

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -

FACULTE DE MEDECINE  
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



# Inhibiteurs de Tyrosine Kinase dans le Traitement des Hémopathies Malignes

Thèse d'exercice

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

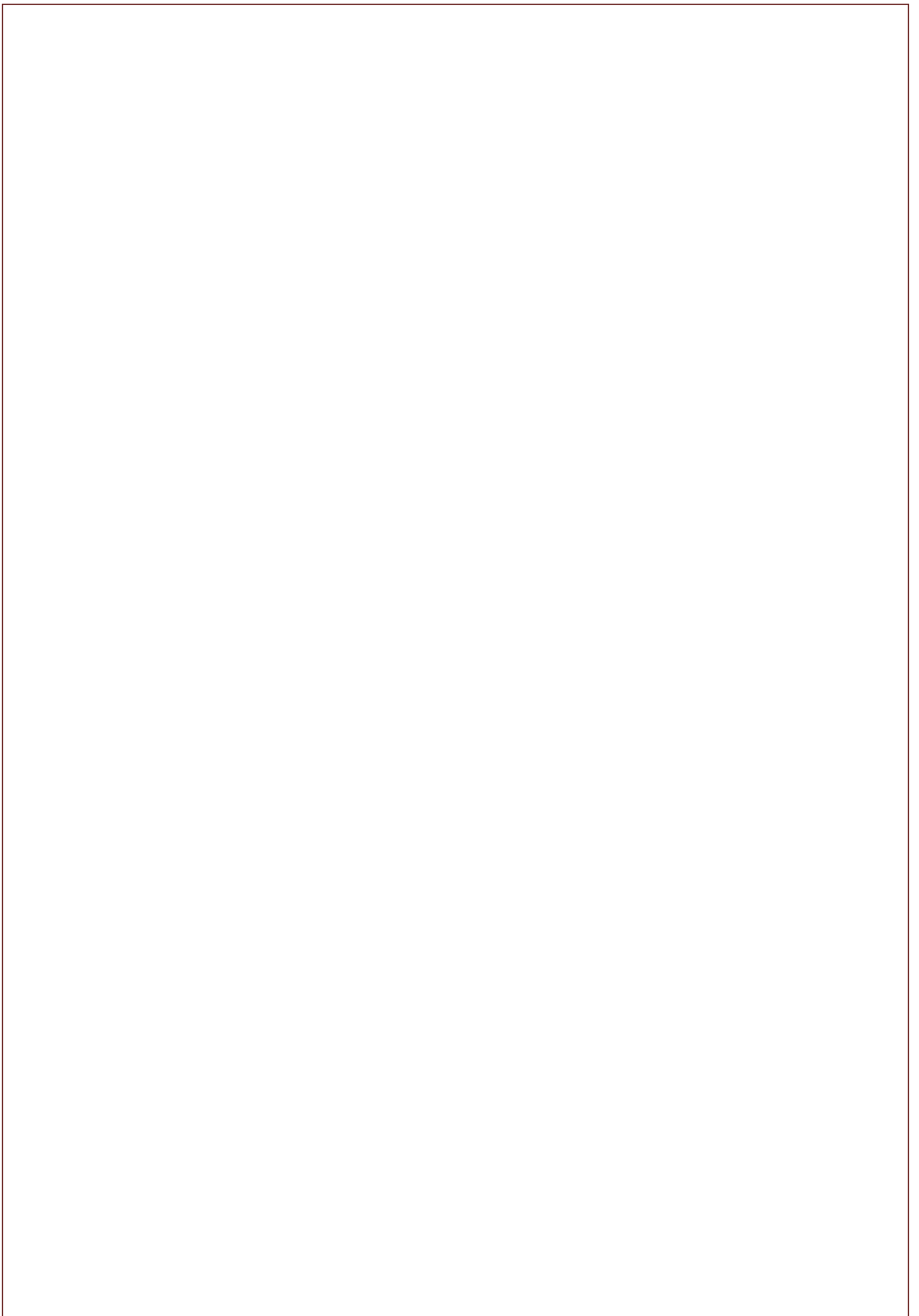
Session : Septembre 2017

Présentée par :

- SEMMANA Abir Nesrine
- TURKMAN Chaimaa

Devant le jury :

- Président de jury : Dr Salim DJELLOULI - Maître-Assistant en Pharmacologie USDB
- Examineur 1 : Dr Islem BENGHEZAL - Maître-Assistant en Biophysique USDB
- Examineur 2 : Dr Nabila HERROUG - Pharmacienne Spécialiste en Pharmacologie CHU-FF
- Promotrice : Dr Karine REGGABI - Maître-Assistante en Pharmacologie USDB



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -

FACULTE DE MEDECINE  
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



# Les Inhibiteurs de Tyrosine Kinase dans le Traitement des Hémopathies Malignes

Thèse d'exercice

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

Session : Septembre 2017

Présentée par :

- SEMMANA Abir Nesrine
- TURKMAN Chaimaa

Devant le jury :

- Président de jury : Dr Salim DJELLOULI - Maître-Assistant en Pharmacologie USDB
- Examineur 1 : Dr Islem BENGHEZAL - Maître-Assistant en Biophysique USDB
- Examineur 2 : Dr Nabila HERROUG - Pharmacienne Spécialiste en Pharmacologie CHU-FF
- Promotrice : Dr Karine REGGABI - Maître-Assistante en Pharmacologie USDB

## *Remerciements*

Nous remercions Allah de nous avoir donné le courage de poursuivre nos études, ainsi que nos parents qui se sont sacrifiés pour notre réussite.

Nous tenons à adresser nos sincères remerciements avec un grand respect à notre promotrice Dr. REGGABI, pour sa disponibilité, sa compréhension, ses conseils judicieux et son savoir-faire.

Un grand merci est adressé à tous nos professeurs qui nous ont suivies et donné autant de connaissances tout au long de notre cursus en Pharmacie.

Nous remercions également tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

## *Dédicaces*

*A mes parents pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.*

*A mes chères sœurs : Amira et Waaam pour leurs encouragements permanents et leur soutien moral.*

*A ma binôme et meilleure amie Chaimaa pour son appuie et son amitié.*

*A tous ceux qui ont cru en moi.*

*Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués et le fruit de votre soutien infailible.*

*Merci d'être toujours là pour moi.*

## *Dédicaces*

*A mes parents qui ont œuvré pour ma réussite, de par leur amour, leur soutien permanent, ainsi que tous les sacrifices et privations pour m'aider à avancer dans la vie.*

*A mon frère Mohamed, et mes sœurs Nejlaa et Hasnaa pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.*

*A mon binôme, et ma sœur Abir pour sa patience et son amitié.*

*A toute ma famille pour leur amour et encouragement.*

*Que ce travail soit l'expression de mon amour et gratitude envers vous.*

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma récapitulatif de l'histoire de leucémie myéloïde chronique (Originale).....	5
Figure 2 : Classification de l'OMS 2001 des hémopathies malignes myéloïdes .....	12
Figure 3 : Classification de l'OMS 2001 des hémopathies malignes myéloïdes .....	15
Figure 4 : Mécanisme moléculaire et l'activation de l'oncogène .....	19
Figure 5 : Balance entre l'action de l'oncogène et celle de gène suppresseur de tumeur dans la cellule normale et la cellule maligne .....	20
Figure 6 : Schéma qui résume la physiopathologie des hémopathies malignes (originale).....	21
Figure 7 : Représentation schématique des étapes de diagnostic des hémopathies maligne (Originale) .....	26
Figure8 : Description de gène Abl de chromosome 9 (originale).....	40
Figure 9 : Schéma descriptif de la protéine ABL (originale).....	42
Figure 10 : Schéma descriptif de gène Bcr localisé sur le chromosome 22 (originale).....	43
Figure11 : Description de la protéine BCR (originale).....	44
Figure 12 : Représentation schématique des points de cassure des gènes Bcr et Abl et des différentes protéines de fusion au cours des hémopathies malignes à chromosome Ph+ (originale).....	45
Figure 13 : Représentation de la voie de signalisation RAS induite par BCR-ABL (originale).....	47
Figure 14 : Schéma représentatif de la voie PIP3/AKT induite par BCR-AB (originale).....	48
Figure 15: Frottis sanguin de la LMC .....	53
Figure 16 : Frottis médullaire riche d'une LMC .....	54
Figure 17 : Disparition des adipocytes au cours de la LMC sur biopsie ostéo-médullaire .....	55
Figure 18 : Comparaison entre le caryotype normal et le caryotype de la LMC (originale).....	56
Figure 19 : Détection du gène de fusion Bcr-Abl par FISH .....	57
Figure 20 : Structure chimique de l'imatinib (originale).....	70
Figure 21 : Représentation de mécanisme d'action de l'imatinib.....	72
Figure 22 : Schéma représentatif des différents choix thérapeutiques pour le traitement de la LMC en phase chronique .....	97
Figure 23 : Schéma représentatif des différents choix thérapeutiques pour le traitement de la LMC en phase accélérée et blastique.....	98

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Diagnostic clinique des 3 phases de la LMC.....	52
Tableau 2 : Interprétation des scores pronostiques au cours de LMC.....	60
Tableau 3 : Liste des principaux effets indésirables rapportés avec l'imatinib.....	76-77
Tableau 4 : Liste des médicaments interagissant avec l'imatinib et mécanismes de ces interactions.....	79-80
Tableau 5 : Recommandations du calendrier de suivi de suivi de la LMC selon la société France d'hématologie et le réseau ELN 2013.....	82
Tableau 6 : Critères d'évaluation de la réponse au traitement par imatinib dans la LMC.....	85



## LISTE DES ABREVIATIONS

- ❖ **AB** : actine binding.
- ❖ **ABL** : abelson.
- ❖ **ADN** : acide désoxyribonucléique.
- ❖ **ADP** : adénosine diphosphate.
- ❖ **AF** : anémie de Fanconi.
- ❖ **AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdien.
- ❖ **AKT** : akt murine thymoma viral oncogene.
- ❖ **ARNm** : acide ribonucléique messenger.
- ❖ **ATP** : Adénosine triphosphate.
- ❖ **AUC** : aire sous la courbe.
- ❖ **BCR** : breakpoint cluster region.
- ❖ **BD** : DNA binding.
- ❖ **BLM** : gène bloom.
- ❖ **BOM** : biopsie ostéo médullaire.
- ❖ **Cbl** : Cas-Br-M (Murine) Ecotropic Retroviral Transforming Sequence B.
- ❖ **CDKI** : Cyclin-Dépendant Kinase Inhibitor.
- ❖ **CFU** : clony forming unit.
- ❖ **Crk** : Sarcoma virus CT10oncogene homologue.
- ❖ **CYP** : cytochrome P.
- ❖ **DD** : domaine de dimérisation.
- ❖ **EBV** : virus d'Epstein-Barr.
- ❖ **ELN** : European leukemia net.
- ❖ **ERK** : Extracellulars signal-regulated kinases.
- ❖ **FAB** : Franco américain britannique.
- ❖ **FISH** : Fluorescence In Situ par Hybridation.
- ❖ **Gab2** : associated-binding protein 2.
- ❖ **GAP** : GTPase activating protein.
- ❖ **G-CSF** : Granulocyte colony-stimulating factor.
- ❖ **GDP** : guanosine diphosphate.
- ❖ **Grb2** : Growth factor receptor-bound protein 2.
- ❖ **GTP** : guanosine triphosphate.
- ❖ **GVH** : greffon versus l'hôte.
- ❖ **HLA** : human leukocyte antigen.
- ❖ **HM** : hémopathie maligne.
- ❖ **HMG-COA** : hydroxyméthylglutaryl-CoA.
- ❖ **HOCT** : Hybrid oncocytic chromophobe tumors.
- ❖ **HPLC** : chromatographie liquide à haute performance.

- ❖ **HRR** : Homologous Repair.
- ❖ **HTLV** : virus T lymphotrope humain.
- ❖ **INR** : Internationale normalized ratio.
- ❖ **IPP** : inhibiteur de pompe à proton.
- ❖ **ITK** : inhibiteur de tyrosine kinase.
- ❖ **IUPAK** : International Union of Pure and Applied Chemistry.
- ❖ **JAK** : Janus kinases.
- ❖ **Kb** : kilo-base.
- ❖ **KDa** : Kilo Dalton.
- ❖ **LAL** : leucémie aiguë lymphoblastique.
- ❖ **LAM** : leucémie aiguë myéloïde.
- ❖ **LCMS/MS** : Spectrométrie de masse en tandem.
- ❖ **LH** : lymphome hodgkinien.
- ❖ **LLC** : leucémie lymphoïde chronique.
- ❖ **LMC** : leucémie myéloïde chronique.
- ❖ **M-BCR** : région majeure du gène BCR.
- ❖ **m-BCR** : région mineure du gène BCR.
- ❖ **μ-BCR** : région micro du gène BCR.
- ❖ **MDR** : Multi-Drug Resistance.
- ❖ **MEK** : mitogen-activated extracellular signal regulated kinases.
- ❖ **MO** : moelle osseuse.
- ❖ **NFS** : Numération Formule Sanguine.
- ❖ **NHEJ** : Non Homologous End-Joining.
- ❖ **NK** : naturel killer.
- ❖ **NLS** : nuclear localisation signal.
- ❖ **OMS** : organisation mondiale de la santé.
- ❖ **PCR** : polymerase chain reaction.
- ❖ **Ph** : Philadelphie.
- ❖ **PI3K** : phosphatidyl-inositol-3-kinase.
- ❖ **PIP3** : phosphatidylinositol-3, 4,5-triphosphate.
- ❖ **RAF** : v-raf murin sarcoma viral oncogene homologue b.
- ❖ **RAS** : Rat sarcoma viral oncogene homolog.
- ❖ **RCyC** : Réponse cytologique complète.
- ❖ **RHC** : Réponse hématologique complète.
- ❖ **RMM** : Réponse moléculaire majeur.
- ❖ **ROS** : Reactive Oxygen Species.
- ❖ **RT-qPCR** : Quantitative reverse transcription polymerase chain reaction.
- ❖ **SH** : SRC homology.
- ❖ **SMD** : syndrome myélodysplasique.
- ❖ **SOS** : Son Of Sevenless.
- ❖ **STAT** : Signal Transducers and Activators of Transcription.
- ❖ **STP** : Suivi thérapeutique pharmacologique.

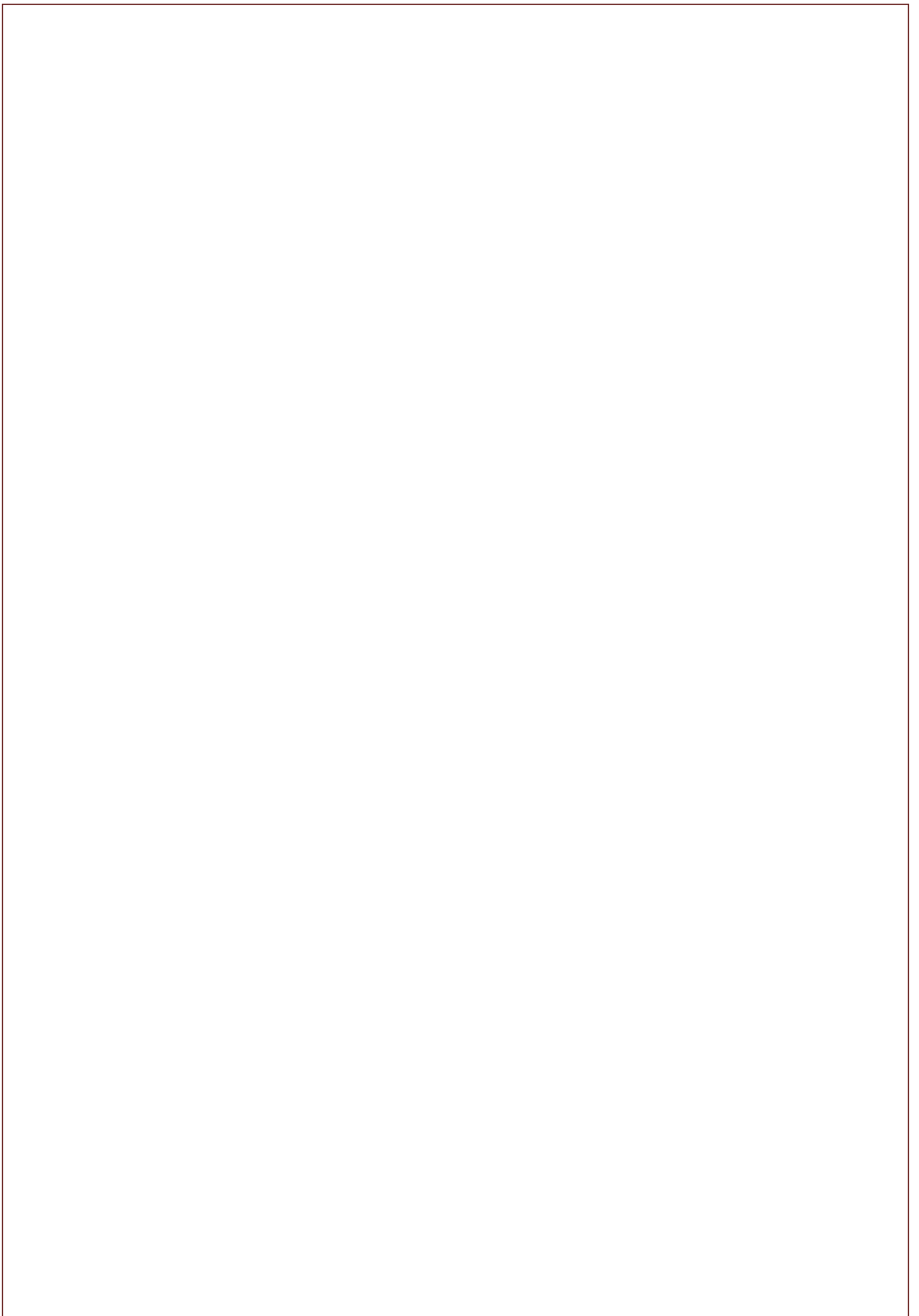
## Table des matières

Introduction .....	1
Historique.....	3
Références bibliographiques:.....	6
Chapitre 1 : Généralités sur les hémopathies malignes.....	8
I.1 Définition des hémopathies malignes :.....	9
I.2 Classification des hémopathies malignes :.....	10
I.2.1 Hémopathies malignes du tissu myéloïde : .....	10
I.2.1.1 Syndromes myéloprolifératifs :.....	10
I.2.1.2 Syndromes myélodysplasiques : .....	11
I.2.1.3 Syndromes myélodysplasiques / myéloprolifératifs :.....	11
I.2.1.4 Leucémies aiguës myéloïdes : .....	11
I.2.2 Hémopathies malignes du tissu lymphoïde : .....	13
I.2.2.1 Hémopathies lymphoïdes des cellules immatures :.....	13
I.2.2.2 Hémopathies lymphoïdes des cellules matures :.....	13
I.2.2.2.1 Hémopathies lymphoïdes B matures : .....	13
I.2.2.2.2 Hémopathies lymphoïdes matures T ou à cellules NK :.....	13
I.2.2.2.3 Lymphomes hodgkinien : .....	14
I.3 Etiologie des hémopathies malignes :.....	16
I.3.1 Facteurs endogènes : .....	16
I.3.2 Facteurs exogènes :.....	17
I.4 Physiopathologie des hémopathies malignes :.....	18
I.4.1 Gène de réparation d'ADN :.....	18
I.4.2 Oncogène : .....	19
I.4.3 Gène suppresseur de tumeur (anti oncogène) : .....	20
I.5 Caractéristiques cliniques communes des hémopathies malignes :.....	22
I.5.1 Signes généraux :.....	22
I.5.2 Signes liés au syndrome d'insuffisance médullaire :.....	22
I.5.3 Syndrome tumoral :.....	22
I.5.4 Troubles métaboliques :.....	23
I.6 Diagnostic des hémopathies malignes :.....	23
I.6.1 Diagnostic cytologique :.....	23
I.6.1.1 Hémogramme .....	23
I.6.1.2 Myélogramme .....	24

I.6.2 Diagnostic histologique : .....	25
I.6.3 Diagnostic phénotypique : .....	25
I.6.4 Diagnostic cytogénétique : .....	25
I.6.5 Diagnostic moléculaire : .....	26
I.7 Traitements des hémopathies malignes : .....	27
I.7.1 Traitements spécifiques : .....	27
I.7.1.1 Chimiothérapie : .....	27
I.7.1.2 Greffe de moelle osseuse : .....	27
I.7.1.3 Interféron alpha : .....	28
I.7.1.4 Thérapie ciblée : .....	28
I.7.2 Traitement de support : .....	29
Références bibliographiques : .....	30
Chapitre II : Hémopathies malignes à chromosome Philadelphie positif : Leucémie myéloïde chronique .....	36
II.1. Définition : .....	37
II.2 Epidémiologie de leucémie myéloïde chronique : .....	38
II.3 Etiologie de leucémie myéloïde chronique : .....	38
II.4 Physiopathologie de leucémie myéloïde chronique : .....	39
II.4.1 Prolifération monoclonale : .....	39
II.4.2 Chromosome Philadelphie : .....	39
II.4.3. Gène Abl et fonction de sa protéine : .....	40
II.4.3.1 Gène Abl : .....	40
II.4.3.2 Description de la protéine ABL : .....	41
II.4.3.4 Rôle de protéine ABL : .....	42
II.4.4 Gène Bcr et fonction de sa protéine : .....	43
II.4.4.1 Gène Bcr : .....	43
II.4.4.2 Description de la protéine BCR : .....	43
II.4.4.3 Rôle de protéine BCR: .....	44
II.4.5 Mécanisme de réarrangement Bcr-Abl : .....	44
II.4.6 Oncogenèse induite par protéine BCR-ABL : .....	46
II.4.6.1 Voies de signalisation activées par BCR-ABL : .....	46
II.4.6.1.1 Voie RAS : .....	46
II.4.6.1.2 Voie PI3K/ATK : .....	47
II.4.6.1.3 Voie JAK/STAT : .....	48
II.4.6.2 Adhérence : .....	49

