D320	0	1,5
38	B134	1132	3	99	D321	1856	1,5
39	B135	1209	3	100	D324	1063	1,5
40	B136	771	3	101	E401	1034	3
41	B137	537	1,5	102	E403	1877	3
42	B139	1657	3	103	E405	1179	4
43	B140	1306	4	104	E407	1300	1,5
44	B140	1563	4,5	105	E408	1100	1,5
45	B140	2001	5	106	E409	1345	4,5
46	B141	1080	1,5	107	E412	540	1,5
47	B141	922	4	108	E413	1516	3
48	B143	1974	3	109	E414	1063	4,5
49	B143	2433	4	110	F501	2408	1,5
50	B146	1340	4	111	F502	1983	3
51	B148	1442	3	112	G601	2038	4
52	B149	756	1,5	113	G602	0	1,5
53	B150	1242	3	114	G603	1835	3
54	B150	1059	4	115	G606	1306	5
55	B152	1305	1,5	116	G607	900	4,5
56	B154	1418	1,5	117	G608	367	1,5
57	B155	731	1,5	118	G609	1459	4
58	B156	1181	3	119	G610	613	1,5
59	B157	876	1,5	120	G611	763	1,5
60	B158	1257	1,5	121	G612	202	1,5
61	B159	2083	4				

8.14. Codification

Centre	Hématologie CLCC Blida	B
	CTS Beni-Messous	C
	Hématologie Beni-Messous	D
	Hématologie Tizi-Ouzou	E
	Médecine Interne Rouiba	F
Sexe	Hématologie CHU Blida	G
	Féminin	F
Niveau d'instruction	Masculin	M
	Non scolarisé	0
	Primaire	1
	Moyen	2
	Secondaire	3
Sortie de l'étude	Universitaire	4
	Oui	1
Dc (diagnostic) cytogénétique	Non	0
	Oui	1
Dc (diagnostic) moléculaire	Non	0
	Oui	1
SPMG (présence de splénomégalie au diagnostic)	Non	0
	Oui	1
Autres anomalies chromosomiques (présence d'ACA)	Non	0
	Oui	1
Type d'anomalie (type d'ACA)	Non applicable	0
	Donnée manquante	1
	Délétion Der 9	2
	Double Ph	3
	Tr variante	4
Pathologies associées (présence)	Oui	1
	Non	0
Traitements associés (liés à d'autres pathologies)	Oui	1
	Non	0
Modification de posologie	Oui	1
	Non	0
Observance selon patient	Oui	1
	Non	0
Observance selon investigateur	Oui	1
	Non	0
Interruption du traitement (momentanée)	Oui	1
	Non	0
Switch (vers inhibiteur de 2ème génération ou chimiothérapie)	Non	0
	Switch vers nilotinib	Nilotinib
	Switch vers dasatinib	Dasatinib
	Introduction d'une chimiothérapie	Chimio
Réponses au traitement : réponses hématologique complète (RHC), cytogénétique complète (RCyC) ou moléculaire majeure (RMM), selon le cas	Oui	1
	Non	0
Effets indésirables et toxicités : Grade, selon le cas	Absence	0
	Grade 1	1
	Grade 2	2
	Grade 3	3
	Grade 4	4
Concentration plasmatique résiduelles d'imatinib (ng/ml)		
Intensité RM (intensité de la réponse moléculaire)	< RMM	1,5
	RM3 atteinte	3
	RM4 atteinte	4
	RM 4,5 atteinte	4,5
	RM 5 atteinte	5

Résumé

Introduction : Le cancer constitue une cause majeure de décès dans le monde avec 8,8 millions de décès en 2015. En Algérie la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) occupe la 5^{ème} place des cancers. L'introduction des thérapies ciblées, avec l'imatinib en tête de liste, a révolutionné son traitement. La variabilité de la concentration plasmatique de l'imatinib peut être à l'origine d'échecs thérapeutiques. Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de l'imatinib, largement répandu dans d'autres pays, n'est malheureusement pas pratiqué en Algérie.

Objectifs : Le but de ce travail est d'introduire le STP de l'imatinib en Algérie. Pour cela, la mise au point d'une méthode d'analyse et la détermination du seuil d'efficacité de la concentration plasmatique résiduelle de l'imatinib dans notre population, sont des préalables indispensables. Ils constituent le principal objectif de cette étude.