II.4.6.3 BCR-ABL et prolifération : .....	49
II.4.6.4. Instabilité génétique :.....	49
II.5 Clinique :.....	50
II.6 Diagnostic de la leucémie myéloïde chronique: .....	51
II.6.1 Critères cliniques :.....	52
II.6.2 Critères biologiques :.....	52
II.6.2.1 Analyse cytologique : .....	52
II.6.2.2 Analyse histologique : .....	54
II.6.2.3 Analyse cytogénétique :.....	55
II.6.2.4 Analyse moléculaire : .....	57
II.7 Traitement de leucémie myéloïde chronique :.....	60
II.7.1 Chimiothérapie :.....	60
II.7.2 Interféron alpha : .....	61
II.7.3 Greffe allogénique :.....	61
II.7.4 Inhibiteurs de tyrosine-kinase :.....	61
Références bibliographiques :.....	62
Chapitre III : Inhibiteurs de Tyrosine Kinase dans le traitement de la Leucémie Myéloïde Chronique	68
III.1 Inhibiteur de tyrosine kinase de première génération : .....	70
III.1.1 Imatinib : .....	70
III.1.1.1 Structure chimique :.....	70
III.1.1.2 Noms et identifiants :.....	71
III.1.1.3 Forme pharmaceutique :.....	71
III.1.1.4 Posologie et mode d'administration :.....	71
III.1.1.5 Pharmacodynamie : .....	71
III.1.1.6 Pharmacocinétique : .....	73
III.1.1.7 Indications thérapeutiques : .....	74
III.1.1.8 Contre-indications : .....	75
III.1.1.9 Effets indésirables : .....	75
III.1.1.10 Intolérance à l'imatinib : .....	77
III.1.1.11 Interactions médicamenteuses :.....	77
III.1.1.12 Terrains particuliers : .....	80
III.1.1.13 Suivi de réponse au traitement (monitoring) :.....	81
III.1.1.13.1 Suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib :.....	83
III.1.1.14 Réponse à l'imatinib :.....	84
III.1.1.15 Résistance à imatinib : .....	86

III.1.1.15.1 Résistances dépendantes de Bcr-Abl : .....	86
a- Mutations : .....	86
b- Amplification de Bcr-Abl : .....	87
III.1.1.15.2 Résistances non dépendantes de Bcr-Abl : .....	87
a- Effet de la concentration plasmatique et de la concentration intracellulaire d'ITK sur l'efficacité de la thérapie : .....	88
b- Activations d'autres voies de signalisation : .....	89
III.2 Inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération : .....	89
III.2.1 Dasatinib : .....	89
III.2.1.1 Formes pharmaceutiques : .....	90
III.2.1.3 Pharmacodynamie : .....	90
III.2.1.4 Pharmacocinétique : .....	91
III.2.1.5 Indications : .....	91
III.2.1.6 Contre-indications : .....	92
III.2.1.7 Effets indésirables : .....	92
III.2.1.8 Interactions médicamenteuses : .....	92
III.2.1.9 Terrains particuliers : .....	92
III.2.1.10 Echec du dasatinib : .....	93
III.2.2 Nilotinib : .....	93
III.2.2.1 Formes pharmaceutiques : .....	93
III.2.2.2 Posologie et mode d'administration : .....	93
III.2.2.3 Pharmacodynamie : .....	94
III.2.2.4 Pharmacocinétique : .....	94
III.2.2.5 Indications : .....	94
III.2.2.6 Contre-indications : .....	95
III.2.2.7 Effets indésirables : .....	95
III.2.2.8 Interactions médicamenteuses : .....	95
III.2.2.9 Terrains particuliers : .....	96
III.3 Stratégie thérapeutique au cours de la leucémie myéloïde chronique : .....	96
III.4 Arrêt de traitement : .....	99
Références bibliographiques : .....	100
Conclusion .....	106
Annexes : .....	108
Résumé : .....	110
Glossaire : .....	112



# Introduction

Les hémopathies malignes constituent un groupe très hétérogène de cancers du sang, issues de la transformation maligne d'une cellule souche hématopoïétique médullaire ou périphérique.

Au sein des syndromes myéloprolifératifs, la leucémie myéloïde chronique (LMC) représente 7 à 15% de leucémie de l'adulte dans le monde avec une incidence en constante augmentation au cours de ces dernières années.

Cette pathologie est caractérisée par la présence d'un chromosome Philadelphie et une évolution vers une phase de mauvais pronostic dite aiguë.

Historiquement plusieurs traitements de la LMC se sont succédés commençant par la chimiothérapie cytotoxique qui, non seulement est un traitement souvent mal toléré aussi bien immédiatement qu'à long terme et qui, en plus, n'empêche pas la transformation en leucémie aiguë mortelle. Par la suite, l'interféron alpha a permis la disparition apparente de la trace du chromosome Philadelphie dans les cellules médullaires ou une rémission cytogénétique complète dans 15% des cas. Cependant, le seul traitement apportant la guérison à l'heure actuelle est la greffe de moelle osseuse, mais ces interventions sont lourdes et exposent le patient à des risques considérables, si bien que dans de nombreux cas, elles ne sont pas envisageables.

L'arrivée des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) dans les années 2000, agissant sur la mutation responsable de la maladie, et dont le chef de file est l'imatinib, inhibiteur de tyrosine kinase de première génération, a nettement amélioré le pronostic de la LMC en montrant une grande efficacité avec un meilleur du taux de réponse hématologique et une réponse cytogénétique nettement supérieure à celle des précédents traitements en taux (dans près de 85 % des cas) et en durée de réponse, faisant espérer une supériorité en terme de survie globale.

Cependant, l'apparition d'intolérances et de résistances à l'imatinib a poussé la recherche à développer d'autres ITK dits de deuxième génération parmi lesquels le Dasatinib et le Nilotinib.

Ces deux molécules ont été introduites comme alternative thérapeutique majeure à l'imatinib et sont devenues en quelques années un traitement de première ligne au même titre que l'imatinib.



## Introduction

---

Des ITKs de troisième génération ont également été mis sur le marché.

En Algérie, en raison des coûts élevés des ITKs de seconde génération, l'imatinib reste seul utilisé en première intention dans le traitement de la LMC.

Au vu de l'importance de cette nouvelle classe thérapeutique, à savoir la classe des « inhibiteurs de tyrosine kinase » qui a bouleversé la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique, il nous a paru important de développer ce travail théorique, basé sur des recherches bibliographiques, qui a pour objectif de présenter les données pharmacologiques de ces ITKs en axant notre travail sur l'imatinib, chef de file des ITKs et molécule la plus utilisée en Algérie.

Pour cela, nous avons suivi une démarche raisonnée comprenant 03 parties :

- La première partie de notre travail vise à exposer des généralités sur les hémopathies malignes, en se basant sur les caractères communs de l'ensemble de ces pathologies.
- La deuxième partie traite des hémopathies malignes à chromosome Philadelphie positif et s'intéresse plus particulièrement à la leucémie myéloïde chronique qui est la pathologie la plus concernée par ce progrès thérapeutique.
- La troisième et dernière partie est consacrée aux inhibiteurs de tyrosine kinase utilisés dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique. Les propriétés pharmacologiques des principales molécules retrouvées en Algérie, avec l'imatinib en tête de liste, y sont notamment exposées ainsi que le suivi des réponses au traitement de la leucémie myéloïde chronique en se basant sur les recommandations de réseau de ELN (European Leukemia Net) dont les praticiens algériens s'inspirent dans la prise en charge de leurs patients.

Enfin, une conclusion permettra de dresser les points essentiels qui ressortent de ce travail.

# Historique

Depuis l'antiquité, le sang a toujours été symbole de la vie et le centre d'intérêt de l'homme en général, et des médecins en particulier, par l'introduction de la théorie de l'humeur [11] attribuée à Hippocrate, basée sur quatre éléments (le sang, la bile jaune, la phlegme et l'atrabile ou « bile noire ») [6].

Avec la révolution scientifique du XVII<sup>ème</sup> siècle, notamment avec la description de la circulation sanguine par Harvey, le sang commence à acquérir la dimension d'un objet scientifique [11].

Plus tard, la théorie cellulaire de Virchow au XIX<sup>ème</sup> siècle [12], le début de la biologie expérimentale de Claude Bernard, ainsi que le transfert du questionnement de la clinique au laboratoire illustré par Louis Pasteur, ont permis de décrire un modèle contemporain du sang [11].

Cependant les nombreuses questions des hématologues, des plus basiques, relatives à l'origine des éléments figurés du sang, aux plus complexes, relatives à l'explication des hémopathies malignes telles que les leucémies, sont restées en suspens jusqu'au développement de l'enzymologie, de la biochimie des macromolécules, de l'immunologie, des techniques d'automatisation, de culture de cellules et plus récemment de la biologie moléculaire [11].

Vers 1850, des cas de leucémie ont été décrits pour la première fois sous l'expression de « maladie nouvelle ». Ces descriptions se sont faites de manière simultanée et indépendante en France, en Allemagne et en Grande-Bretagne par le Français Alfred Donné, l'Allemand Rudolph Virchow et les Ecossais David Craigie et John Bennett [10].

Le docteur Virchow, pour qui, le problème se situait au niveau de la moelle osseuse, avait proposé pour cette pathologie le terme « leucémie » du grec « leukos » qui signifie « blanc » [13].

En 1869, la compréhension de la fonction hématopoïétique de la moelle osseuse permit à Neumann d'introduire le concept de leucémie myélogène.

En 1880, les progrès des techniques de coloration histologique par Paul Ehrlich permirent la distinction entre la leucémie de la lignée lymphoïde et celle de la lignée myéloïde, plus tard divisée en leucémies chroniques et aiguës selon l'évolution clinique [11].

Près d'un siècle plus tard, la leucémie myéloïde chronique (LMC) a été la première anomalie chromosomique associée spécifiquement à une hémopathie [13].

## Historique

---

En 1960 deux chercheurs américains Peter Nowell et David Hungerford découvrent la présence d'un petit chromosome anormal sur le caryotype de patients atteints de LMC. Ce chromosome a été nommé Philadelphie en raison de sa découverte dans cette ville [13].

En 1972, le docteur Janet Davison Rowley a identifié la translocation chromosomique équilibrée entre le chromosome 22 et le chromosome 09 responsable de l'anomalie cytogénétique, à l'aide des techniques de coloration fluorescente qui ont mis en évidence les différentes bandes de chromosome [5].

En 1980, Bartram et Groffen [8] identifièrent les gènes impliqués dans la translocation chromosomique de la LMC. Il s'agit du gène Abelson noté Abl du chromosome 09, et du gène Bcr (Breakpoint Cluster Région) du chromosome 22 [13].

En 1990 Lugo et *al* ont constaté que la tyrosine kinase jouait un rôle majeur dans le pouvoir transformant de la protéine BCR-ABL, ce qui a poussé les chercheurs à identifier des substances inhibitrices de la tyrosine kinase.

Les laboratoires Novartis ont identifié les phénylamino-pyridines comme une classe puissante des inhibiteurs de la protéine kinase C alpha, ceci confère aux chercheurs une piste afin d'identifier une substance plus spécifique pour inhiber l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL. C'est ainsi que l'Imatinib est né [7].

En 1998, les laboratoires Novartis ont commercialisé cette molécule comme le premier médicament anti tyrosine kinase (ITK) sous le nom commercial de Glivec®. Cet inhibiteur de la tyrosine-kinase a révolutionné le traitement de la leucémie myéloïde chronique [13].

Le développement de résistances et d'intolérances aux ITK de première génération a conduit à l'apparition des ITK de deuxième générations [2] telles que le Dasatinib et le Nilotinib, commercialisés en 2006 et 2007 [13].

En Algérie, l'Imatinib a été introduit pour la première fois en 2005 (Glivec®) [3]. Il était alors prescrit aux patients atteints de LMC n'ayant pas pu être greffés. En 2007, son usage a été généralisé à tous les patients en première phase de la LMC [1].

Pour des raisons économiques [4], l'Algérie a adopté l'IMATIB®, un générique indien [3] qui est dix fois moins coûteux que le princeps (Glivec). En effet, le prix unitaire d'un comprimé d'Imatib à 100 mg est de 124.11DA tandis que le prix unitaire d'un comprimé de Glivec au même dosage = 1257.34DA [9] ; mais sa disponibilité restait toujours limitée et ce n'est qu'à partir de l'an 2010 que l'Imatib est devenu le gold standard du traitement de la leucémie myéloïde chronique en Algérie [4].

## Historique

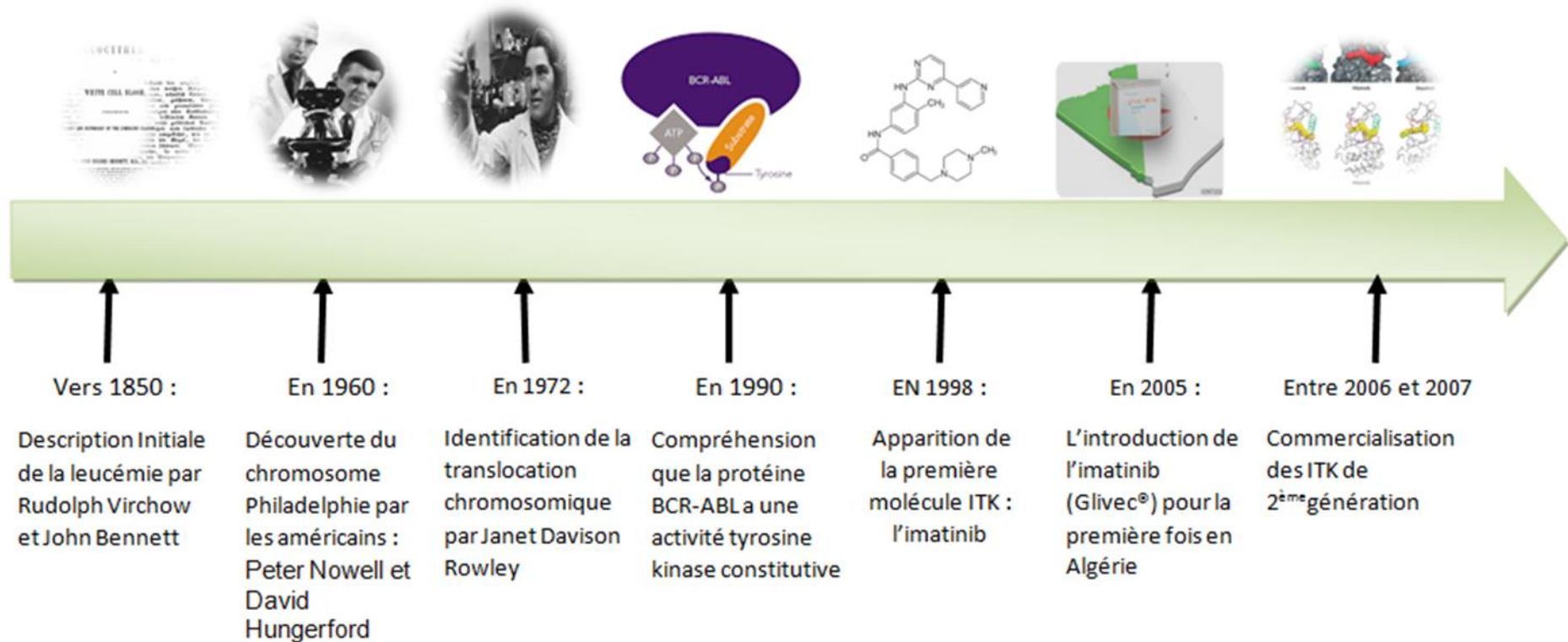


Figure 1: schéma récapitulatif de l'histoire de leucémie myéloïde chronique (originale).

## Références bibliographiques:

- [1] Abdennebi N, Boukhemia F, Harieche F, Zerhouni F, Hamladji R-M. 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.
- [2] Demarquet M, Labussière-Wallet H, Nicolas-Virelizier E, Nicolini F-E. Une innovation thérapeutique : les inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération (ITK 2) dans le traitement de la LMC, Bulletin du Cancer, Vol 98, N°8. 28 Juin 2011.
- [3] Direction générale de la pharmacie et des équipements de santé en Algérie. Nomenclature nationale des produits pharmaceutique à usage de la médecine humaine au 30 Mars 2017 (Au nombre de 4373).
- [4] Djoudi K et *al.* Evaluation du traitement par Imatinib des patients suivis pour Leucémie Myéloïde Chronique (LMC), en Algérie : Etude, nationale, multicentrique, et rétrospective sur 07 ans (2007 à 2013) : à propos de 1007 cas, (Groupe Algérien de travail sur la LMC : GAT-LMC), XIII Congrès Maghrébin d'Hématologie Sheraton. 2016.
- [5] Gollin S-M, Reshmi S. Janet Davison Rowley, MD (1925-2013), American journal of humangenetics, Vol 94. 5 Juin 2014.
- [6] Jambon S. Théorie des humeurs : flegmatiques, coleriques, etc. 19 Octobre 2015.
- [7] Joha S. Thèse sur : Mécanisme de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase sur le modèle de leucémie myéloïde chronique, Université du droit et de la santé –LILLE 2. Soutenue le 15 Décembre 2009. P 25.
- [8] Olney H-J. Leucémie myéloïde chronique, Thérapeutique du cancer. 2011. P 745.
- [9] Reggabi K. Autorisation temporaire d'utilisation des médicaments et cancer, expérience de CHUFRANTZFANON DE BLIDA, 3èmes Journées nationales de pharmacie de CHU Tizi-Ouzou. 26 et 27 Novembre 2014. P 30.
- [10] Rigal C. Thèse de doctorat sur : Contribution à l'histoire de la recherche médicale : autour des travaux de Jean Bernard et de ses collaborateurs sur la leucémie aiguë, 1940-1970, Université PARIS 7-Denis Diderot. Soutenue le 19 Décembre 2003 .P 19.
- [11] Triadou P. Quelques éléments d'histoire de l'hématologie biologique, annales de biologie clinique, Vol 58, N° 1. Janvier - Février 2000.

### Sitographie:

- [12] Aquaportail. Définition de la théorie cellulaire. Mise à jour le 23 Avril 2014. Consulté 12 Janvier 2017.  
<https://www.aquaportail.com/definition-3951-theorie-cellulaire.html>
- [13] LMC France. Association de patients et de proches de patients. Historique de la leucémie myéloïde chronique (LMC). Mise à jour le 20 Août 2017. Consulté le 4 Septembre 2017.  
<https://www.lmc-france.fr/la-lmc/historique-de-la-lmc/https://www.hematologie-dz.com/online/uploads/2016/Numero-special-CMH-2016.pdf>

---

# **Chapitre 1 : Généralités sur les hémopathies malignes**

## Chapitre I : Généralités sur les hémopathies malignes

### I.1 Définition des hémopathies malignes :

Les cellules sanguines sont produites lors l'hématopoïèse qui est un processus complexe, soumis à une régulation très fine, contrôlée majoritairement par des facteurs hormonaux (facteurs de croissance) qui peuvent stimuler ou inhiber l'hématopoïèse [45].

L'hématopoïèse permet la production d'un contingent de cellules matures, adaptée au besoin de l'organisme, à partir d'une cellule souche hématopoïétique appelée « cellule totipotente » ou CFU (Colony Forming Unit).

Sous l'influence des facteurs de croissances, la cellule souche donne des cellules pluripotentes appelées « progénitures », qui sont de deux types : myéloïdes et lymphoïdes.

Les progéniteurs prolifèrent et se différencient en précurseurs, de plus en plus engagés, pour donner des cellules sanguines matures et fonctionnelles, qui vont passer dans le sang [5], tout en respectant une balance physiologique (équilibre entre prolifération, différenciation, et apoptose).

La perturbation de cet équilibre physiologique [30] par une anomalie génétique somatique et acquise [34], engendre une accumulation de cellules anormales clonales et malignes, ce qui définit le caractère malin des hémopathies [30].

Les hémopathies malignes (HM) sont donc regroupées en un ensemble hétérogène, qui inclut les cancers des cellules hématopoïétiques médullaires (immatures) et des cellules périphériques (matures). Ces cellules appartiennent soit à la lignée myéloïde soit à la lignée lymphoïde [34].

L'atteinte des cellules matures est responsable d'un syndrome chronique d'évolution lente, alors que le syndrome d'évolution rapide est dû à l'atteinte des cellules immatures [37] empêchant la moelle osseuse (MO) de fonctionner normalement [40].



## I.2 Classification des hémopathies malignes :

Au cours des années, plusieurs groupes de travail spécialisés ont élaboré des classifications internationales des hémopathies malignes comme :

- ✓ Classification franco-américano-britannique (FAB) des leucémies aiguës et des syndromes myélodysplasiques [43] qui est la classification la plus ancienne publiée en 1976, intègre des critères cytomorphologiques et cytochimiques.
  
- ✓ Classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) : cette nouvelle classification publiée en 2001 [29] est devenue la référence incontournable [43]. Elle tient compte du tissu d'origine de la prolifération (myéloïde ou lymphoïde). Elle est basée sur des données morphologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et des données de la biologie moléculaire [29]. Cette classification a été révisée en 2008 et en 2016 [41] mais ces deux dernières versions étant très complexes, nous avons choisi de présenter une classification simplifiée basée sur la classification de 2001.

### I.2.1 Hémopathies malignes du tissu myéloïde :

Ce sont des affections malignes qui se développent à partir des cellules souches de la lignée myéloïde et qui sont dues à une prolifération accrue de ces cellules ainsi qu'à une résistance à l'apoptose avec des anomalies de la différenciation qui peuvent aller jusqu'au blocage complet [22].

Les anomalies de la différenciation permettent de classer les hémopathies malignes du tissu myéloïde en 4 catégories :

#### I.2.1.1 Syndromes myéloprolifératifs :

C'est un ensemble d'hémopathies malignes, caractérisées par une prolifération anarchique des cellules du tissu myéloïde d'une ou des différentes lignées sans blocage de la maturation [22].

Il peut s'agir de la lignée des globules rouges (ex. syndrome de Vaquez), de la lignée plaquettaire (ex. thrombocytémie essentielle) ou de la lignée granuleuse (ex. Leucémie Myéloïde Chronique (LMC)) [30].

### **I.2.1.2 Syndromes myélodysplasiques :**

Le syndrome myélodysplasique (SMD) est un ensemble d'hémopathies malignes dont le point de départ est une cellule souche myéloïde. Ces pathologies sont caractérisées par une prolifération anarchique, d'allure cancéreuse, avec une anomalie de différenciation [22], aboutissant à des degrés variables de cytopénie (ex. Anémie réfractaire) [18].

### **I.2.1.3 Syndromes myélodysplasiques / myéloprolifératifs :**

C'est une entité intermédiaire entre le syndrome myélodysplasique et le syndrome myéloprolifératif (ex. LMC atypique qui se différencie de la LMC par l'absence de la translocation BCR-ABL [34]) [22].

### **I.2.1.4 Leucémies aiguës myéloïdes :**

Elles sont caractérisées par une prolifération monoclonale qui prend naissance à partir de la cellule souche hématopoïétique ou d'un progéniteur de la lignée myéloïde, et un blocage de la maturation à un stade précoce (blaste) [34].

Ces blastes envahissent la moelle osseuse et l'empêchent de fonctionner normalement d'où l'insuffisance médullaire [40].

La leucémie myéloïde aiguë (LAM) est souvent associée à certaines anomalies cytogénétiques [22] (Ex. maladie de Fanconi) [46] ou à une pathologie congénitale (Ex. trisomie 21). Elle peut également représenter la complication d'une hémopathie maligne, notamment la LMC, ou être secondaire à un traitement par la chimiothérapie (surtout les agents alkylants) [1] ou à un traitement par les inhibiteurs de topoisomérase II [22].

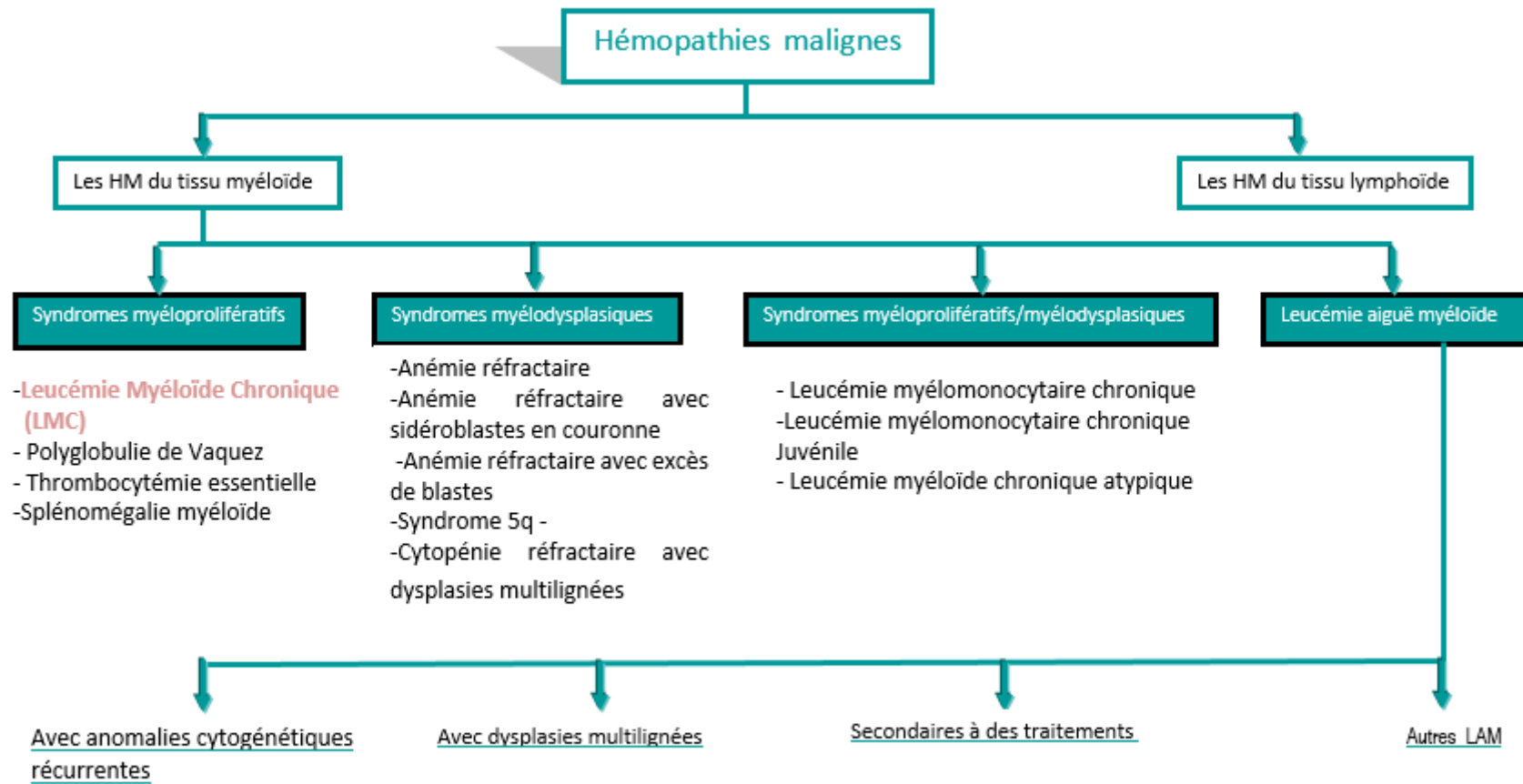


Figure 2: Classification de l'OMS 2001 des hémopathies malignes myéloïdes [22].

## **I.2.2 Hémopathies malignes du tissu lymphoïde :**

La classification de l'OMS 2001 distingue les proliférations des cellules immatures lymphoïdes donnant des leucémies aiguës ou des lymphomes lymphoblastiques, de celle des proliférations des cellules lymphoïdes matures (B, T ou naturel killer).

Le lymphome de Hodgkin est développé à partir des cellules B matures, mais il est classé à part à cause de ses caractéristiques cliniques et histopathologiques particulières [22].

### **I.2.2.1 Hémopathies lymphoïdes des cellules immatures :**

Ce groupe d'hémopathies touche les lymphocytes immatures, précurseurs aussi bien des cellules B que des cellules T [47], et englobe les lymphomes lymphoblastique et les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) [22] qui représentent le type le plus fréquent des leucémies de l'enfant [48].

Dans le cas de la leucémie lymphoblastique, c'est le lymphoblaste à cellule B qui est le plus fréquemment affecté et c'est au niveau de la circulation sanguine que le cancer est le plus souvent situé alors que pour le lymphome lymphoblastique, il s'agit le plus souvent de lymphoblastes à cellule T, situés au niveau des ganglions lymphatiques [47].

### **I.2.2.2 Hémopathies lymphoïdes des cellules matures :**

#### **I.2.2.2.1 Hémopathies lymphoïdes B matures :**

Les entités les plus fréquentes sont la leucémie lymphoïde chronique qui représente la leucémie la plus fréquente de l'adulte et qui est caractérisée par des anomalies moléculaires aboutissant à un excès de prolifération des lymphocytes B matures, monoclonaux, résistants à l'apoptose, qui envahissent la moelle osseuse, le sang et les organes lymphoïdes [34] ; mais également le myélome multiple, le lymphome B diffus à grande cellule et le lymphome folliculaire [22].

#### **I.2.2.2.2 Hémopathies lymphoïdes matures T ou à cellules NK :**

Les hémopathies lymphoïdes T ou à cellules naturel killer (NK) sont plus rares que les lymphomes B. Elles peuvent être de localisation ganglionnaire ou assez souvent extra-ganglionnaire (Ex. le mycosis fungoïdes, le lymphome T cutané primitif) [49].

### **I.2.2.2.3 Lymphomes hodgkinien :**

Le lymphome de Hodgkin (LH) est un type particulier de lymphome à lymphocytes B [22] caractérisée par la présence de grandes cellules tumorales appelées cellules de Reed-Sternberg, dérivant de cellules lymphoïdes B issues des centres germinatifs du ganglion. Ces cellules résistent à l'apoptose du fait de leurs insensibilités aux facteurs de régulation cellulaire, ce qui explique la prolifération maligne monoclonale [50].

La dissémination se fait initialement par contiguïté dans le sens du courant lymphatique (d'un ganglion à l'autre puis d'une aire ganglionnaire à une autre). Plus tardivement, la diffusion peut être hématogène [7].

La classification de l'OMS 2001 permet de distinguer le lymphome de Hodgkin classique dont il existe 4 variétés, du lymphome hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire connu sous le nom de paragranulome [22].

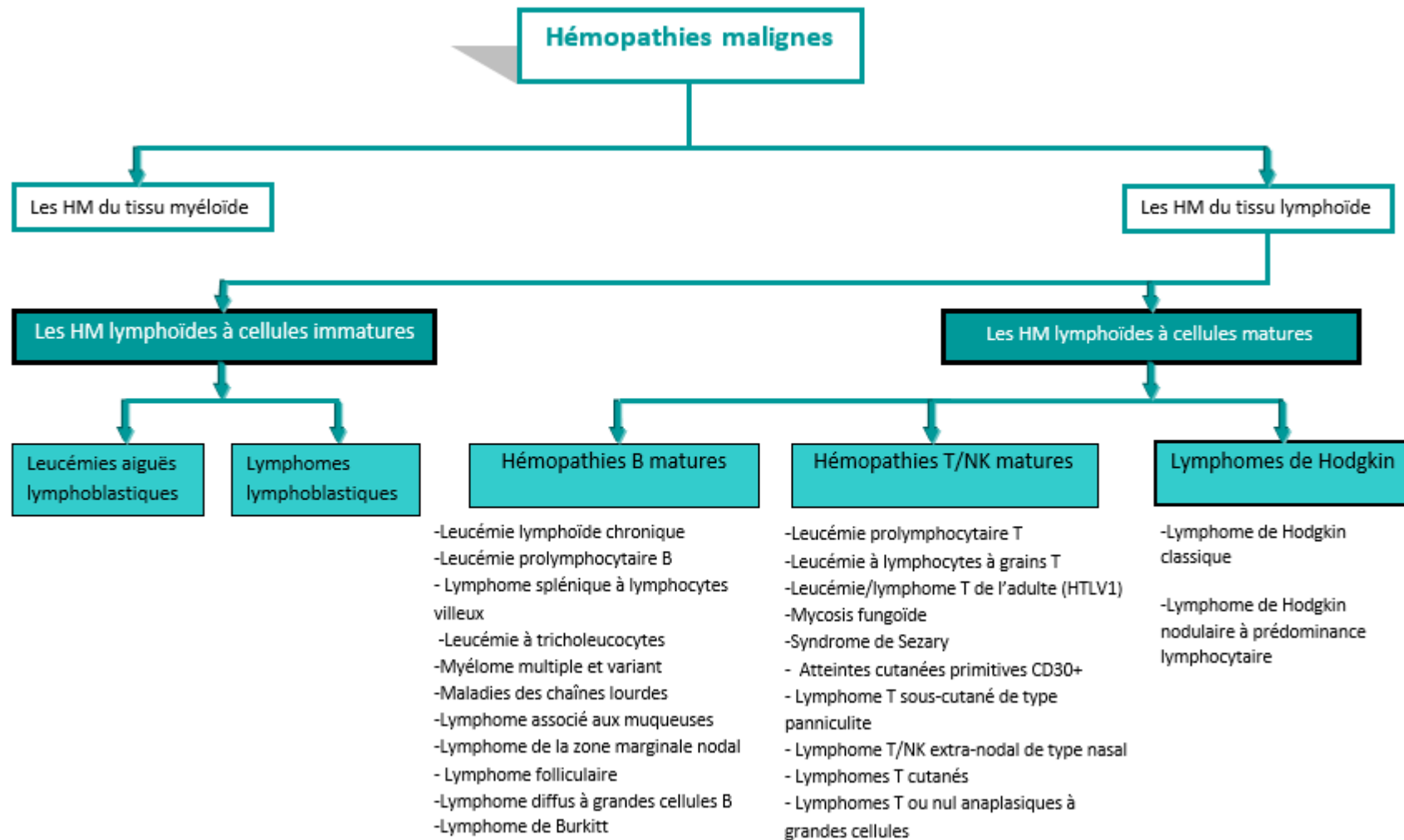


Figure3: Classification de l'OMS 2001 des hémopathies malignes lymphoïdes [22].

### I.3 Etiologie des hémopathies malignes :

Les hémopathies malignes représentent des entités hétérogènes dans leur pronostic, leur oncogenèse [11] et leur étiopathogénie, qui est encore imparfaitement connue puisqu'elle reste non élucidée pour un grand nombre des cas [26].

L'hétérogénéité n'exclut pas que plusieurs hémopathies malignes puissent partager des facteurs de risque, surtout lorsqu'il s'agit de facteurs environnementaux [22].

Plusieurs facteurs de risque sont incriminés dans la survenue d'hémopathies malignes, parmi lesquels :

#### I.3.1 Facteurs endogènes :

##### I.3.1.1 Facteurs héréditaires :

La prédisposition génétique semble jouer un rôle considérable dans l'augmentation de l'incidence des hémopathies malignes. À titre d'exemples :

- Trisomie 21 :

La trisomie 21, également appelée syndrome de Down, est un état chromosomique congénital, lié à la présence d'un chromosome supplémentaire à la 21<sup>ème</sup> paire [23].

Elle peut associer à une mutation d'une protéine qui ne peut plus gérer la régulation des cellules hématopoïétiques, ce qui conduit à une prolifération accrue des progéniteurs, expliquant l'augmentation de l'incidence des leucémies.

Les enfants ayant une trisomie 21 présentent un risque accru de développer des leucémies. Ce risque est 500 fois plus élevé pour la leucémie aiguë mégacaryoblastique et 20 fois plus élevé pour la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) [31].

- Maladie de Fanconi :

L'anémie de Fanconi (AF) est une maladie génétique rare, caractérisée par la présence des cassures chromosomiques suite à un défaut de répartition de l'ADN, risque d'évoluer vers une LAM [51] souvent précédée par le syndrome myélodysplasique [46].

Les cellules issues de ce défaut vont se multiplier anarchiquement, donnant un clone de cellules identiques qui envahissent la moelle osseuse.

Cet envahissement empêche les cellules de la moelle osseuse de se multiplier et gêne la production normale des cellules du sang. On parle alors de leucémie aiguë [51].

- **Maladie de Bloom :**

C'est une maladie héréditaire, due à la mutation d'un gène (gène Bloom ou BLM) qui conduit à une cassure chromosomique [3].

Parmi les conséquences de cette maladie, une prédisposition aux cancers [3], et aux tumeurs malins hématologiques surtout la LAM et le SMD [39].

### **I.3.2 Facteurs exogènes :**

Les facteurs exogènes peuvent être physiques, chimiques ou infectieux.

#### **I.3.2.1 Agents physiques :**

##### **I.3.2.1.1 Radiations ionisantes :**

Une forte exposition aux rayonnements ionisants provoque des effets à long terme, sous forme de cancers et d'hémopathies [52].

Il arrive que ces hémopathies malignes (les leucémies, le lymphome hodgkinien ou non hodgkinien et le myélome multiple [22]) soient provoquées par une situation iatrogène (radiothérapie) [30].

L'effet leucémogène de ces radiations est le résultat d'une réparation erronée d'un ADN lésé par ces radiations. Cette réparation conduit à une cellule mutée mais viable [53].

##### **I.3.2.1.2 Radiations non ionisantes :**

Les effets des champs électriques et magnétiques ont été soupçonnés d'augmenter les risques des leucémies infantiles [10].

#### **I.3.2.2 Agents chimiques :**

##### **I.3.2.2.1 Benzène :**

L'incidence de survenue des diverses leucémies et des syndromes myéloprolifératifs est augmentée lors de l'exposition au benzène [52].

La leucémogénese est due au métabolisme du benzène par le cytochrome P 450, produisant des métabolites capables d'induire des mutations de l'ADN. De ce fait une prolifération sélective de cellules mutées sera produite [32].



#### **I.3.2.2 Pesticides :**

L'activité agricole et l'exposition à certains pesticides, peut augmenter le risque des hémopathies malignes parmi lesquelles la LAM, la leucémie à tricholeucocytes, le myélome multiple et le lymphome non hodgkinien [17].

#### **I.3.2.3 Certains traitements :**

Certains médicaments anticancéreux comme les agents alkylants prédisposent au développement de LAM, surtout lorsqu'ils sont combinés à la radiothérapie [20].

#### **I.3.2.3 Agents infectieux :**

Les infections sont responsables de 18 % des cancers et d'une grande gamme d'hémopathies malignes.

Les agents infectieux sont généralement :

- Des virus comme :
  - Virus d'Epstein-Barr (EBV) pour le lymphome de Burkitt et pour certains cas de maladies de Hodgkin.
  - Le virus T-lymphotropique humain (HTLV) pour lymphome T de l'adulte.
  - Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) pour les lymphomes notamment le lymphome de cellule B.
  
- Des bactéries comme :
  - *Helicobacter pylori* pour le lymphome de l'estomac [20].

### **I.4 Physiopathologie des hémopathies malignes :**

L'origine de la plupart des hémopathies malignes pourrait résider en différentes altérations génétiques touchant une cellule souche hématopoïétique.

Ces altérations génétiques peuvent être expliquées par la modification du fonctionnement des éléments suivants [33] :

#### **I.4.1 Gène de réparation d'ADN :**

Il existe une grande variété des gènes de réparation de l'ADN adapté spécifiquement à un ou plusieurs types de dommage survenus au cours de réplication d'ADN [14], dont l'inactivation rend la cellule facilement mutable.

Les mutations somatiques survenues par la suite touchent notamment les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur [18].

### I.4.2 Oncogène :

Un oncogène est le résultat d'une altération de la fonction d'un proto-oncogène qui est considéré comme un gène cellulaire normal [33], codant pour des protéines impliquées dans la transmission du signal cellulaire [14].

Les proto-oncogènes peuvent être altérés par différents mécanismes : mutation ponctuelle, amplification ou plus souvent une translocation comme celle de Bcr-Abl au cours de leucémie myéloïde chronique [33].

Cela confère aux proto-oncogènes une hyperactivité par le biais d'une protéine de structure anormale hyperactive en quantité normale, d'une protéine normale en grande quantité ou même d'une protéine anormale hyperactive en grande quantité [14].

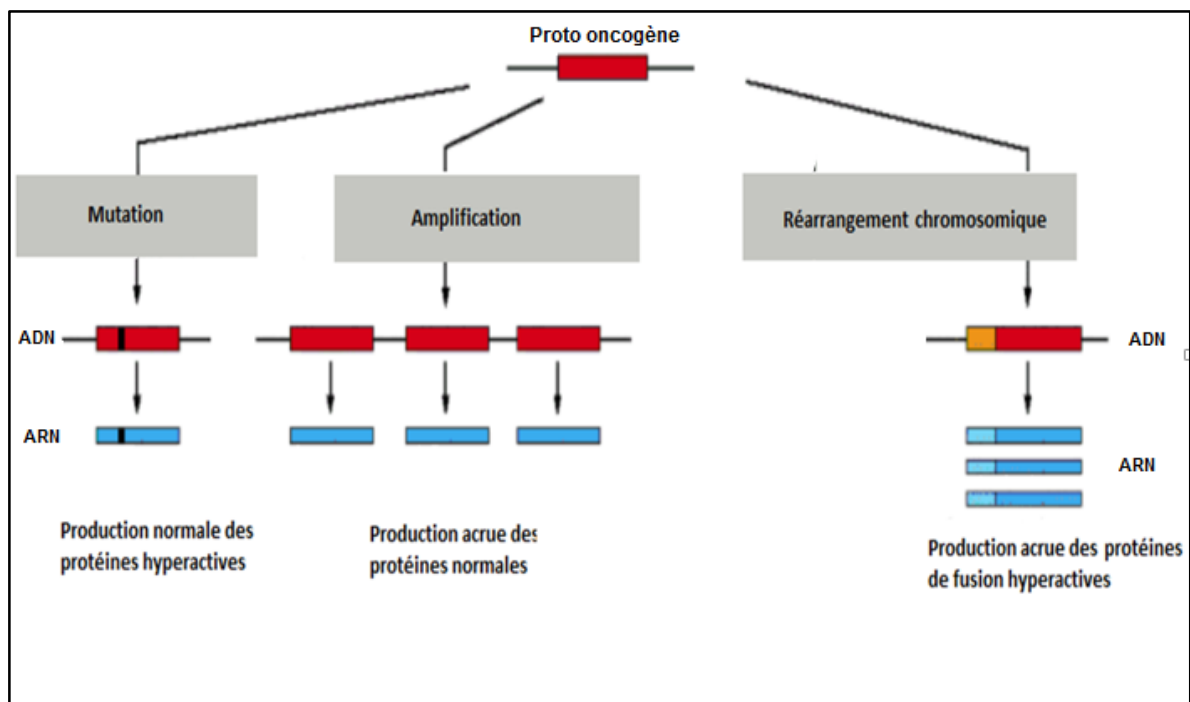


Figure 4: Mécanisme moléculaire de l'activation de l'oncogène (originale)

### I.4.3 Gène suppresseur de tumeur (anti oncogène) :

Ce sont des gènes qui, dans leur état normal, empêchent la transformation maligne, par la production de protéines qui régulent négativement la croissance cellulaire [33] et induisent l'apoptose ou mort cellulaire programmée [2].

Dans les hémopathies malignes, ces gènes vont être inactivés par une mutation ou une délétion (contrairement aux oncogènes qui deviennent plus actifs), ce qui conduit à une croissance cellulaire incontrôlée [33].

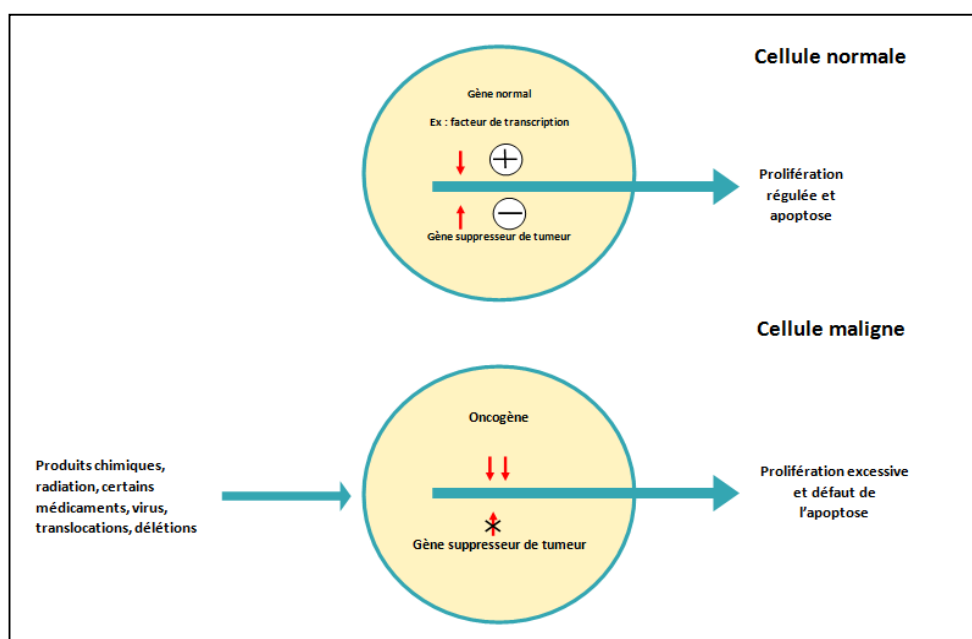


Figure 5: Balance entre l'action de l'oncogène et celle de gène suppresseur de tumeur dans la cellule normale et la cellule maligne (originale)

Ces modifications sont responsables de la transformation maligne qui s'explique par la formation d'un clone de cellules identiques, proliférant d'une façon excessive et résistant à l'apoptose avec ou sans anomalie de différenciation.