Matériels et méthodes : Une étude de stratégie diagnostique multicentrique a été menée sur une population constituée de 139 patients provenant de 16 wilayas de la région centre. Les patients ont été prélevés, en parallèle au suivi de la réponse au traitement, pour dosage de l'imatinibémie qui a été réalisé par HPLC-DAD.

Résultats : Les réponses hématologique, cytogénétique et moléculaire des patients concordent avec les données de la littérature. Une importance particulière a été accordée à la réponse moléculaire, pour laquelle un seuil d'efficacité compris entre 1200 et 1250 ng/ml a été mis en évidence, après qu'un lien ait été établi entre les concentrations d'imatinib et la réponse moléculaire majeure. Un lien significatif a également été mis en évidence entre la réponse moléculaire et l'observance au traitement.

Conclusion : Le seuil déterminé au cours de nos investigations se rapproche plus du seuil de 1000 ng/ml, recommandé par les occidentaux que de celui proposé par les chercheurs jordaniens, qui dépasse les 2000 ng/ml.

L'introduction du STP de l'imatinib devrait permettre d'aider les prescripteurs à optimiser la prise en charge des patients atteints de LMC.

Mots clés : Imatinib - Suivi thérapeutique pharmacologique - Thérapie ciblée - Imatinibémie - Leucémie myéloïde chronique - Inhibiteur de tyrosine kinases - Algérie

ملخص

المقدمة : يمثل مرض السرطان أحد الأسباب الرئيسية للوفيات في العالم، وقد سجل 8،8 مليون وفاة للمصابين به في 2015. يشغل سرطان الدم النخاعي المزمن (س د ن م) المرتبة الخامسة في قائمة السرطان في الجزائر. وقد شكل ادخال العلاجات المستهدفة ثورة في علاجه، مع دواء اماتينيب في اول القائمة. قد تكون تغيرات التركيز البلازماتي لاماتينيب أحد أسباب فشل العلاج. المتابعة الدوائية العلاجية (م د ع) للاماتينيب غير ممارسة للأسف في الجزائر، بالرغم من انها شائعة في بلدان أخرى.

الأهداف : الهدف من هذا العمل هو ادخال المتابعة الدوائية العلاجية للاماتينيب في الجزائر. وفي هذا الصدد، يمثل اعداد طريقة تحليل وتحديد عتبة فعالية التركيز البلازماتي المتبقي للاماتينيب عند العينة شروط مسبقة ضرورية. وتمثل الهدف الرئيسي لهذه الدراسة.

المعدات والطرق المستعملة : لقد تمت دراسة استراتيجية متعددة المراكز على عينة مشكلة من 139 مريض قادمين من 16 ولاية من المنطقة الوسطى للوطن. وتم أخذ عينات الدم للمرضى، تماثيا مع متابعة التجاوب للعلاج، لقياس التركيز البلازماتي لاماتينيب باستعمال HPLC-DAD (كروماتوغرافيا سائلة عالية الضغط مقترنة بكاشف الصمام الثنائي)

النتائج : ان الإجابات الدموية، الوراثة-الخلوية والجزئية تتوافق مع المعطيات الأدبية. أعطيت أهمية خاصة للإجابة الجزئية، التي تم ابراز عتبة فعاليتها المحصورة ما بين 1200 و1250 نغ/مل، بعدما تم إقامة علاقة ما بين تركيزات الاماتينيب والإجابة الجزئية الكبرى. تم كذلك تسليط الضوء على الصلة الهامة الموجودة ما بين الإجابة الجزئية ومراعاة العلاج.

الخاتمة : العتبة المحددة من خلال بحوثنا تقترب أكثر من عتبة 1000 نغ/مل الموصى بها من طرف الغربيين مما تقترب للعتبة المقترحة من طرف الباحثين الأردنيين التي تتجاوز 2000 نغ/مل.

ادخال المتابعة الدوائية العلاجية سيسمح من مساعدة الأطباء المعالجون من تحسين التكفل بالمرضى المصابين بسرطان الدم النخاعي المزمن.

الكلمات الجوهرية: اماتينيب - المتابعة الدوائية العلاجية - علاج مستهدف - التركيز البلازماتي لاماتينيب - سرطان الدم النخاعي المزمن- مانع التيروسين كيناز - الجزائر.