- 1- Si les cellules prolifèrent d'une façon accrue sans anomalie de différenciation, l'accumulation est surtout périphérique. Exemple du syndrome myéloprolifératif qui se caractérise par une accumulation de cellules matures au niveau central (moelle osseuse) et en périphérie.

Ces cellules peuvent être :

- Des globules rouges dans le syndrome de Vaquez
- Des globules blancs
- De plaquettes dans la thrombocytémie essentielle.

2- Si les cellules prolifèrent d'une façon accrue avec un blocage de maturation, on parle de blastes qui s'accumulent au niveau central et causent un étouffement de l'hématopoïèse normale d'où l'insuffisance médullaire, comme dans le cas des leucémies aiguës.

Ces blastes peuvent passer en périphérie, induisant une hyperleucocytose de cellules immatures si elles sont en grand nombre [30].

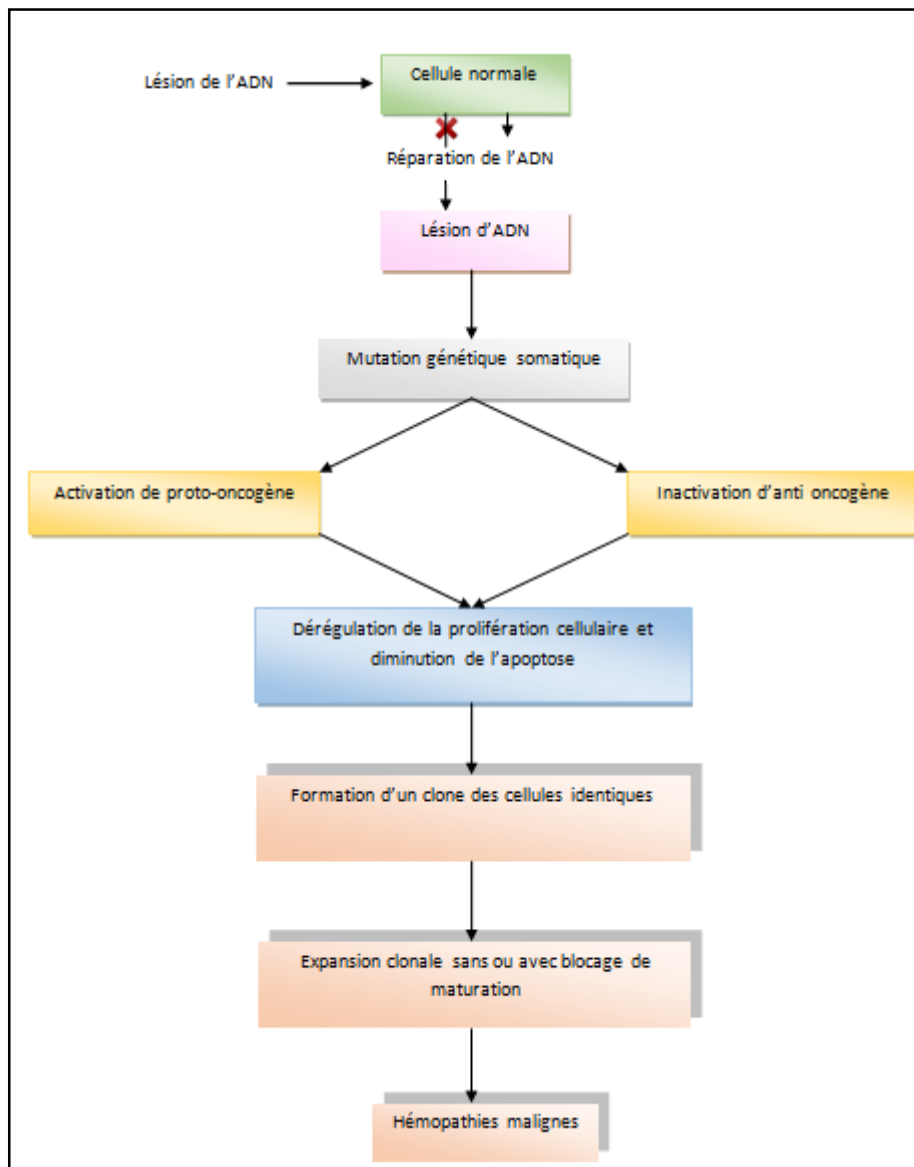


Figure 6: Schéma qui résume la physiopathologie des hémopathies malignes (originale)

## **I.5 Caractéristiques cliniques communes des hémopathies malignes :**

Les hémopathies malignes présentent un tableau clinique variable qui s'associe le plus souvent à :

### **I.5.1 Signes généraux :**

Une altération de l'état général, une fièvre, des sueurs nocturnes, un amaigrissement... [30]

### **I.5.2 Signes liés au syndrome d'insuffisance médullaire :**

C'est une défaillance de fonctionnement de la MO dans la production des éléments figurés du sang. Ce syndrome peut toucher les trois lignées donnant alors une pancytopénie ou une seule, voire deux, des trois lignées [16] et se manifeste alors par :

Le syndrome anémique : c'est le syndrome le plus fréquent lors des HM. Il est lié à une diminution du nombre de globules rouges et se manifeste par une pâleur des téguments et des muqueuses, une asthénie et une dyspnée d'effort... [6]

Le syndrome infectieux lié à la neutropénie et dont la fièvre est le signe révélateur habituel. Ce syndrome se traduit par des angines, septicémie ...

Syndrome hémorragique lié à la thrombopénie. Il est à l'origine des gingivorragies et des hémorragies des muqueuses et des tissus sous-cutanés (ecchymoses) [8].

### **I.5.3 Syndrome tumoral :**

Il est dû à l'infiltration des organes extra médullaires par des cellules cancéreuses. Quelques exemples sont cités ci-dessous :

-Ganglions : l'infiltration des ganglions est responsable d'une adénopathie qui se définit par l'augmentation du volume des ganglions lymphatiques. Cette adénopathie peut être superficielle ou profonde (exemple de la leucémie lymphoïde chronique LLC et de LAL) [12].

-Foie : L'infiltration du foie est responsable d'une hépatomégalie qui est l'augmentation du volume du foie. Elle se traduit par une douleur localisée au niveau de l'hypochondre droit, une fièvre, un amaigrissement, sueurs ... (Exemple des lymphomes non hodgkiniens et LLC) [9].

-Rate : avec splénomégalie qui est l'augmentation du volume de la rate qui se manifeste par une douleur d'hypochondre gauche, des troubles digestifs... (Exemple du syndrome myéloprolifératif, LLC, LH) [12].

Il peut également y avoir des douleurs osseuses (dans le cas de myélome multiple et LAL) et cutanées (apparition des leucémides dans le cas de leucémie) [8], ainsi qu'une atteinte neuro-méningée (cas de la LAM) [18].

### **I.5.4 Troubles métaboliques :**

Le volume tumoral important observé lors des hémopathies malignes induit un phénomène d'apoptose important [30] et une libération massive des composants intracellulaires, avec pour conséquence [25] :

- Hyperkaliémie suite à la libération de potassium qui entraîne des troubles de rythme [30].
- Hyper-uricémie [25] qui résulte d'une libération d'acide urique qui peut précipiter dans les articulations aboutissant au syndrome de la goutte (hyper-uricémie chronique) ou dans les reins donnant une insuffisance rénale (hyper-uricémie aiguë).
- Acidose par la libération de glucose, engendrant un désordre acido- basique [30].

### **I.6 Diagnostic des hémopathies malignes :**

La mise en évidence des hémopathies malignes se fait généralement devant un bilan clinique se traduisant par des signes généraux, des signes d'insuffisance médullaire, des signes de syndrome tumoral ainsi que des signes de désordre métabolique.

Le diagnostic peut aussi être posé à la suite de la découverte fortuite d'une anomalie lors d'un bilan biologique de routine, lorsque le patient ne présente aucune symptomatologie clinique [30].

La démarche du diagnostic biologique suit généralement les étapes suivantes :

#### **I.6.1 Diagnostic cytologique :**

L'examen cytologique utilisé pour le diagnostic et le suivi a pour objectif l'étude de l'aspect détaillé des cellules tumorales [27]. Il comprend l'hémogramme et le myélogramme.

##### **I.6.1.1 Hémogramme (examen biologique sanguin) :**

C'est une analyse quantitative et qualitative des éléments figurés du sang, simple, automatisée et peu coûteuse [38]. Elle est, de ce fait, considérée comme l'examen pivot dans le diagnostic des HM [30].

Les différentes perturbations qui peuvent être observées au cours des HM se résument comme suit :

- Augmentation du nombre de cellules sanguines :
  - Polyglobulie lorsqu'il s'agit des globules rouges (ex. Maladie de vaquez).
  - Thrombocytose pour les plaquettes (ex. Syndromes myéloprolifératifs notamment thrombocytémie essentielle).
  - Hyperleucocytose pour les globules blancs (ex. Syndrome myéloprolifératif principalement la LMC avec une polynucléose neutrophile) [12].
  
- Diminution de nombre des cellules sanguines : se traduisant par une anémie, une thrombopénie et/ou une leucopénie secondaire à l'envahissement de la MO [30].
  
- Présence de cellules habituellement absentes dans le sang : par passage dans le sang des formes non habituellement présentes [30]. Il peut s'agir de :
  - Myélémie pour la présence des formes immatures de la lignée granuleuse (précurseurs granuleux) normalement présentes exclusivement dans MO (ex. LMC).
  - Blastose qui se définit par la présence des blastes [12].
  - Plasmocytose dans le cas de passage des plasmocytes qui, normalement, résident dans la MO et se retrouvent en petit nombre dans le sang périphérique lors d'une infection [30] (ex. myélome multiple [12]).
  - Erythroblastose lorsqu'il s'agit des érythroblastes (précurseurs des GR), qui peut être isolée ou associée à une myélémie [12].

#### **I.6.1.2 Myélogramme (examen biologique cellulaire) :**

Le myélogramme est l'étude cytologique de la moelle osseuse, correspondant à l'analyse quantitative et qualitative des éléments du tissu hématopoïétique [44] (les précurseurs des différentes lignées et surtout les cellules anormales présentes à ce niveau [30]) sur des frottis médullaires réalisés après ponction et aspiration de moelle osseuse [44].

Etant donné les HM sont souvent des pathologies qui résident dans la MO, le myélogramme nous permet de détecter la présence de cellules anormales, d'estimer sa pauvreté ou sa richesse en cellules [30].

### **I.6.2 Diagnostic histologique :**

C'est l'étude des cellules et des tissus soit à partir d'une :

- Biopsie ostéo médullaire (BOM) qui permet de fournir des informations sur la structure et l'architecture de la MO et permet un examen cytologique et histologique du tissu myéloïde.
- Biopsie ganglionnaire lorsque les organes lymphoïdes sont touchés par l'hémopathie.
- D'autres localisations situées en périphérique comme la localisation cutanée, hépatique... [30]

### **I.6.3 Diagnostic phénotypique :**

Le Phénotypage occupe une place importante dans le diagnostic et le suivi des hémopathies malignes [27]. La cytométrie de flux en est la principale technique.

La cytométrie de flux est l'analyse de marqueurs de surface et de composantes intracellulaires en utilisant des anticorps (AC) monoclonaux couplés à des fluorochromes.

Cette analyse permet de préciser les sous-populations cellulaires distinctes impliquées [42] dans le processus de prolifération et leur degrés de différenciation parmi une population hétérogène telle que les lymphocytes B dans le cas de LLC, les lymphocytes T ou NK [13].

### **I.6.4 Diagnostic cytogénétique :**

Les diagnostics posés précédemment doivent être confirmés par la mise en évidence d'une anomalie chromosomique (comme le chromosome Philadelphie pour la LMC).

Ce diagnostic cytogénétique s'effectue classiquement par le caryotype dont l'arrangement chromosomique permet de détecter une anomalie morphologique, ou bien il se combine avec la biologie moléculaire donnant la cytogénétique moléculaire dont la principale technique utilisée est la fluorescence in situ par hybridation (FISH)[36] basé sur la détection in situ de séquences d'acides nucléiques.

Dans le cas des hémopathies malignes, la cytogénétique est non seulement utilisée pour le diagnostic mais également pour le suivi et l'évaluation du pronostic de ces pathologies [27].



### I.6.5 Diagnostic moléculaire :

Actuellement, la biologie moléculaire prend une place de plus en plus importante dans la démarche diagnostic, pronostic et dans le suivi en oncohématologie par la recherche d'une anomalie moléculaire (Ex. transcrit Abl-Bcr en LMC) [34].

Les examens en biologie moléculaire recouvrent différentes techniques dont l'outil de base est la PCR (réaction en chaîne par polymérase) qui est l'amplification d'un fragment bien déterminé d'ADN in vitro afin de détecter une mutation somatique [28].

La quantification des fragments d'ADN se fait soit, à tout moment de la réaction pour la PCR en temps réel, ou à la fin de la PCR, qui est alors appelée la PCR au point final [21].

Il existe d'autres techniques de diagnostic moléculaire comme : la RT-PCR qui permet de faire une PCR à partir d'un échantillon d'ARN [54], ou le séquençage ou encore la PCR numérique [34].

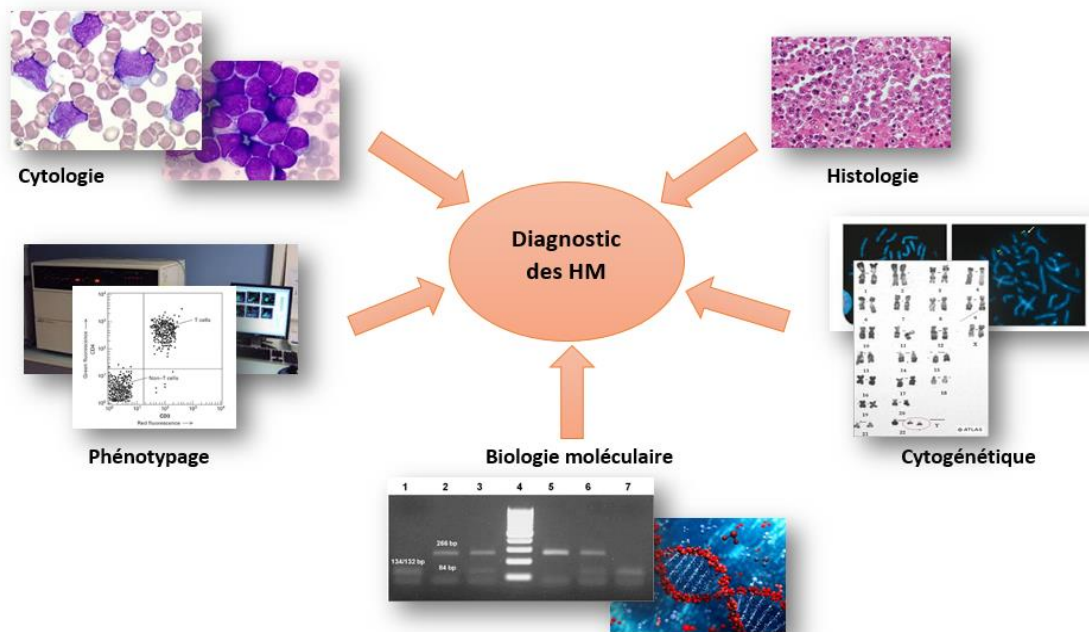


Figure 7 : Représentation schématique des étapes de diagnostic des hémopathies malignes (originale).

## **I.7 Traitements des hémopathies malignes :**

La prise en charge des hémopathies malignes repose sur 2 types de traitements : les traitements spécifiques et le traitement support.

### **I.7.1 Traitements spécifiques :**

#### **I.7.1.1 Chimiothérapie :**

La chimiothérapie est un traitement systémique, qui agit principalement sur les tissus à renouvellement rapide comme le sont les cellules tumorales d'où empêchement de leurs prolifération, mais malheureusement aussi sur les cellules de certains tissus sains également.

Le mécanisme d'action non spécifique de la chimiothérapie ne permet pas de distinguer les cellules saines des cellules tumorales, raison pour laquelle elle peut entraîner des effets secondaires comme l'alopécie, la perturbation de bilan hématologique et des problèmes digestifs.

Les molécules de la chimiothérapie sont administrées soit en :

- Monochimiothérapie qui est un traitement simple préconisé dans les syndromes myéloprolifératif d'évolution lente [30].
- Polychimiothérapie qui est une combinaison de plusieurs molécules chimiothérapiques n'ayant pas le même mode d'action et capables d'agir en synergie sans avoir les mêmes effets indésirables, ce qui permet d'augmenter la dose administrée [55].

#### **I.7.1.2 Greffe de moelle osseuse :**

Il existe deux types de greffe de moelle osseuse utilisés dans le traitement des hémopathies malignes : l'allogreffe et l'autogreffe.

- Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques :

C'est une greffe dans laquelle les cellules souches sont prélevées de la moelle osseuse ou du sang du sujet lui-même [56], après un traitement de mobilisation [19]. De ce fait, elle n'est pas limitée par l'histocompatibilité et peut être prescrite à un nombre important de patient.

Ce type de greffe ne présente aucun risque de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) mais un risque élevé de rechute en raison de la contamination du greffon par les cellules malignes et l'absence de l'effet immunologique qu'apporte le greffon contre la tumeur [24].

- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques :

Contrairement à l'autogreffe, l'allogreffe est limitée par l'histocompatibilité HLA et l'âge du donneur qui ne doit pas dépasser les 50 ans.

La réaction du greffon contre l'hôte est l'un des risques les plus importants de l'allogreffe. Néanmoins, cette greffe a un effet bénéfique du greffon contre la tumeur, ce qui réduit le risque de récurrence [56].

### **I.7.1.3 Interféron alpha :**

L'interféron alpha est connu pour son action antivirale, immunomodulatrice et antiproliférative.

En se fixant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire, il déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires et active notamment certaines enzymes.

Bien que son mécanisme d'action antitumoral ne soit pas encore connu, il semble que son activité passe, entre autres, par la suppression de la prolifération cellulaire et des activités immunomodulatrices comme l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages et l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles.

Les 2 classes de l'interféron alpha 2a et 2b sont utilisées aujourd'hui dans le traitement de certaines hémopathies malignes.

L'interféron alpha 2a possède de nombreuses propriétés similaires à celles de l'interféron naturel humain. Il a été constaté que l'activité antitumorale de l'interféron alpha 2 est due à la diminution de synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines, ainsi qu'une activité antiproliférative in vitro contre diverses tumeurs humaines.

L'interféron alpha 2b exerce une activité antiproliférative et immunomodulatrice in vitro [57].

### **I.7.1.4 Thérapie ciblée :**

La compréhension des biologies des cancers a permis aux chercheurs de développer une nouvelle classe de médicaments anticancéreux, la « thérapie ciblée » ou les « médicaments ciblés ».

La thérapie ciblée s'oppose à la chimiothérapie par son mécanisme d'action qui vise plus particulièrement la cellule cancéreuse [15] en intervenant à un niveau précis de son développement [4].

Il existe deux catégories de médicaments ciblés utilisés actuellement :

- La première catégorie regroupe de grandes molécules dont le nom se termine par le suffixe « mab ». Il s'agit d'anticorps monoclonaux dirigés contre une cible cellulaire située à la surface de la cellule.
- La deuxième catégorie regroupe de petites molécules reconnues par le suffixe « ib », telles que l'imatinib, capables de pénétrer à l'intérieur des cellules cancéreuses et de neutraliser des cibles responsables de la croissance maligne [15]

### **I.7.2 Traitement de support :**

Ce sont tous les traitements complémentaires de la prise en charge d'un cancéreux. Ils se font en association avec les traitements spécifiques afin de garantir une meilleure qualité de vie au patient [58].

Le traitement de support concerne la prise en charge des symptomatologies de maladies et les effets secondaires des traitements spécifiques tel que :

- ✓ La prise en charge des cytopénies par des transfusions [35].
- ✓ La prise en charge des infections par la perfusion d'immunoglobulines pour remplacer celles qui ne sont pas produites naturellement [30].
- ✓ La prise en charge de la douleur par l'administration des différents médicaments antalgiques [35].

## Références bibliographiques :

- [1] Arock M. Chemla G. Chemla J-P. Autoformation et aide au diagnostic en hématologie avec Logiciel ADH.2008. P 149.
- [2] Baillet. Cancérologie, université Pierre et Marie Curie, service de radiothérapie, Niveau DCEM3. 2002-2003. Mise à jour le 5 Octobre 2015. P 43.
- [3] Baxterz. Qu'est-ce que le syndrome de Bloom. 9 Janvier 2016.
- [4] Bleichner O. thérapie ciblée : une révolution médicale .25 Février 2015.
- [5] Bouamoud. Hématopoïèse, Faculté de Rabat. 20 Mai 2015.
- [6] Boudjerra N. Anémie et hémopathies malignes, 6<sup>ème</sup> Forum National de l'Omnipraticien. 7 et 8 Avril 2010. P 6.
- [7] Bourdessoule. Lymphome de Hodgkin, UE N° 9 Cancéro-oncohématologie, Université de Limoges. 2016.
- [8] Bouriach A. Thèse sur : La cytogénétique et classification des hémopathies malignes. 2012.
- [9] Cazals-Hatem D. Lymphomes hépatiques, Hépatogastro & Oncologie Digestive, Vol 14, N° 4. Juillet-Août 2007.
- [10] Clavel J. les leucémies de l'enfant et les champs électromagnétiques basse fréquence, SPS N° 285. Avril-Juin 2009.
- [11] Delabesse E, Asnafi V, Macintyre E. Application à l'hématologie maligne des techniques de biologie moléculaire, Transfusion Clinique et Biologique, Vol 10, Issue 5. Octobre 2003.
- [12] Delabesse E, Corre J, Ysebaert L, Laharrague P, Laurent G. Semiologiehematologie, Faculté de medecine, Toulouse-Rangueil. Février 2010. P 34-38-40-41- 53-54-58-60.

- [13] Drénou B, Fardel O, Fauchet R, Amio L. La cytométrie en flux : intérêt dans le diagnostic phénotypique et le suivi des hémopathies malignes, Annales de Biologie Clinique, Vol 60, N° 6. Novembre - Décembre 2002.
- [14] Duffour J. Le processus de cancérisation, Oncogénétique.2009.
- [15] Fondation contre le cancer. Les nouvelles thérapies ciblées.2014. P 6-8.
- [16] Garban F. Aplasies médullaires. Août 2004. P 1.
- [17] Giorgio M-T. Quels risques professionnels exposent aux hémopathies malignes. 15 Décembre 2011.
- [18] Goldman L, Andrew I, Schafer. Cecil Médecine Cancérologie 24<sup>ème</sup> édition. P 35-67-76.
- [19] Hamladji R-M, Benakli M, Ahmed Nacer R, Talbi A, Akhrouf S, Ait Amer N, Harieche F, Mehdi F, Belhadj R. L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT) après intensification thérapeutique selon le protocole tutshka dans les lymphomes non hodgkiniens a grandes cellules B (DLCL-B) Service Hématologie, Greffe de Moelle Osseuse, Centre Pierre et Marie Curie, Alger, XIIIème Congrès Maghrébin d'Hématologie, Alger. 26-28 Mai 2016. P 5.
- [20] Hoffbrand V, Moss P-A-H. Hoffbrand's. Essential Haematology 7<sup>ème</sup> édition. 2016. P 124-125.
- [21] Ifremer. Principe de l'amplification par PCR, Fiche réalisée pour Bibliomer. Décembre 2009.
- [22] Inserm, Expertise collective. Cancer et environnement. Edition Inserm. 2008. P 239-240-242-243-245-246-247-265-266.
- [23] Jacobson S. Syndrome de Down, Canadian Down Syndrome Society. 5 Juillet 2010.
- [24] Joha S. Thèse de doctorat sur : Mécanisme de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase sur le modèle de leucémie myéloïde chronique. Université du droit et de la santé – LILLE 2. Soutenue le 15 Décembre 2009. P 24-25.

- [25] Kaci Z, Boumaida I, Arour A, Berkouk Y, Boutarane S, Hammani L, Hadidi A, Nekkal S, Belhani M. Troubles métaboliques et syndromes de lyse tumorale au cours des leucémies aigües : expérience du service d'hématologie du CHU Beni-Messous, XIème Congrès National d'Hématologie et de Transfusion Sanguine, Sheraton, Alger. 24-25-26 Avril 2014.
- [26] Laurier D, Bernier M-O, Gregoire E, Jacob S, Laloi P, Leuraud K, Metz C, Samson E. Les études épidémiologiques des leucémies autour des installations nucléaires chez l'enfant et le jeune adulte : revue critique, Laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants. 2008. P 13.
- [27] Lefebvre C. Intérêt de la cytogénétique conventionnelle et moléculaire dans les hémopathies malignes, Laboratoire de génétique onco-hématologique, EC Génétique. Janvier 2011.
- [28] Lengliné É. Place de la biologie moléculaire des hémopathies malignes pour le réanimateur, Réanimation. 9 Mars 2016. P 115.
- [29] Leymarie V, Galois A-C, Falkenrodt A, Lessard M. Diagnostic des hémopathies malignes myéloïdes : apports de la classification OMS 2001, Annales de biologie clinique, Vol 62, issue 5. Septembre-Octobre 2004.
- [30] Lippert P. Généralités sur les hémopathies malignes : introduction à la pathologie hématologique. 22 Novembre 2010. P 2-3-9-14-15-28.
- [31] Marion K, Draga B, Sally-Anne B, Rosemary S, Glenn M. Down syndrome and leukemia: insights into leukemogenesis and translational targets, Translational Pediatrics, Vol 4. Avril 2015.
- [32] Meek M-E, Klaunig J-E. Proposed mode of action of benzene-induced leukemia: Interpreting available data and identifying critical data gaps for risk assessment. Chemico-Biological Interactions. 19 Mars 2010.
- [33] Mehta A-B, Hoffbrand A-V. Hématologie 1<sup>ère</sup> édition, Edition de Boeck Université. 2013. P 90.
- [34] Merlin J-L. Les biomarqueurs moléculaires en oncologie, Edition Springer-Verlag. 2014. P 57-58-59- 65-66- 69.
- [35] Mohr. Généralités sur les hémopathies malignes. 11 Avril 2016. P 13.

- [36] Nayzic H. Thèse sur : Cytogénétique des hémopathies malignes, Projet de fin d'études Licence en Sciences & Techniques, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah. Soutenu le : 16 Juin 2015. P 11-20.
- [37] Ouèdraogo S-M, Hien F, Baziè W, Millogo A, Drabo Y-J. Place des hémopathies malignes en service de médecine interne di CHU SourouSanou (Burkina Faso), Mali médical, Tome XXVI, N°3. 2011. P 18.
- [38] Pavic M, Gérome P. Hematologie, Collège National des Enseignants de Médecine Interne. 2013. P 9.
- [39] Poppe B, Van Limbergen H, Van Roy N, Vandecruys E, De Paepe A, Benoit Y, Speleman F. chromosomal aberrations in Bloom syndrome patients with myeloid malignancies, Cancer Genet Cytogenet. 1 Juillet 2001.
- [40] Société française d'hématologie. La leucémie aigüe myéloïde, Fiche d'information rédigée par les médecins de la société Française d'Hématologie. Mars 2009.
- [41] Steven H. Swerdlow, Campo E, Stefano A, Pileri, Lee Harris N, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Gilles A, Salles, Andrew D, Zelenetz, Elaine S, Jaffe. La révision de 2016 de la classification de l'Organisation mondiale de la santé des néoplasmes lymphoïdes, Article Blood 2016.
- [42] Terra R. La cytométrie de flux : un rôle majeur dans le diagnostic des néoplasies hématologiques, Le labexpert, La revue de technologistes médicaux du Québec, Vol 2, N° 4. Décembre 2012. P 7-8.
- [43] Varet B. le livre de l'interne hématologie 3<sup>ème</sup> édition. 2012. P 162.
- [44] Xavier Jessica. Myélogramme. 18 Octobre 2013.

### **Sito-graphie :**

- [45] InfoCancer. L'hématopoïèse. Mise à jour le 30 août 2016. Consulté le 29 Janvier 2017.  
<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemie-myeloide-chronique/maladie/les-quatre-compartiments-de-l-hematopoiese.html>



[46] Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins. Anémie de Fanconi. Mise à jour 2017. Consulté le 20 Février 2017.

[http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=84](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=84)

[47] Lymphome Canada. Les différents types de lymphomes non hodgkiniens. Mise à jour 2017. Consulté le 20 Février 2017.

<https://www.lymphoma.ca/fr/le-lymphome/lymphoma-101/les-differents-types-de-lymphomes/les-differents-types-de-lymphomes-non>

[48] Comment guérir. La médecine au service de la santé. Leucémie aigüe lymphoïde (LAL). Mise à jour Dimanche 22 Novembre 2015. Consulté 25 Février 2017.

<http://www.commentguerir.com/article/leucemie-aigue-lymphoide-lal>

[49] Université médicale virtuelle francophone. Campus d'Anatomie pathologique, collège Français des pathologistes. Tumeurs non épithéliales. Mise à jour 01 Juillet 2012. Consulté le 25 Mars 2017.

[http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath\\_11/site/html/1.htm](http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_11/site/html/1.htm)

[50] InfoCancer. Le lymphome hodgkinien. Mise à jour le 30 Octobre 2010. Consulté le 26 Février 2017.

<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/maladie-de-hodgkin/maladie/l-evolution-vers-la-malignite.html>

[51] Association Française de la maladie de Fanconi. La maladie de Fanconi et la leucémie. 2017. Consulté le 1 Avril 2017.

<http://www.fanconi.com/La-maladie-de-Fanconi-et-la.html>

[52] Cancer environnement. Comprendre informer prévenir. Les hémopathies malignes de l'adulte. Mise à jour le 21 Septembre 2016. Consulté le 4 Février 2017.

<http://www.cancer-environnement.fr/283-Hemopathies-malignes-de-ladulte.ce.aspx>

- [53] Office Fédéral de la Santé Publique OFSP. Les effets d'une exposition aux radiations ionisantes sur la santé. Mise à jour le 16 Décembre 2016. Consulté le 4 Février 2017.
- <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/themen/mensch-gesundheit/strahlung-radioaktivitaet-schall/strahlung-gesundheit/wirkung-von-strahlung-auf-die-gesundheit.html>
- [54] Hematocell. Laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers. Leucémie Myéloïde Chronique. Mai 2016. Consulté 07 Février 2017.
- <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/60-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-granulocytaire-syndromes-myeloproliferatifs/105-leucemie-myeloide-chronique>
- [55] Oncoprof. Protocoles de poly chimiothérapie. Mise à jour le 5 Février 2004. Consulté le 4 Mars 2017.
- [http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09\\_Chimiotherapie/g09\\_ct17a.php](http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/g09_ct17a.php)
- [56] Société Canadienne du cancer. Types de greffes de cellules souches. Consulté le 29 Mai 2017.
- <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/stem-cell-transplant/types-of-stem-cell-transplants/?region=qc>
- [57] Vidal. Interféron alfa. Mise à jour le 03 Juin 2014 .consulté le 29 Mai 2017.
- [https://www.vidal.fr/substances/10737/interferon\\_alfa/](https://www.vidal.fr/substances/10737/interferon_alfa/)
- [58] Institut national de cancer. Les soins de support en pratique. 22 Février 2005. Consulté 28 Mai 2017.
- <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Soins-de-support/Definition>

---

# **Chapitre II : Hémopathies malignes à chromosome Philadelphie positif : Leucémie myéloïde chronique**

## **Chapitre 2:**

### **Hémopathies malignes à chromosome Philadelphie positif :**

### **Leucémie myéloïde chronique**

Parmi les hémopathies malignes, certaines pathologies sont associées à un réarrangement chromosomique récurrent appelé « chromosome Philadelphie » dont la transcription et la traduction aboutissent à une protéine anormale de poids moléculaire différent au sein de chaque pathologie. Ces oncoprotéines appelées aussi protéines chimères sont responsables de la transformation leucémique. Les hémopathies concernées sont la leucémie myéloïde chronique (LMC), la leucémie aiguë lymphoïde (LAL) et la leucémie à polynucléaires neutrophiles (LPN).

Ce chapitre traite principalement de la leucémie myéloïde chronique dont le pronostic a été exceptionnellement amélioré par les inhibiteurs de tyrosine kinase.

#### **II.1. Définition :**

La leucémie myéloïde chronique, aussi appelée leucémie myéloblastique chronique ou granulocytaire chronique, est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par une prolifération monoclonale [16] prédominante sur la lignée granuleuse [36].

Cette pathologie est associée dans 95% des cas [12] à une anomalie génétique acquise, le chromosome Philadelphie(Ph), qui résulte d'une translocation équilibrée entre les chromosomes 9 et 22.

Le chromosome Ph code pour un réarrangement moléculaire noté Bcr-Abl, donnant une protéine chimérique BCR-ABL qui exerce une activité tyrosine kinase dérégulée [36]. Cette protéine est la cible d'un inhibiteur de tyrosine kinase [16], l'Imatinib, dont l'efficacité thérapeutique a modifié profondément la prise en charge et le pronostic de la LMC [1].

En l'absence de traitement, la leucémie myéloïde chronique (LMC) évolue en 03 phases :

- Phase chronique
- Phase accélérée
- Phase blastique [40]

Le diagnostic de leucémie myéloïde chronique doit être confirmé par la mise en évidence du chromosome Ph et/ou de son équivalent moléculaire (le réarrangement Bcr-Abl).

Cependant, la cytogénétique et la biologie moléculaire sont coûteuses et encore inexistantes dans de nombreux laboratoires en Algérie [5].

## **II.2 Epidémiologie de leucémie myéloïde chronique :**

La leucémie myéloïde chronique représente 7 à 15% des leucémies de l'adulte dans le monde, avec une incidence variable d'un pays à l'autre.

En Algérie, une étude épidémiologique rétrospective, basée essentiellement sur des données des dossiers médicaux de 1927 patients atteints de LMC entre 1994 à 2009, a démontré :

- Une incidence globale de 0.34/100 000 habitants entre 1994 et 2009.
- Une prévalence absolue qui passe de 472 cas en 2004 à 806 cas en 2009 et une prévalence relative qui passe de 1,8 cas /100 000 habitants par an en 2004 à 2,3 cas /100 000 habitants par an en 2009.
- Un pic de fréquence dans la tranche d'âge allant de 36 à 45 ans ce qui fait de la LMC une affection de l'adulte jeune.
- Une légère prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,01 [10].

## **II.3 Etiologie de leucémie myéloïde chronique :**

La leucémie myéloïde chronique se caractérise par une anomalie chromosomique acquise (chromosome Philadelphie) sans aucune prédisposition génétique.

Cette anomalie génétique est favorisée par des agents mutagènes, dont l'effet des radiations ionisantes a été prouvé [19], que ce soit des rayonnements accidentels, involontaires (radiations professionnelles) ou des radiations utilisées dans le cadre du traitement de certaines pathologies [20]. De ce fait, la LMC a été enregistrée au tableau des maladies professionnelles (N° 6 du régime général et N° 20 du régime agricole) [21].

Les rayonnements ionisants peuvent, en effet, causer des ruptures aléatoires au niveau de l'ADN, ruptures qui ne seront pas réparées correctement. Des mécanismes de pression sélective vont ensuite fournir à la population leucémique son avantage de prolifération [9].

Par ailleurs, un autre type d'expositions professionnelles tel que l'exposition au benzène a été incriminé dans la survenue de LMC [14]. La LMC a donc été enregistré au tableau des maladies professionnelles (N° 4 du régime général et N° 19 du régime agricole) [21].

## II.4 Physiopathologie de leucémie myéloïde chronique :

La leucémie myéloïde chronique est caractérisée par une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22, ce qui génère un gène de fusion hybride, Bcr-Abl, codant pour une protéine chimère BCR-ABL de 210 kilodalton (kDa).

Cette anomalie chromosomique, dénommée chromosome Philadelphie (Ph), est également retrouvée au cours de la leucémie à polynucléaires neutrophiles (LPN) et de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), donnant après transcription et traduction une protéine chimérique de poids moléculaire de 230 kDa dans la LPN et de 190 kDa dans la LAL.

La protéine BCR-ABL de 210 kDa, caractéristique de la LMC, possède une forte activité tyrosine kinase responsable d'une activation anormale des voies de signalisation intracellulaires, à l'origine d'une prolifération exacerbée, d'une résistance à l'apoptose, d'une majoration de l'instabilité génique et d'une modification de l'adhésion cellulaire.

### II.4.1 Prolifération monoclonale :

La leucémie myéloïde chronique fait partie des syndromes myéloprolifératifs. Elle est caractérisée par une prolifération monoclonale de la lignée granulocytaire, sans blocage de la maturation.

Cette prolifération est due à une anomalie cytogénétique acquise d'une cellule souche hématopoïétique [30], dont des mitoses successives, aboutissent à la formation d'un clone de cellules malignes [29].

### II.4.2 Chromosome Philadelphie :

Le nom de chromosome Philadelphie provient de la ville où celui-ci a été découvert par Nowell et Hungerford en 1960[39]. Il s'agit d'un gène hybride appelé Bcr-Abl, retrouvé dans 95% des leucémies myéloïdes chroniques, ainsi que dans certaines formes de leucémies aiguës [12].

Le chromosome Ph est formé suite à une translocation équilibrée entre le gène Abl (Abelson) du chromosome 9, et le gène Bcr (breakpoint cluster region) situé sur le chromosome 22. Les mécanismes de cette translocation chromosomique peuvent être expliqués par la juxtaposition des gènes Abl et Bcr dans le noyau des cellules hématopoïétiques, pendant la transition S/G2 du cycle cellulaire [3].

Dans les 5 % des cas de LMC restants, la LMC est dite Philadelphie négative. Il s'agit en fait de variants du chromosome Philadelphie qui peuvent résulter de :

- ✓ Translocations mettant en jeu 3,4 ou plusieurs chromosomes partenaires.
- ✓ Réarrangements cryptiques non détectés au caryotype [12].

### II.4.3. Gène Abl et fonction de sa protéine :

#### II.4.3.1 Gène Abl :

Le gène Abl fait parti d'une classe de gènes appelés proto-oncogènes [41]. Il tire son nom de l'homologue viral responsable de la leucémie des souris, isolé par Abelson à partir d'un rétrovirus [19].

Le gène Abl est un gène très complexe, localisé sur le bras long du chromosome 9 en position q34. Il comporte 11 exons dont 2 alternatifs (a1 et b1), séparés par un intron de 200 Kilobase (kb), alors que les 10 autres exons sont condensés sur une région de 20kb [35].

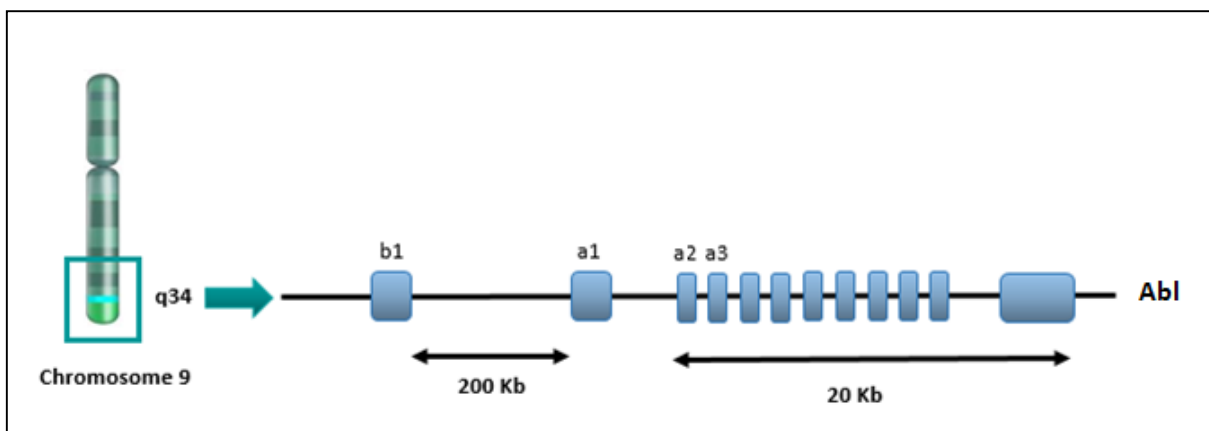


Figure8 : Description de gène Abl de chromosome 9 (originale).

Ce gène peut être transcrit en 2 ARNm (acide ribonucléique messager) de 6 ou de 7 kb, selon que l'exon de l'initiation de la transcription ait été a1 ou b1 [35].

La fonction du gène Abl doit être étroitement contrôlée afin d'éviter l'activité oncogénique [3].

La protéine issue de la traduction de l'ARNm de 7Kb, subit un processus de maturation co-traductionnelle ou post traductionnelle appelé « myristoylation » [35]. Il s'agit de la liaison d'un acide myristique à cette protéine au niveau N-terminal [37].

Grace à ce processus de maturation, la protéine se localise au niveau membranaire.

La protéine issue de la traduction de l'ARNm de 6Kb, quant à elle, peut-être à la fois cytoplasmique et nucléaire [35].

### II.4.3.2 Description de la protéine ABL :

La protéine ABL fait partie de la famille des tyrosines kinases qui n'agissent pas comme des récepteurs [35].

Elle est constituée d'une succession de domaines qui jouent un rôle dans sa localisation [19] :

- ✓ **Région N-terminale** : elle comporte une séquence de myristoylation caractéristique (pour la protéine 1b) et trois domaines d'homologie : SH3, SH2, SH1 (domaine kinase) ainsi qu'un domaine et linker qui lie le domaine SH2 et le domaine kinase ou SH1 [35].

- SH3 (Src homology 3):

- Il s'agit d'un régulateur négatif du domaine SH2.
- Il permet l'interaction avec des séquences riches en prolines.

- SH2 :

- Il s'agit d'un régulateur positif du domaine SH1.
- Il permet l'interaction avec des protéines comportant des résidus tyrosine phosphorylés.

- SH1 : support de l'activité tyrosine kinase de la protéine [19] qui est constitué de 2 lobes N et C reliés par une région charnière comprenant le site actif [31].

Le lobe C comprend : - Une boucle d'activation (A-loop) avec un motif aspartate-phénylalanine-glycine (DFG) qui joue un rôle fondamental dans la régulation de l'activité catalytique par l'intermédiaire de son positionnement

- Une boucle à activité catalytique
- Un site de fixation au substrat

Le lobe N comprend : - Un site de fixation à l'ATP (P-loop) dont le motif riche en glycine est impliqué dans le positionnement de l'ATP.

L'adénine de l'ATP établit 3 liaisons hydrogène avec la région charnière alors que le ribose et les 3 groupements phosphates s'étendent vers le site de fixation du substrat [31].

- ✓ **Région centrale** : La région centrale de la protéine comprend Trois séquences de localisation nucléaire NLS (Nuclear localization signal).

- ✓ **Région C-terminale** : elle présente :

- BD (DNA binding) : Un domaine de fixation à l'ADN.
- AB (Actin binding): Deux domaines permettant la fixation à l'actine [4].



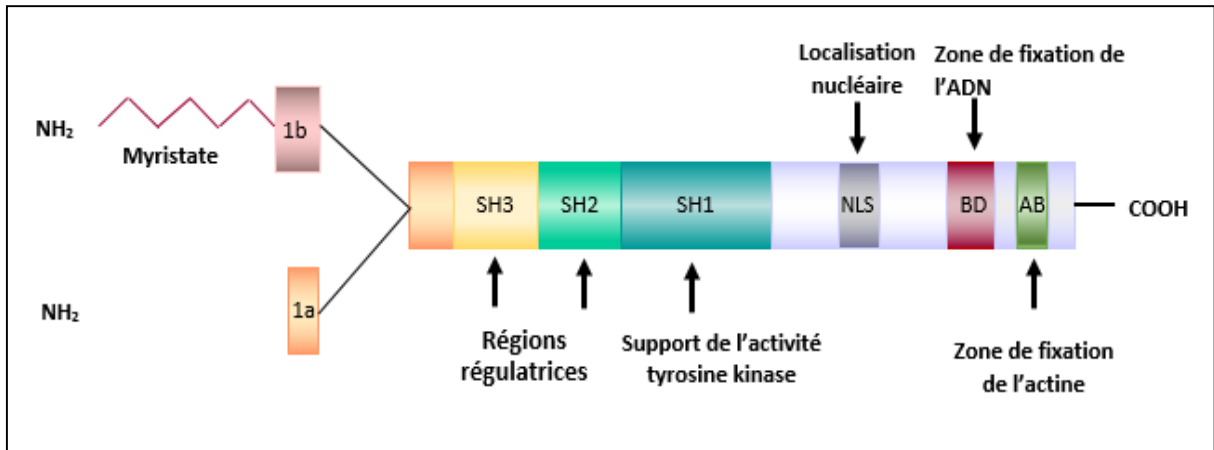


Figure 9 : Schéma descriptif de la protéine ABL (originale).