Abstract

Introduction : Cancer is a major cause of death in the world with 8.8 million deaths in 2015. In Algeria, Chronic Myeloid Leukemia (CML) ranks 5th among cancers. The introduction of targeted therapies, with imatinib at the top of the list, has revolutionized its treatment. Variability in the plasma concentration of imatinib may cause treatment failure. Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of imatinib, widely used in other countries, is unfortunately not practiced in Algeria.

Objectives : The aim of this work is to introduce the TDM of imatinib in Algeria. For this, the development of an analysis method and the determination of the threshold of effectiveness of the residual plasma concentration of imatinib in our population are essential prerequisites. They constitute the main objective of this study.

Materials and methods : A multicentre diagnostic strategy study was conducted on a population of 139 patients from 16 willayas (departments) in the central region. We took blood samples from the patients, in parallel with the monitoring of the response to treatment, for determination of imatinibemia that was carried out by HPLC-DAD

Results : The haematological, cytogenetic and molecular responses of the patients agree with the data in the literature. Particular importance was given to the molecular response, for which an efficacy threshold of between 1200 and 1250 ng / ml was demonstrated, after a link was established between the concentrations of imatinib and the major molecular response. A significant link was also highlighted between molecular response and treatment compliance.

Conclusion: The threshold determined during our investigations is closer to the threshold of 1000 ng / ml, recommended by Westerners than to that proposed by Jordanian researchers, which exceeds 2000 ng / ml.

The introduction of TDM is expected to help prescribers optimize the management of patients with CML.

Keywords : Imatinib – Therapeutic Drug Monitoring - Targeted therapy - Imatinibemia - Chronic myeloid leukemia - Tyrosine kinase inhibitor - Algeria



Résumé

Introduction : Le cancer constitue une cause majeure de décès dans le monde avec 8,8 millions de décès en 2015. En Algérie la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) occupe la 5^{ème} place des cancers. L'introduction des thérapies ciblées, avec l'imatinib en tête de liste, a révolutionné son traitement. La variabilité de la concentration plasmatique de l'imatinib peut être à l'origine d'échecs thérapeutiques. Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de l'imatinib, largement répandu dans d'autres pays, n'est malheureusement pas pratiqué en Algérie.

Objectifs : Le but de ce travail est d'introduire le STP de l'imatinib en Algérie. Pour cela, la mise au point d'une méthode d'analyse et la détermination du seuil d'efficacité de la concentration plasmatique résiduelle de l'imatinib dans notre population, sont des préalables indispensables. Ils constituent le principal objectif de cette étude.

Matériels et méthodes : Une étude de stratégie diagnostique multicentrique a été menée sur une population constituée de 139 patients provenant de 16 wilayas de la région centre. Les patients ont été prélevés, en parallèle au suivi de la réponse au traitement, pour dosage de l'imatinibémie qui a été réalisé par HPLC-DAD.

Résultats : Les réponses hématologique, cytogénétique et moléculaire des patients concordent avec les données de la littérature. Une importance particulière a été accordée à la réponse moléculaire, pour laquelle un seuil d'efficacité compris entre 1200 et 1250 ng/ml a été mis en évidence, après qu'un lien ait été établi entre les concentrations d'imatinib et la réponse moléculaire majeure. Un lien significatif a également été mis en évidence entre la réponse moléculaire et l'observance au traitement.

Conclusion : Le seuil déterminé au cours de nos investigations se rapproche plus du seuil de 1000 ng/ml, recommandé par les occidentaux que de celui proposé par les chercheurs jordaniens, qui dépasse les 2000 ng/ml.

L'introduction du STP de l'imatinib devrait permettre d'aider les prescripteurs à optimiser la prise en charge des patients atteints de LMC.

Mots clés : Imatinib - Suivi thérapeutique pharmacologique - Thérapie ciblée - Imatinibémie - Leucémie myéloïde chronique - Inhibiteur de tyrosine kinases - Algérie

Directeur de thèse :
Pr. Mohamed AZZOUZ
Laboratoire de Toxicologie
Faculté de Médecine , Alger

Auteur :
Dr. Karine REGGABI
Laboratoire de Pharmacologie
Faculté de Médecine , Blida