La protéine ABL existe sous deux conformations, active et inactive.

La conformation inactive (forme fermée) est régulée par des interactions auto-inhibitrices intra-moléculaires impliquant les domaines SH2 et SH3.

L'interaction protéine-protéine implique les résidus proline et phospho-tyrosine qui interagissent avec les domaines SH3 et SH2, permettant de lever l'auto-inhibition de cette protéine et la maintenir dans une conformation ouverte (active) [31].

#### II.4.3.4 Rôle de protéine ABL :

La protéine ABL est dotée d'une dualité structurale et fonctionnelle, lui permettant de jouer un rôle à la fois nucléaire et cytoplasmique.

Sa localisation au niveau de noyau lui permet de :

- Réguler négativement le cycle cellulaire, suite à sa liaison à l'ADN [32].
- Inhiber la prolifération cellulaire en réponse au dommage de l'ADN [35].

La localisation cytoplasmique permet de réguler la croissance cellulaire, la prolifération, et participe à la transduction des signaux [32].

## II.4.4 Gène Bcr et fonction de sa protéine :

### II.4.4.1 Gène Bcr :

Le gène Bcr localisé sur le bras long du chromosome 22 en position q11 s'étend sur 135Kb et comprend 23 exons [3].

Ce gène est exprimé en deux types d'ARNm de 4,5 et 6,7 kb, qui codent pour une protéine cytoplasmique de 160 KDa [27].

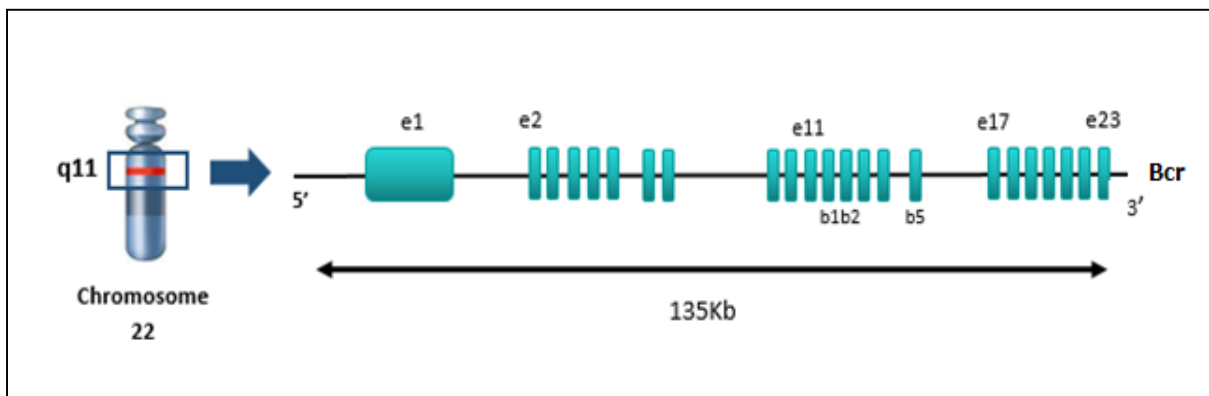


Figure 10: Schéma descriptif du gène Bcr localisé sur le chromosome 22 (originale)

### II.4.4.2 Description de la protéine BCR :

La protéine BCR est une protéine cytoplasmique ubiquitaire avec une concentration élevée au niveau des cellules hématopoïétiques. Cette protéine peut être détectée au cours du cycle cellulaire au niveau du noyau [3].

Comme la protéine ABL, la protéine BCR est constituée d'une succession de plusieurs domaines :

- ✓ Au niveau N-terminal :
  - DD (Un domaine de dimérisation) qui joue un rôle dans l'activation de tyrosine kinase d'ABL [34].
  - Résidu Tyr 177 qui lui permet d'interagir avec les différentes protéines via leur domaine SH2.
  - Domaine serine/thréonine kinase et domaine d'oligomérisation.

✓ Une région centrale :

Elle est composée de séquences Dbl (DBL-like) et des homologues à la pleckstrine qui stimulent l'échange guanosine triphosphate(GTP)/guanosine diphosphate (GDP).

✓ Au niveau C-terminal :

Cette région a une fonction GAP (GTPase -activating protein ) qui participe dans la régulation de la polymérisation de l'actine [23].

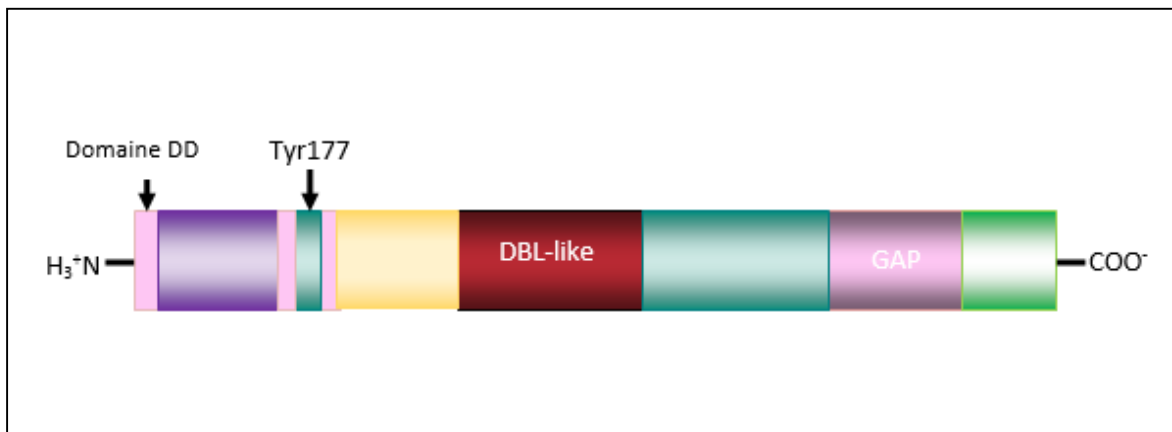


Figure11 : description de la protéine BCR (originale).

#### II.4.4.3 Rôle de protéine BCR:

Le rôle de la protéine BCR est méconnu. Cependant, il a été suggéré qu'elle puisse jouer un rôle au cours du cycle cellulaire, suite à sa détection au niveau nucléaire [3].

Des études montrent que sa structure lui permet de :

- Jouer probablement un rôle dans la signalisation cellulaire grâce à l'activité kinase qu'elle possède.
- Jouer un rôle dans la migration cellulaire grâce à l'activité GTPase [42]

#### II.4.5 Mécanisme de réarrangement Bcr-Abl :

Le réarrangement Bcr-Abl correspond à une translocation chromosomique équilibrée au cours de laquelle il y a juxtaposition de la partie 5' du gène Bcr et la partie 3' du gène Abl sur le bras long du chromosome 22 [19].

Ceci aboutit à la formation d'un gène de fusion hybride Bcr-Abl, caractérisé sur le plan moléculaire par une hétérogénéité qui est expliquée par l'existence de plusieurs points de cassure sur les deux chromosomes [18] :

- Sur le bras long de chromosome 9 : les points de cassure du gène Ablson sont constants, et se localisent généralement en amont de l'exon a2, ou plus rarement entre les exons a2 et a3 [12].
- Sur le bras long de chromosome 22 : la région Bcr de chromosome 22 contient les points de cassure qui peuvent être multiples et qui se localisent sur l'intron quelle que soit sa localisation.

Au cours des leucémies Ph+, les points de cassure se localisent au niveau de :

- La région majeure du gène Bcr (M-Bcr), dont les points de cassure se localisent préférentiellement entre les exons b2et b3 ou ceux b3 et b4, entraînant une jonction b2a2 ou b3a2.  
L'ARNm de produit de fusion donne naissance à une protéine de 210 KDa, retrouvée dans 95% des LMC.
- La région mineure du gène Bcr (m-Bcr), dont l'ARNm issu de la traduction du gène de fusion code pour une protéine de 190 KDa responsable de la LAL.
- La région micro du gène Bcr (μ-Bcr), dont l'ARNm code pour une protéine de 230 KDa [3]. Cette fusion est retrouvée au cours de la leucémie à polynucléaires neutrophiles [12].

Il est donc légitime de penser que le gène Bcr est responsable du phénotype de la maladie tandis que le gène Abl est responsable du fonctionnement de l'oncoprotéine issue de la traduction du gène hybride Bcr-Abl [3].

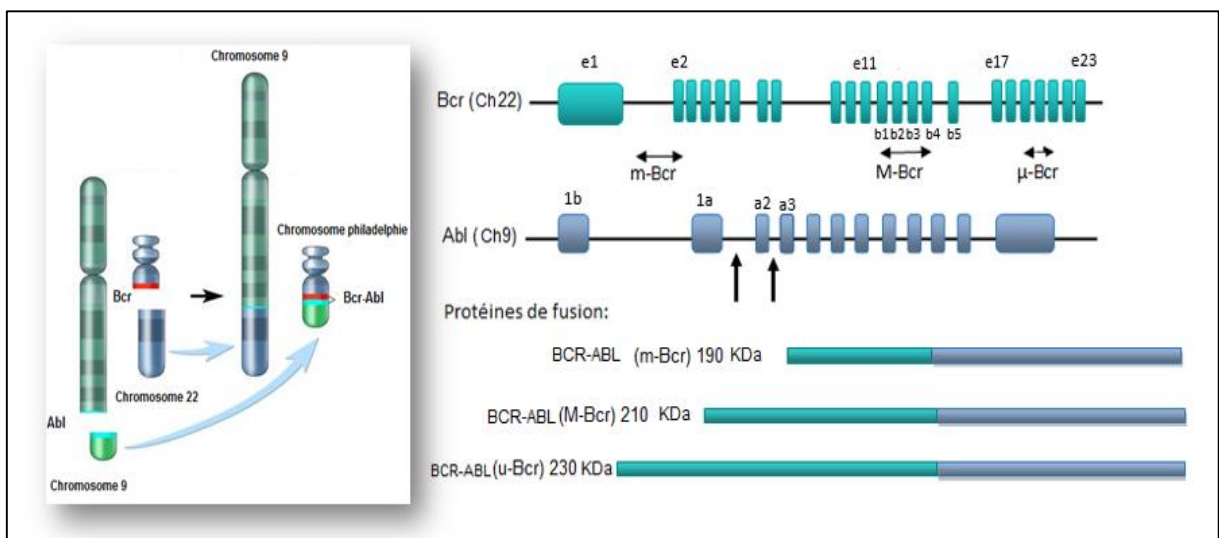


Figure12 : Représentation schématique des points de cassure des gènes Bcr et Abl et des différentes protéines de fusion au cours des hémopathies malignes à chromosome Ph+ (originale).

#### **II.4.6 Oncogenèse induite par protéine BCR-ABL :**

L'activité tyrosine kinase constitutive de la protéine ABL est un élément essentiel de la fonction leucémogène de la protéine de fusion BCR-ABL.

Au cours de la translocation, le gène Abl conserve la plupart des motifs des domaines fonctionnelles de sa protéine (SH1, SH2 et SH3) impliquée dans l'activité tyrosine kinase, le gène Bcr à son tour conserve le motif d'oligomérisation. Celui-ci est à l'origine d'une activité constitutive de la protéine de fusion BCR-ABL, et de sa localisation qui devient majoritairement cytoplasmique [23].

L'oncoprotéine BCR-ABL interagit avec de nombreuses protéines telles que les protéines adaptatrices, et d'autres protéines qui activent les voies de signalisations.

Les principales voies de signalisation affectées sont : la voie Ras (Rat sarcoma viral oncogene homolog), JAK/STAT (Janus kinases/signal transducers and activators of transcription), PI3K/AKT (phosphatidyl-inositol-3-kinase / AKT murine thymom viral oncogene) [19].

##### **II.4.6.1 Voies de signalisation activées par BCR-ABL :**

###### **II.4.6.1.1 Voie RAS :**

La voie RAS est une voie de signalisation intracellulaire qui a un rôle déterminant dans les grandes fonctions cellulaires à savoir : la prolifération, la différenciation et l'apoptose [26], grâce à ces protéines qui ont une activité GTPasique.

Le mécanisme moléculaire d'activation de la voie Ras par BCR-ABL commence par la phosphorylation du résidu tyr177 de BCR, ce qui assure la liaison avec l'adaptateur moléculaire Grb2 (Growth factor receptor-bound protein 2). Le Grb2 à son tour va se lier à la protéine SOS (Son Of Sevenless). Cette dernière assure la stabilisation de la conformation active de la protéine RAS (Ras-GTP).

L'activation de la voie RAS déclenche une cascade d'activation, impliquant plusieurs effecteurs (RAF (v-raf murin sarcoma viral oncogene homologue b) et MEK1/2 (extracellulars signal-regulated kinases)) ce qui conduit au finale à l'activation des ERK (extracellulars signal-regulated kinases) [23].

L'ERK, sous sa forme phosphorylée, va migrer vers le noyau. Cette localisation nucléaire est à l'origine d'une augmentation d'expression des gènes impliqués dans la prolifération et l'inactivation des composants impliqués dans la mort cellulaire programmée [28].

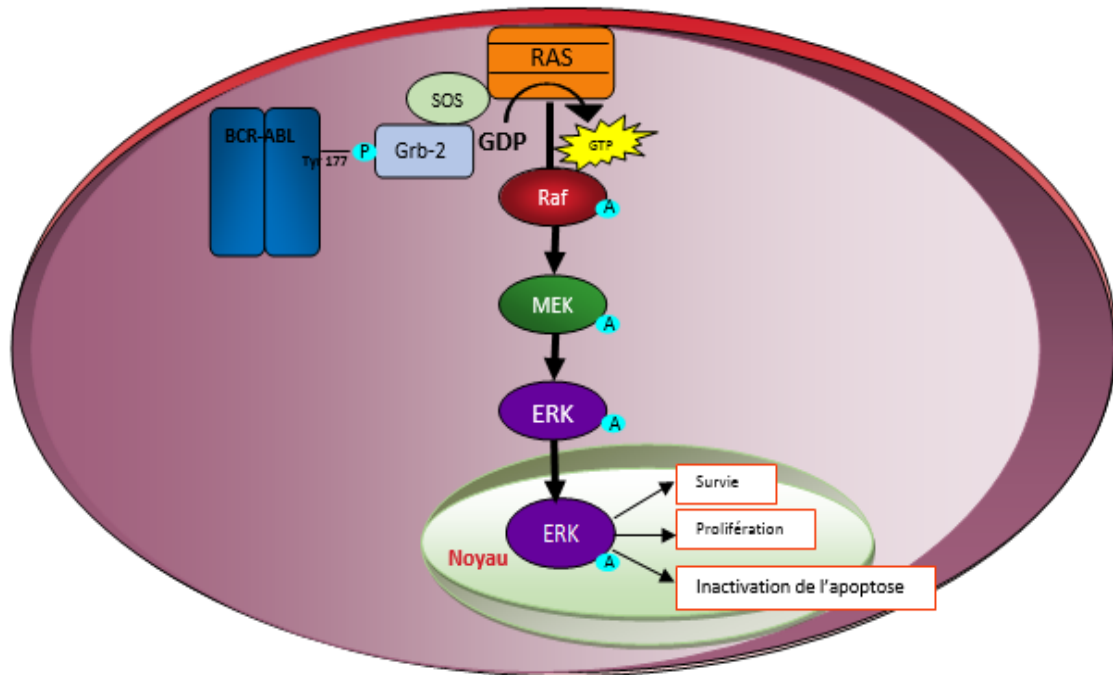


Figure 13 : Représentation de la voie de signalisation RAS induite par BCR-ABL (originale).

#### II.4.6.1.2 Voie PI3K/ATK :

La voie PI3K est une voie de signalisation intracellulaire impliquée dans la régulation de la croissance cellulaire, de l'apoptose, du cycle cellulaire ainsi que de l'angiogenèse [11]. Cette voie est composée d'enzymes hétérodimères à activité lipide/protéine kinase PI3K (phosphatidyl-inositol-3-kinase) [38].

L'activation de la voie PI3K par BCR-ABL s'initie par la phosphorylation de la première protéine adaptatrice Cbl (Cas-Br-M (murine)), ce qui permet la formation d'un complexe avec une autre protéine adaptatrice Crk (sarcoma virus CT10 oncogene homolog) qui se lie au BCR-ABL. Le complexe formé (BCR-ABL avec Cbl et Crk) recrute et active le PI3k.

La PI3K participe à la formation de PIP3 (phosphatidyl inositol triphosphate). Ce composé recrute à son tour la sérine/thréonine kinase AKT et l'active [23].

La protéine AKT active a de nombreuses cibles impliquées dans la prolifération et la résistance à l'apoptose [38].

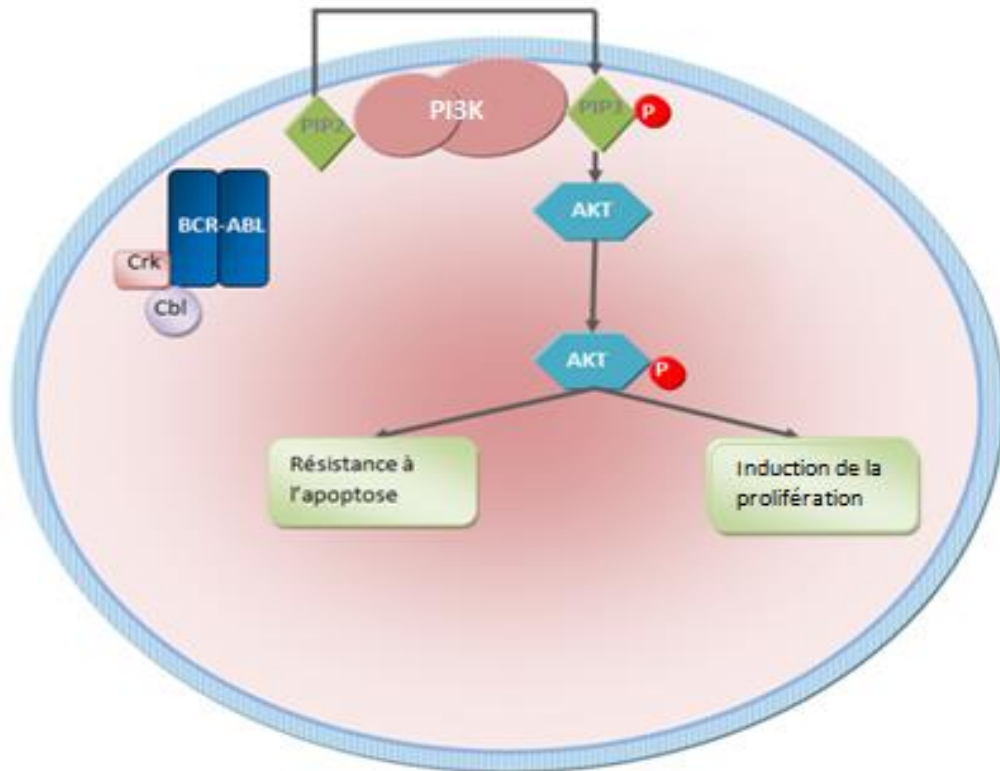


Figure 14 : Schéma représentatif de la voie PIP3/AKT induite par BCR-ABL (originale).

#### II.4.6.1.3 Voie JAK/STAT :

La famille des JAK-kinases est composée de tyrosines kinases intracellulaires [23], alors que la famille STAT est composée de 7 protéines [15]. Les protéines JAK2 et STAT5 sont impliquées dans la voie de signalisation au cours de LMC.

Dans la LMC, BCR-ABL active JAK2 par une phosphorylation sur le résidu tyrosine [23], puis le JAK2 actif recrute et phosphoryle le STAT5. Une fois phosphorylée, STAT5 se dimérise, va dans le noyau et active la transcription des gènes impliqués dans l'anti-apoptose [19].

#### II.4.6.2 Adhérence :

Les progéniteurs de la LMC sont caractérisés par un défaut d'adhésion au stroma, ce défaut étant la conséquence de 2 mécanismes :

- Une modification fonctionnelle ou conformationnelle de l'interagine qui, malgré sa présence sur la cellule, ne permet pas une adhérence normale.
- Une réduction du gradient de concentration des chimokines qui sont des protéines impliquées dans l'attraction des cellules vers le microenvironnement osseux.

Le résultat de ces deux mécanismes explique la migration des cellules leucémiques immatures vers le sang [6].

#### II.4.6.3 BCR-ABL et prolifération :

L'oncoprotéine BCR-ABL induit une prolifération en créant un cycle cellulaire indépendant de l'action inhibitrice [8] exercée par les CDKI, (dont la protéine la protéine p27<sup>kip</sup> est l'acteur principal) [24].

Il a été prouvé que la protéine BCR-ABL kinase provoque une dégradation des principaux inhibiteurs du cycle cellulaire, ce qui a pour conséquence une activation du cycle et une prolifération incontrôlée [8].

Donc la prolifération exacerbée au cours de la LMC résulte, en partie de la dérégulation du cycle cellulaire et de la stimulation, des voies de signalisation qui exercent aussi une activité anti-apoptotiques.

#### II.4.6.4. Instabilité génétique :

L'instabilité génétique est une caractéristique des cellules cancéreuses de la LMC [7] et ce n'est que très récemment que son mécanisme a été plus ou moins compris.

L'une des causes les plus incriminées au cours de ce phénomène est la génération accrue de radicaux oxygénés appelés ROS (Reactive Oxygen Species) par la voie de signalisation STAT5, qui causent une cassure du double brin de l'ADN et un défaut de réparation de ce dernier [33].

En effet les voies de réparation de l'ADN les plus incriminées au cours de la LMC sont: HRR (Homologous Repair) et NHEJ (Non Homologous End-Joining), dont le produit fini, permet de détecter des mutations et des délétions partielles, correspondant respectivement à ces deux voies de réparation [23].



## II.5 Clinique :

la LMC est asymptomatique dans 40 à 50% des cas, elle est découverte fortuitement suite à un examen sanguin de routine [16].

Lorsqu'elle est symptomatique, les patients se plaignent généralement de signes généraux peu spécifiques : asthénie, pesanteur de l'hypochondre gauche, rarement des saignements. A l'examen clinique, une splénomégalie d'importance variable est retrouvée [2].

Elle représente le signe clinique majeur [19], d'apparition récente, ferme et régulière. L'hépatomégalie est rare. Les syndromes anémiques et hémorragiques sont exceptionnels [2].

La LMC évolue schématiquement en trois phases successives en l'absence de traitement : chronique, accélérée, puis blastique.

### - Phase chronique :

Au cours de laquelle la maladie évolue lentement et peut durer 4ans en médiane, avant de passer à la phase suivante [40]. Elle est souvent identifiée suite à une numération sanguine, montrant une hyperplasie de la lignée granuleuse [17] due à une prolifération des cellules sans blocage de maturation, et la présence de moins de 5% des blastes la moelle osseuse [12].

Le diagnostic au cours de cette phase est confirmé par un caryotype qui montre la présence du chromosome Philadelphie [17] chez 95% des patients atteints de LMC.

La LMC en phase chronique est caractérisée par une réponse optimale au traitement [19].

### - Phase accélérée :

C'est un stade intermédiaire difficile à contrôler, qui peut durer quelques mois seulement en l'absence de traitement [43].

Cette phase se caractérise par une augmentation de la proportion des globules blancs anormaux [40] et une présence de 15 à 29 % de blastes dans le sang ou la moelle osseuse [12].

En plus du chromosome Philadelphie, des anomalies additionnelles peuvent apparaître, parmi lesquelles : la trisomie 8, Trisomie 19, un caryotype complexe, une duplication du chromosome Ph, ... [44].

Une résistance croissante au traitement est observée au cours de cette phase.

- **Phase blastique ;**

Appelée également phase de transformation aiguë ou d'acutisation [19] ou encore crise blastique.

La maladie se transforme à ce stade, dans la majorité des cas en leucémie aiguë myéloïde (LAM), et en leucémie aiguë de type lymphoblastique (LAL). Ce type de transformation représente environ un quart des cas. Dans environ 5 % des cas, la transformation se fait en leucémie indifférenciée ou mixte (myéloïde et lymphoïde) [45].

Cette phase est caractérisée par un étouffement médullaire et un blocage de la maturation des cellules hématopoïétiques [43], qui est à l'origine de la présence de plus de 30% des blastes dans le sang et la moelle osseuse [12].

Le mécanisme moléculaire le plus incriminé au cours de la progression à cette phase est bien l'instabilité génétique due au chromosome Ph [44].

La crise blastique présente un tableau clinique proche de celui d'une Leucémie Aiguë, avec une altération de l'état général, syndrome tumoral (Splénomégalie, adénopathies) parfois des localisations extramédullaires, des signes d'insuffisance médullaire [12].

L'espérance moyenne de vie en l'absence de traitement ou en cas d'inefficacité de celui-ci est estimée à 3 à 6 mois [43].

La résistance au traitement est observée le plus souvent au cours de cette phase [19].

## **II.6 Diagnostic de la leucémie myéloïde chronique:**

Le diagnostic de la LMC débute en général par des examens non spécifiques permettant la détection de cette hémopathie maligne et qui sont l'hémogramme et le myélogramme.

Ce diagnostic est ensuite confirmé par l'identification du chromosome Philadelphie au niveau du caryotype ainsi que la détection du transcrite Bcr-Abl à l'aide de méthodes moléculaires sensibles telles que la RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) ou FISH (Fluorescence In Situ par Hybridation).

### II.6.1 Critères cliniques :

La leucémie myéloïde chronique peut être suspectée devant divers symptômes et manifestations cliniques, dont la splénomégalie est l'un des éléments les plus importants dans l'identification de la phase de la maladie [19].

Symptômes cliniques au cours des 3 phases incluent les éléments suivants :

Tableau 1 : Critères cliniques des 3 phases de la LMC

Phase de la LMC Symptomatologie	Phase chronique	Phase d'accélération	Phase blastique
Altération de l'état général [12]	-Etat général globalement conservée (généralement asymptomatique)	-sueurs nocturnes, perte de poids...	-Altération de l'état général <sup>+++</sup>
Syndrome tumoral [12]	-Splénomégalie souvent isolée	-Splénomégalie <sup>++</sup> réfractaire au traitement -douleurs osseuse	-Splénomégalie <sup>+++</sup> -Hépatomégalie -signe d'insuffisance médullaire
Remarques concernant le traitement [19]	-Réponse optimale	- Début de la résistance au traitement	- Résistance au traitement

### II.6.2 Critères biologiques :

Le diagnostic positif de LMC se fait, le plus souvent au cours de la phase chronique. Il repose sur les points suivants :

**II.6.2.1 Analyse cytologique** : il comporte l'hémogramme et le myélogramme.

- Hémogramme : cet examen effectué sur un prélèvement sanguin est considéré comme l'examen biologique de référence qui permet de détecter la LMC [19].

Les anomalies sanguines les plus rencontrées au cours de la phase chronique de la LMC sont les suivantes :

- Hyperleucocytose franche supérieure à 100 G/l, elle peut être parfois très importante et dépasser 1000 G/l, majoritairement composée de polynucléaires neutrophiles 40 à 60 % associés à une discrète éosinophilie ainsi qu'une basophilie qui représente 10-15 % de la population leucocytaire.
- Forte myélémie entre 30 -60% des leucocytes, dont les myélocytes, les métamyélocytes, promyélocytes neutrophiles sont les composants les plus retrouvés.
- Blastose < 2% dans la phase chronique.
- Une numération plaquettaire normale ou augmentée (thrombopénie exceptionnelle en phase chronique).
- Une anémie modérée inconstante [12].

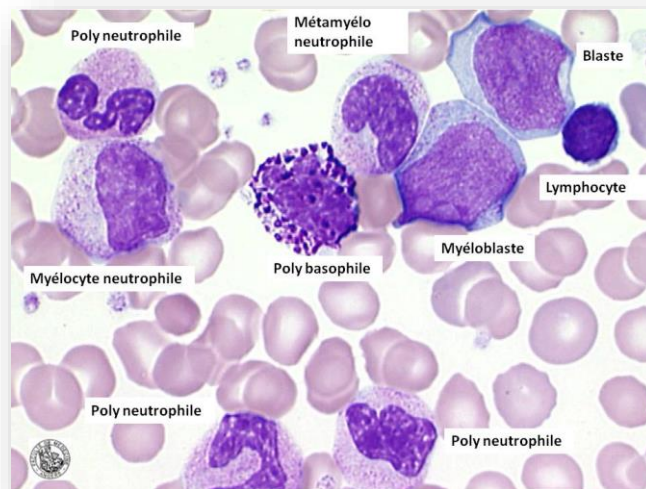


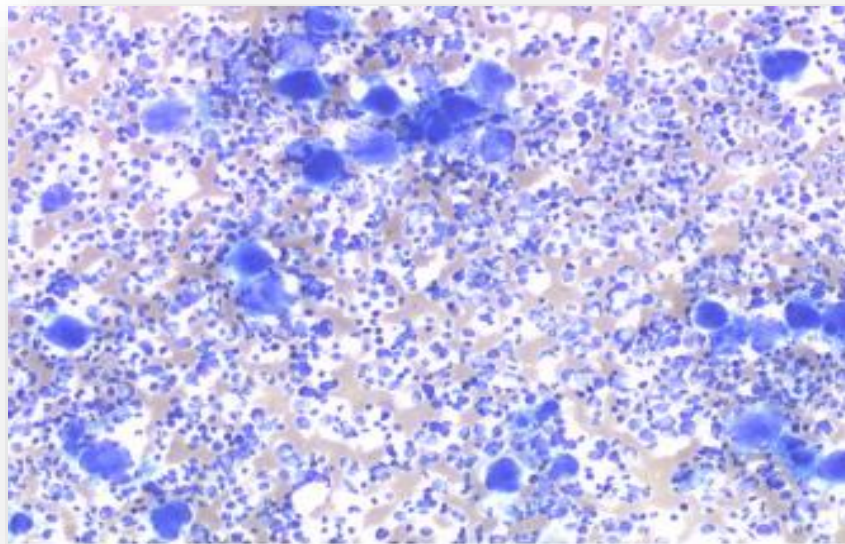
Figure 15: Frottis sanguin de la LMC [46]

- Myélogramme : c'est un examen biologique cellulaire qui permet de définir le pourcentage de blastes afin de déterminer le stade de LMC et de réaliser le caryotype, dont l'intérêt sera cité plus bas [12].

Cet examen est réalisé par une ponction au niveau de sternum ou de la crête iliaque, qui sera étalée et colorée afin d'obtenir un frottis médullaire [47].

Ce frottis médullaire montre :

- Moelle hypercellulaire avec une hyperplasie granulocytaire neutrophile [12].
- On peut trouver, comme dans le sang, une basophilie, voire une éosinophilie [44].
- Absence d'anomalie cytogénétique notable.
- Absence d'excès de blaste <5%, si les blaste sont >5%, envisager une phase accélérée.
- Les mégacaryocytes sont en nombre augmenté et souvent de petite taille [12].

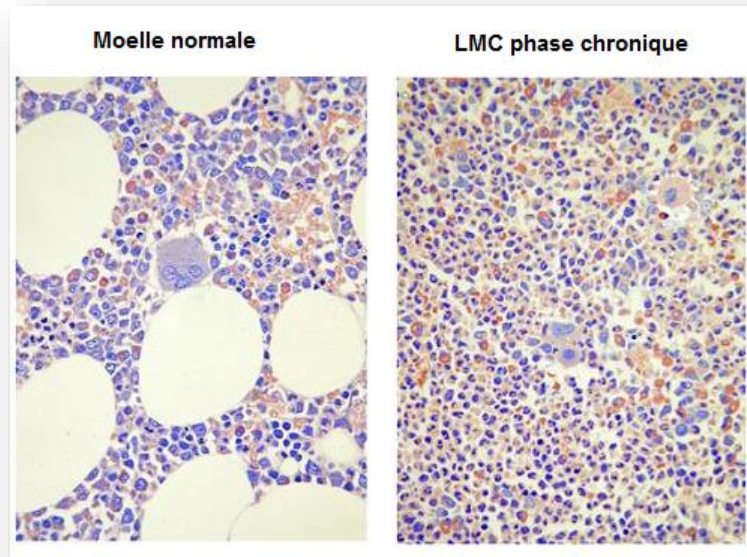


**Figure 16 : Frottis médullaire riche d'une LMC [44]**

#### **II.6.2.2 Analyse histologique :**

La biopsie ostéo-médullaire, qui se réalise sur la crête iliaque, est rarement utilisée [12] car non indispensable au diagnostic de la LMC. Elle permet en fait d'affirmer le diagnostic du syndrome myéloprolifératif [48].

Elle montre une moelle très riche avec une hyperplasie granulocytaire et mégacaryocytaire [12], une disparition des adipocytes [44] et une fibrose réticulinique modérée dans 30% des cas [12].



**Figure 17 : Disparition des adipocytes au cours de la LMC sur biopsie ostéo-médullaire [49]**

### **II.6.2.3 Analyse cytogénétique :**

Les examens cytogénétiques sur prélèvement médullaire ou sanguin (en cas d'une nette myélémie) [44], consistent à mettre en évidence la présence du chromosome Ph et à rechercher d'autres anomalies additionnelles par caryotype et/ou par FISH [12].

Le caryotype médullaire est la méthode de référence qui montre dans 95 % des cas la présence d'un chromosome 22 raccourcis (chromosome Philadelphie) et d'un chromosome 9 dont les bras longs sont légèrement plus longs que ceux de son homologue normal.

Le caryotype permet également la mise en évidence d'anomalies additionnelles afin d'apprécier le passage en phase accélérée ou en phase blastique [12], anomalies qui sont donc de mauvais pronostic [30].

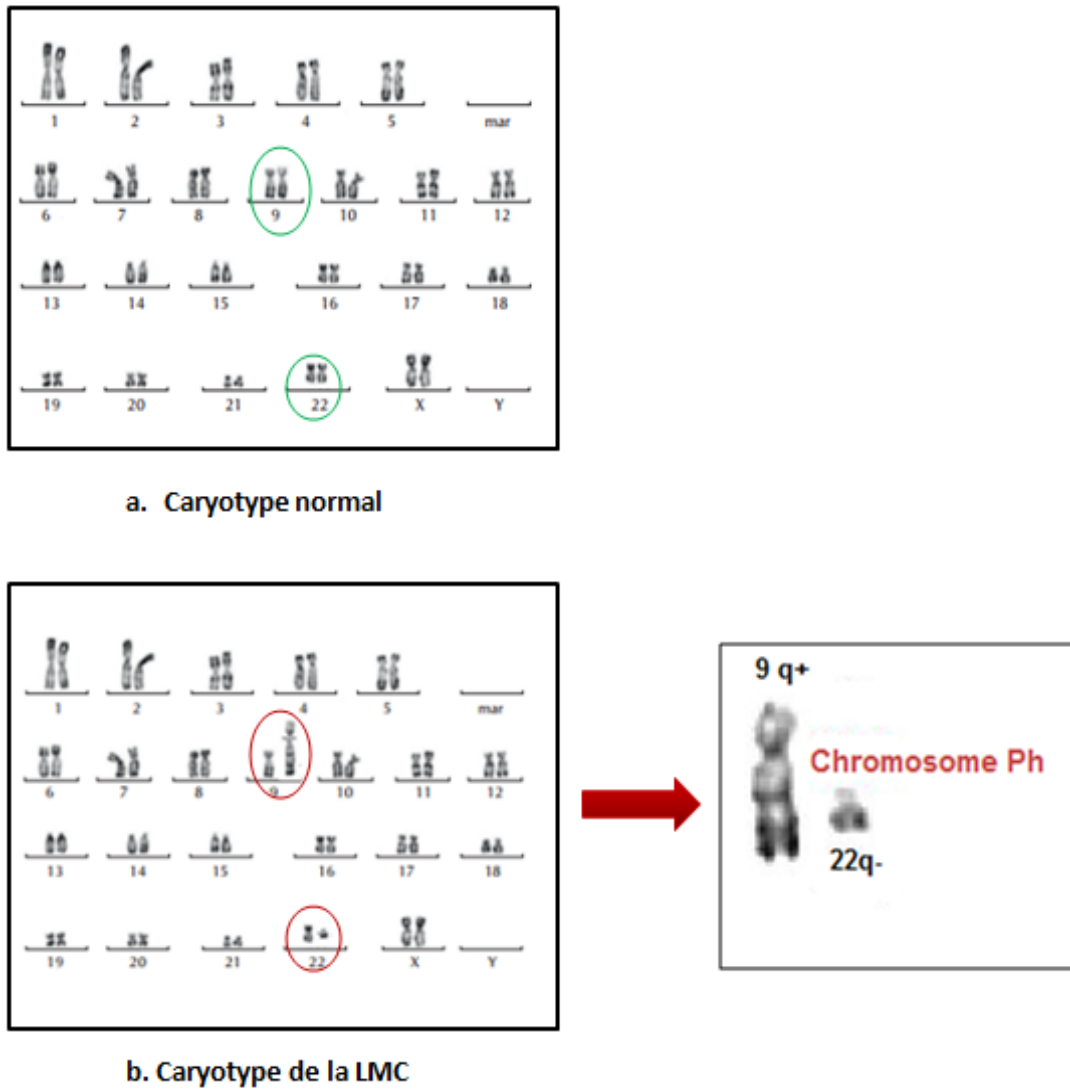
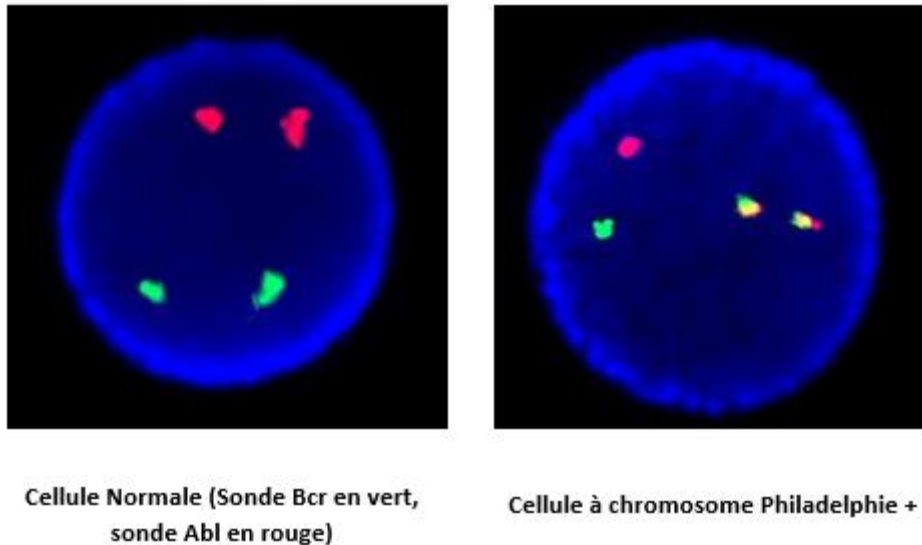


Figure 18 : Comparaison entre un caryotype normal (a) et un caryotype de LMC (b) [49]

Dans les 5 % des cas restants, il peut s'agir soit d'un réarrangement complexe impliquant plusieurs chromosomes, soit d'un réarrangement cryptique non détecté au caryotype (masqué) d'où l'intérêt de la méthode FISH.

Cette dernière permet de détecter, par fluorescence, la fusion Bcr-Abl non vue au caryotype, en revanche sa spécificité l'empêche de détecter toute autre anomalie additionnelle [12].



**Figure 19** : Détection du gène de fusion Bcr-Abl par FISH [49]

La cytogénétique est un paramètre qui permet l'évaluation du pronostic, le suivi de l'évolution de la maladie (maladie résiduelle ou rémission complète) et de réponse au traitement [50].

La mise en évidence d'une translocation Bcr-Abl est obligatoire avant de débiter tout traitement ciblé tel que l'imatinib [48].

#### **II.6.2.4 Analyse moléculaire :**

Les examens de biologie moléculaire, qu'ils soient qualitatifs ou quantitatifs, sont basés sur l'amplification de l'ARN, après qu'il ait été transformé en ADN complémentaire (RT-PCR ou Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction).

Les divers types de RT-PCR permettent de détecter et quantifier le transcrite de fusion Bcr-Abl à partir d'un prélèvement sanguin et/ou médullaire. Ils sont au nombre de 2 :



- La RT-PCR est une méthode qualitative qui, en plus de la détection du transcrite, permet de déterminer son type. Les différents transcrits de fusion sont générés par les points de cassure qui varient sur les gènes Bcr. Le b2a2 et b3a2 sont majoritairement les plus fréquents et orientent vers une LMC [12] tandis que le transcrite e1a2 est retrouvé dans la LAL [17] à chromosome Ph+ et le transcrite e19a2 dans la leucémie à polynucléaires neutrophiles.
- La RT-qPCR est une technique de quantification du transcrite Bcr-Abl. Elle constitue la technique de référence au cours du suivi de la maladie. Elle permet de suivre la maladie résiduelle et d'évaluer la réponse au traitement [12].

Le diagnostic de la LMC se fait donc le plus souvent au cours de la phase chronique de la maladie. La maladie peut cependant évoluer vers la phase accélérée ou la phase blastique. Les recommandations du réseau ELN (European leukemia net) définissent la phase accélérée et blastique par les critères suivants :

- Phase accélérée :

- { Blastas sanguins ou médullaires entre 15 et 29 %.  
Ou  
Somme des blastas et des promyélocytes sanguins ou médullaires > 30 % avec des blastas < 30%.

-Basophilie sanguine  $\geq$  20%.

-Thrombopénie persistante non liée au traitement < 100 G/l.

- Apparition d'anomalies clonales dans les cellules Ph+ au cours du traitement.

- Phase blastique :

- Blastas sanguins ou médullaires > 30 %.

-Prolifération blastique extramédullaire (excepté la rate) [12].

Une fois le diagnostic positif de la LMC posé, l'évaluation des critères de gravité intégrés dans les scores pronostiques de Sokal, d'EURO, d'EUTOS a lieu.

Ces 3 scores pronostiques ayant été élaborés dans le contexte de traitements différents, leur interprétation dépend du traitement institué, mais il faut savoir que c'est le score Sokal qui est le plus utilisé actuellement, notamment lors de traitement par les ITKs [25].

Les éléments permettant d'établir ces scores pronostiques sont :

- Age en année.
- Taille de la rate(en cm au-dessous du rebord costal).
- Numération plaquettaire (en G/l).
- Basophiles sanguins (en %).
- Eosinophiles sanguins (en %).
- Blastés sanguins (en %) [12].

**Score de Sokal** : Le score de Sokal établi en 1984 est considéré comme le facteur pronostic le plus utilisé [25] puisqu'il est le plus discriminant pour les inhibiteurs de tyrosine kinase. Il doit être déterminé au diagnostic et avant tout traitement [19].

L'expression de ce score est la suivante :

$$[0,0116 \times (\text{âge en années} - 43,4)] + [0,0345 \times (\text{Taille de la rate} - 7,51)] + [0,188 \times [(\text{Plaquettes en G/l}/700)^2 - 0,563]] + [0,0887 \times (\text{pourcentage de blastés} - 2,1)] [12].$$

Ce score permet de classer la population des malades en trois groupes dont la médiane de survie est significativement différente :

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

**Score EURO (Hasford 1998)** : contrairement au score de Sokal, le score EURO est adapté dans le contexte de traitement par l'interféron [19].

L'expression de ce score est la suivante :

$$0,666\{\text{si l'âge} \geq 50 \text{ ans}\} + (0,042 \times \text{Taille de la rate}) + 1,0956 \{\text{si les plaquettes} > 1500 \text{ G/l}\} + (0,0584 \times \text{pourcentage de blastés}) + (0,0413 \times \text{pourcentage d'éosinophiles}) + (0,2039 \{\text{si le pourcentage de basophiles} \geq 3\% \} \times 1000).$$

**Score EUTOS (Hasford 2011)** : dont l'expression est la suivante :

$$(\text{Taille de la rate} \times 4) + (\text{pourcentage de basophiles} \times 7).$$

Ces scores définissent 3 niveaux de risque d'évolution vers la transformation blastique: faible, intermédiaire et élevé [12].

Tableau 1: Interprétation des scores pronostiques au cours de LMC [12]

Risque	Score de Sokal	Score EURO	Score EUTOS
Faible risque	< 0,8	≤ 780	≤ 87
Risque intermédiaire	[0,8 – 1,2]	] 780 – 1480]	/
Haut risque	>1,2	> 1480	> 87

## II.7 Traitement de leucémie myéloïde chronique :

Les traitements de la LMC visent à éviter l'évolution de la maladie vers la phase blastique. Certains de ces traitements peuvent guérir la maladie comme la greffe de moelle osseuse ; d'autres permettent de contrôler la maladie en bloquant la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales [22], comme l'Imatinib, bien que des essais relatifs à l'interruption du traitement aient été lancés [13].

Ces traitements ont changé de manière progressive, au cours des deux dernières décennies, les approches thérapeutiques non spécifiques laissant la place à une thérapie ciblée.

Avant les années 2000, le traitement de la LMC reposait sur des traitements non spécifiques (chimiothérapie avec le busulfan et l'hydroxyurée, interféron  $\alpha$ , greffe de moelle osseuse).

A partir des années 2000, le traitement de la LMC a radicalement changé avec la découverte d'une nouvelle classe de médicaments ciblés appelés inhibiteurs du gène Bcr-Abl ou Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase (ITK).

### II.7.1 Chimiothérapie :

Historiquement, plusieurs médicaments se sont succédés depuis le 19<sup>ème</sup> siècle, parmi lesquels les agents alkylants avec, en premier lieu, le busulfan qui est mise en doute de nos jours du fait du potentiel des agents alkylants dans l'accélération de la leucémie [25].

Par la suite, l'hydroxyurée qui est une molécule active par voie orale, a remplacé le busulfan. Cette molécule inhibe la synthèse de l'ADN sans altérer la synthèse de l'ARN [51], ce qui entraîne une cytoréduction intéressante, mais cette chimiothérapie ne permet pas une rémission hématologique complète [25]. Aujourd'hui la chimiothérapie est proposée comme un complément des autres traitements de la LMC [52].

### **II.7.2 Interféron alpha :**

L'action de cette thérapie introduite en 1980, repose sur des mécanismes pro-apoptotiques par l'induction du gène suppresseur de tumeur [25], ce qui permet de contrôler la prolifération des cellules cancéreuses et donc la normalisation du taux de cellules sanguines. Ce mécanisme d'action permet d'induire, dans 15% des cas, une rémission cytogénétique complète [53].

### **II.7.3 Greffe allogénique :**

Actuellement, le seul traitement curatif reconnu de la LMC est la greffe de moelle osseuse ou greffe de cellules souches hématopoïétiques. La mise en œuvre d'un tel type de traitement peut toutefois être difficile pour différentes raisons comme la difficulté de trouver un donneur compatible et le risque majeur de rejet du greffon qui peut conduire au décès du patient [54].

### **II.7.4 Inhibiteurs de tyrosine-kinase :**

Cette famille de molécules, qui fait partie des thérapies ciblées a révolutionné le traitement de la LMC avec, en premier lieu, la mise sur le marché de l'Imatinib au début des années 2000. Cette molécule a permis d'obtenir des rémissions cytogénétiques complètes dans 80 à 85 % des cas et d'améliorer ainsi le pronostic de la maladie [1].

Les ITK de première et de deuxième génération possèdent une activité anti-tyrosine kinase qui bloque l'activité de BCR-ABL des cellules Ph+.

Ces médicaments permettent d'obtenir une réduction considérable de la pathologie et une restauration de l'état général des patients, mais les conclusions des études en cours sont attendues pour dire si oui ou non il est possible de parler de guérison [13].

Les objectifs de ce traitement sont d'obtenir une réponse cytogénétique complète et, dans les meilleurs cas, une réponse moléculaire majeure [25].

Aujourd'hui, plusieurs ITKs ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché dans cette indication, parmi lesquels l'Imatinib (Glivec®, Imatib®), le dasatinib (Sprycel®) et le nilotinib (Tasigna®) sont utilisés dans le traitement de première ligne selon les dernières recommandations de l'ELN, alors que le bosutinib (Bosulif®) et le ponatinib (Iclusig®) sont utilisés en deuxième ligne [13].

## Références bibliographiques :

- [1] Beme D. La prise en charge de la leucémie myéloïde chronique. Septembre 2014.
- [2] Benchakour. Leucémie myéloïde chronique. université Saad Dahleb Blida. Faculté de médecine 2016. P 2.
- [3] Bengueraichi F. Thèse de master sur : Analyse mutationnelle du gène JAK2 V617F et son association potentielle à la translocation BCR-ABL dans la leucémie myéloïde chronique. Université Mohamed Khider Biskra, Faculté des Sciences Exacte et des Sciences de la Nature et de la Vie. 7 Janvier 2015. P 5-9-12-13-14-15.
- [4] Bradshaw RA, Dennis EA. Regulation of Organelle and Cell Compartment Signaling 1<sup>ère</sup> édition, Edition Elsevier. 2011. P 348.
- [5] Brahim M, Saidi D, Touhami H, Bekadja M-A. Essai d'adaptation d'un Kit de détection de la protéine BCR/ABL (BD biosciences) sur des cymomètres en flux a 3 ou 4 couleurs, Revue Algérienne d'Hématologie, N° 3. Septembre 2010. P 13.
- [6] Chomel J-C, Aggoune D, Sorel N, Turhan A-G. Leucémie myéloïde chronique Un modèle de dialogue entre la cellule souche leucémique et la niche hématopoïétique, Med Sci, Vol 30, N° 4. Avril 2014.
- [7] Chomel J-C, Sorel N, Mayeur-Rousse C, Turhan A-G. syndromes myéloprolifératifs, Revues générales et analyses prospectives, Immuno-analyse et biologie spécialisée .2009. P 6.
- [8] Chu S, McDonald T, Bhatia R. Role of BCR-ABL-Y177-mediated p27kip1 phosphorylation and cytoplasmic localization in enhanced proliferation of chronic myeloid leukemia progenitors, Leukemia. 4 Mars 2010.
- [9] Deininger M-W, Bose S, Gora-Tybor J, Yan X-H, Goldman J-M, Melo J-V. Induction sélective des gènes de fusion associés à la leucémie par des rayonnements ionisants à forte dose, Cancer Res. 1 Février 1998.

- [10] 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 1927 Cas (1994 - 2009), Revue Algérienne d'Hématologie, N° 3. Septembre 2010. P 6-9.
- [11] Dreyer C, Raymond E, Faivre S. La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR. Cancérologie, Vol 1, N° 3 .2009. P 187.
- [12] Duployez N. Hématologie 2<sup>ème</sup> édition, Edition de Boeck Supérieur. 2017. P 83-84-85-86-87.
- [13] ELN. Recommandations thérapeutiques pour les personnes vivant avec la LMC, Un résumé des recommandations du réseau European Leukemia Net(2013). Version : 19 Septembre 2014. P 3.
- [14] Fonds Anticancer, European Society for Medical Oncology. Leucémie myéloïde chronique, un guide pour les patients basé sur les recommandations de l'ESMO. 2013. P 4.
- [15] Forget, Geneviève. Thèse de doctorat sur : Étude des mécanismes de régulation négative utilisés par Leishmania pour contrer la réponse immunitaire innée, Université Laval. 2004.
- [16] Goldman L, Andrew I, Schafer. Cecil Medicine Cancérologie 24<sup>ème</sup> édition, Edition Elsevier Masson. Juin 2013. P 83-85.
- [17] Grandgirard N, Goasguen J- E. Leucémie Myéloïde Chronique (LMC). Université Rennes 1. 2001.
- [18] Guilhot F. Les syndromes myéloprolifératifs, Edition John Libbey Eurotext. 2008. P 25-26.
- [19] Herlet S. Thèse de doctorat sur : Les inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique chez l'adulte : Du GLIVEC® aux traitements de deuxième génération, Université Henri Poincaré-Nancy 1, Faculté de Pharmacie. Soutenue le 11 Mars 2010. P 15-17-18-20-22-23-24-25-28-33-34-35-36-44-45.
- [20] Hoerni B. Cancérologie et Hématologie pour le praticien, Edition Masson. 2001. P 212.

- [21] Institut National de Recherche et de Sécurité. Les maladies professionnelles, Guide d'accès aux tableaux du régime général et du régime agricole de la sécurité sociale. Mise à jour Décembre 2015. P 219-284.
- [22] Institut national du cancer. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015/état des lieux et enjeux. Juillet 2016. P 16.
- [23] Joha S. Thèse de doctorat sur : Mécanisme de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase sur le modèle de leucémie myéloïde chronique. Université du droit et de la santé – LILLE 2. Soutenue le 15 Décembre 2009. P10-12-13-16-17-36.
- [24] Leclercq B, Besson A. Un nouveau rôle de p27KIP1 dans la mitose ? Med Sci, Vol 28, N° 6-7, Juin-Juillet 2012.
- [25] Ledoux M-P, Natarajan-Ame S. Leucémie myéloïde chronique : des réponses et des questions, Revue mt, vol 19, N° 2. 2013. P 130-131.
- [26] Lièvre A, Laurent-Puig P. La voie de signalisation RAS/MAPK, Cancérologie, Vol 2, N°1. 2010. P 38.
- [27] Mckusick V-A. Breakpoint cluster region, BCR. 7 Juin 2017.
- [28] Mebratu Y et Tesfaigzi Y. How ERK1/2 Activation Controls Cell Proliferation and Cell Death Is Subcellular Localization the Answer? HHS Author Manuscripts. 11 Avril 2009.
- [29] Mehta A-B, Hoffbrand V. Hématologie 1<sup>ère</sup> édition, Edition de Boeck Université. 2013. P 90.
- [30] Merlin J-L. Les biomarqueurs moléculaires en oncologie, Edition Springer-Verlag. 2014. P 61.
- [31] Paludetto M-N. Thèse de doctorat : Inhibiteurs de tyrosine kinase : relation structure-activité, voies métaboliques et implications pharmacologiques des métabolites. 21 Octobre 2015. P 13-14.
- [32] Reiffers J, Viens P. cible intracytolasmiqes, Thérapie ciblée des cancers, Edition John LibbeyEurotext. 2011. P 44.

- [33] Roche-Lestienne C, Mahon F-X. Progression de la leucémie myéloïde chronique : des mécanismes moléculaires multiples mais une origine probablement commune, l'instabilité génétique ? Hématologie, Vol 20, N°6. Novembre-Décembre 2014.
- [34] Roussel M, Mitre H, Leymarie P, Leporrier M, Troussard X. Jonction BCR-ABL de type e19a2 : leucémie myéloïde chronique ou non ? Hématologie, Vol 4, N° 4. Juillet-Août 1998.
- [35] Soussi T. Gènes et Cancers, Edition John LibbeyEurotext. Paris 2000. P 88-89.
- [36] Varet B. Le livre de l'interne Hématologie 3<sup>ème</sup> édition, Edition Lavoisier. 2012. P 244-145.
- [37] Wright M, Heal W, Mann D, Tate E. Proteinmyristoylation in health and disease. Journal of ChemicalBiology. Mars 2010.
- [38] Yahiaoui-Bentounsi O-I. Thèse de doctorat sur : Analyse de l'activation de la voie PI3K/AKT dans le lymphome folliculaire, Université Constantine 1 et Aix Marseille Université. Soutenue le 11 Décembre 2014. P 39-49.
- [39] Yolanda S, BPharm. Pathophysiologie de Leucémie Myéloïde Chronique. 9 Aout 2016. P 1.

### **Sito-graphie :**

- [40] LMC France. Association de patients et de proches de patients. Le diagnostic de la LMC. Mise à jour le 20 Août 2017.consulté le 21 Août 2017.  
<https://www.lmc-france.fr/la-lmc/diagnostic-et-%C3%A9volution/>
- [41] Genetics Home reference. Gène ABL 1 .Publié le 5 Septembre 2017. Consulté le 5 Septembre 2017.  
<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ABL1>
- [42] Genetics Home reference. Gène BCR .Publié le 5 Septembre 2017. Consulté le 5 Septembre 2017.  
<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/BCR>



[43] Medi Pedia. L'Encyclopédie des maladies. Leucémie myéloïde chronique. Évolution. Mise à jour le 04 Août 2017. Consulté le 20 Août 2017.

<http://fr.medipedia.be/leucemie-myeloide-chronique/evolution/les-deux-dernieres-phases-de-la-leucemie-myeloide-chronique>

[44] Hematocell. Laboratoire d'hématologie de CHU d'ANGERS. Leucémie myéloïde chronique. Mise à jour Mai 2016. Consulté le 18 Juillet 2017.

<http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/60-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-granulocytaire-syndromes-myeloproliferatifs/105-leucemie-myeloide-chronique>

[45] InfoCancer. Leucémie myéloïde chronique. Les trois phases de la maladie. Mise à jour le 15 Septembre 2010. Consulté le 18 Juillet 2017.

<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemie-myeloide-chronique/formes-de-la-maladie/les-trois-phases-de-la-maladie.html>

[46] Hematocell. Laboratoire d'hématologie de CHU d'ANGERS. Image du dossier 2012-1/1: Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) (code N° 32). Consulté le 17 Juillet 2017.

<http://www.hematocell.fr/confrontationsabp/demo/index.html>

[47] Passeport santé. Qu'est-ce que le myélogramme ? Août 2015. Consulté le 18 Juillet 2017.

<http://www.passeportsante.net/fr/Maux/examens-medicaux-operations/Fiche.aspx?doc=myelogramme-examen>

[48] InfoCancer. Diagnostic de la leucémie myéloïde chronique. Mise à jour 30 Août 2016. Consulté le 17 Juillet 2017.

<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemie-myeloide-chronique/symptomes-et-diagnostic/le-diagnostic.html>

[49] France intergroupe de la leucémie myéloïde chronique. Signes biologiques et bilans de la LMC. 2008. Consulté le 17 Juillet 2017.

<http://www.lmc-cml.org/en/pag13-Signes-biologiques-et-bilans.html>

[50] Becton Dickinson. BD Kit de détection de la protéine BCR-ABL. Consulté le 17 Juillet 2017.

<http://www.bd.com/resource.aspx?IDX=17738>

- [51] ANSM. Résumé des caractéristiques du produit. HYDREA 500 mg, gélule. Mise à jour le 6 Octobre 2010. Consulté le 28 Juin 2017.

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0185534.htm>

- [52] MediPedia. Encyclopédie des maladies. Leucémie myéloïde chronique. Traitement. La place de la chimiothérapie. Mise à jour 4 Septembre 2017. Consulté le 4 Septembre 2017.

<http://fr.medipedia.be/leucemie-myeloide-chronique/traitement/la-place-de-la-chimiotherapie>

- [53] MediPedia. Encyclopédie des maladies. Leucémie myéloïde chronique. interféron-alpha. Mise à jour 4 Septembre 2017. Consulter le 4 Septembre 2017.

<http://fr.medipedia.be/leucemie-myeloide-chronique/traitement/les-interferon-alpha>

- [54] MediPedia. Encyclopédie des maladies. Leucémie myéloïde chronique. Greffe. Mise à jour 04 Septembre 2017. Consulté le 4 Septembre 2017.

<http://fr.medipedia.be/leucemie-myeloide-chronique/greffe/objectif-de-la-greffe-de-moelle-osseuse>

---

# **Chapitre III : Inhibiteurs de Tyrosine Kinase dans le traitement de la Leucémie Myéloïde Chronique**

## Chapitre III :

# Inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique

La thérapie ciblée est une nouvelle voie très prometteuse du traitement des cancers, qui a été mise en place grâce à l'identification des mutations associées aux anomalies moléculaires responsables de la dérégulation de l'activité de la cellule, et ce par différentes techniques notamment la biologie moléculaire.

Ceci a permis l'identification des médicaments constituant les « Thérapies ciblées » capables de bien cibler la cellule tumorale. Ces molécules visent en effet à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales par inhibition des mécanismes mêmes de l'oncogénèse. Ce mécanisme d'action, plus spécifique, explique pourquoi la toxicité de la thérapie ciblée est moindre par rapport à celle de la chimiothérapie cytotoxique.

La première classe de thérapies ciblées autorisée est celle des « anticorps monoclonaux » avec le trastuzumab, utilisé en 2000, dans le traitement du cancer du sein métastatique.

L'imatinib, premier représentant de la seconde classe des thérapies ciblées, les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK), a révolutionné le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) depuis sa mise sur le marché mondial en 2001[24].

L'imatinib (Glivec®, Imatib®) qui est un ITK de première génération est utilisé actuellement comme le traitement de référence chez des patients adultes et enfants atteints de LMC Ph+ [1] selon les dernières recommandations de l'ELN (ELN 2013) [14].

L'existence des phénomènes de résistance acquise et d'intolérance à l'imatinib a poussé la recherche à développer des ITK de deuxième génération, dont le Dasatinib et le Nilotinib sont enregistrés en Algérie [12].

Ce chapitre traitera donc principalement de l'imatinib, molécule la plus utilisée dans le traitement de la LMC en Algérie. Il évoquera également, le dasatinib et le nilotinib.

### III.1 Inhibiteur de tyrosine kinase de première génération :

#### III.1.1 Imatinib :

L'imatinib est une molécule relativement récente, introduite en tant qu'inhibiteur spécifique de certaines tyrosine kinases, notamment la BCR-ABL kinase impliquée dans la LMC. Il a été approuvé pour le traitement de la LMC grâce à son activité impressionnante contre les cellules leucémiques Ph+ à presque toutes les phases de la maladie.

L'imatinib est également actif dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques à chromosome Philadelphie (LAL Ph+) [10]

##### III.1.1.1 Structure chimique :

Le 2 - phénylaminopyrimidine (figure 13) est le noyau de base de l'imatinib. L'addition de différents groupements a permis de modifier l'activité de cette molécule à faible puissance et à faible spécificité pour obtenir de nouvelles molécules dérivées. Ainsi le :

- Groupement pyridyl (1) en position 3' de la pyrimidine améliore son activité cellulaire.
- **Groupement benzamide (2) sur le noyau phényl renforce l'activité anti-tyrosine Kinase.**
- Groupement méthyl (3) en ortho au cycle diaminophényl permet de conserver, voir même, d'améliorer l'activité contre les tyrosine-kinases.
- Groupement N-méthylpipérazine (4) augmente la solubilité dans l'eau et la biodisponibilité orale [11].

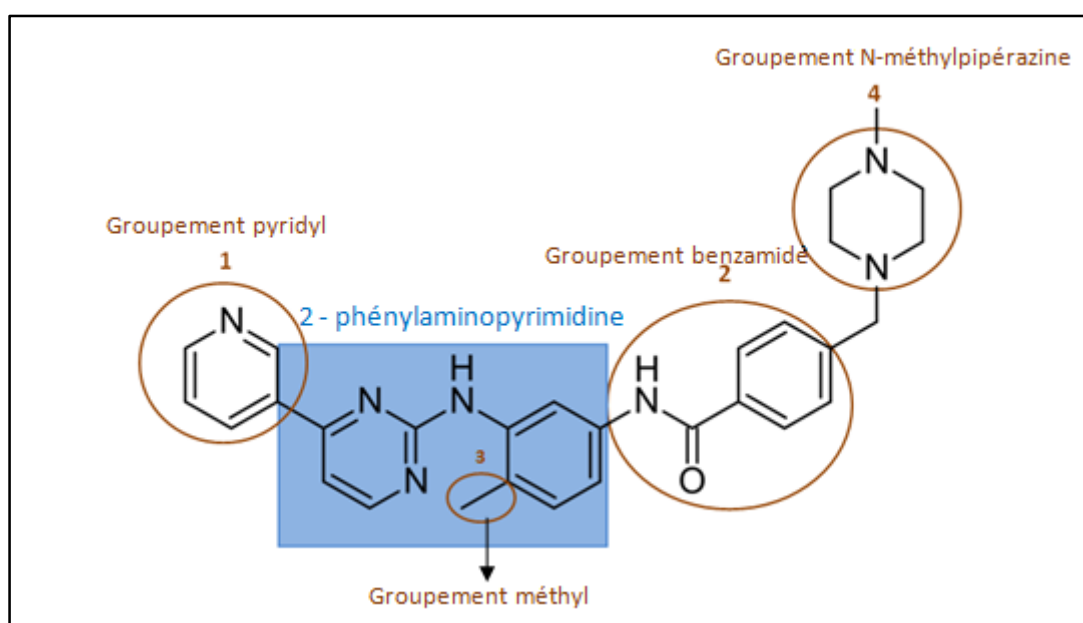


Figure 20 : Structure chimique de l'imatinib (originale)

### III.1.1.2 Noms et identifiants :

- Nom de l'IUPAC (international union of pure and applied chemistry): 4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-N-[4-methyl-3-[(4-pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]phenyl] benzamide.
- Formule moléculaire : C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O[41].

### III.1.1.3 Forme pharmaceutique :

Deux présentations galéniques de l'imatinib (Glivec®, Imatib®) sont disponibles : comprimé et gélule [12].

### III.1.1.4 Posologie et mode d'administration :

La dose recommandée est administrée par voie orale. Pour minimiser le risque d'irritations gastro-intestinales, la gélule ou le comprimé est à avaler avec un grand verre d'eau au cours d'un repas. Le comprimé ou le contenu des gélules peut être dilué dans un verre d'eau plate ou de jus de pomme pour les patients incapables d'avaler ces deux formes galéniques.

La posologie de l'adulte au cours du traitement de la phase chronique est de 400 mg /j en une seule prise. Elle est de 600 mg/j en une seule prise en phase accéléré ou au cours de la crise blastique.

Selon la réponse au traitement et les effets secondaires, cette dose peut être augmentée jusqu'à 800 mg par jour. Elle doit alors être répartie en deux prises matin et soir.

Chez l'enfant, la dose doit être calculée en fonction de la surface corporelle (mg/m<sup>2</sup>). Au cours de la phase chronique de la LMC, la posologie est de 340 mg/m<sup>2</sup>. Elle ne doit pas dépasser 800 mg dans la LMC en phase avancée. La totalité de la dose peut être administrée en une seule prise quotidienne ou divisée en deux prises (matin et soir).

Il n'existe pas de données chez l'enfant de moins de 2 ans [42,43].

### III.1.1.5 Pharmacodynamie :

- Classe pharmaco-thérapeutique : inhibiteur de protéine-tyrosine kinase [43].

- Mécanisme d'action :

L'imatinib est un inhibiteur puissant de l'activité kinase de la protéine BCR-ABL. Il se fixe au domaine ABL uniquement dans sa conformation inactive et inhibe compétitivement [30] la fixation de l'adénosine triphosphate (ATP) sur son site de liaison [27].

En effet, l'imatinib établit 6 liaisons hydrogènes, et des liaisons de Van Der Waals avec le site de fixation de l'adénine de l'ATP, au niveau de la région charnière, et avec la cavité hydrophobe formée par le positionnement de la boucle d'activation lorsque la protéine ABL est dans une conformation inactive [30].

De ce fait, lorsqu'il y a formation du complexe kinase-inhibiteur, il y aura une inhibition de phosphorylation des protéines impliquées dans la signalisation, et par conséquent une inhibition de la transduction du signal [44].

Grâce à ce mécanisme d'action de l'imatinib, il va y avoir un arrêt de prolifération des lignées cellulaires transformées par l'oncoprotéine BCR-ABL, avec une induction de l'apoptose des cellules malignes [43].

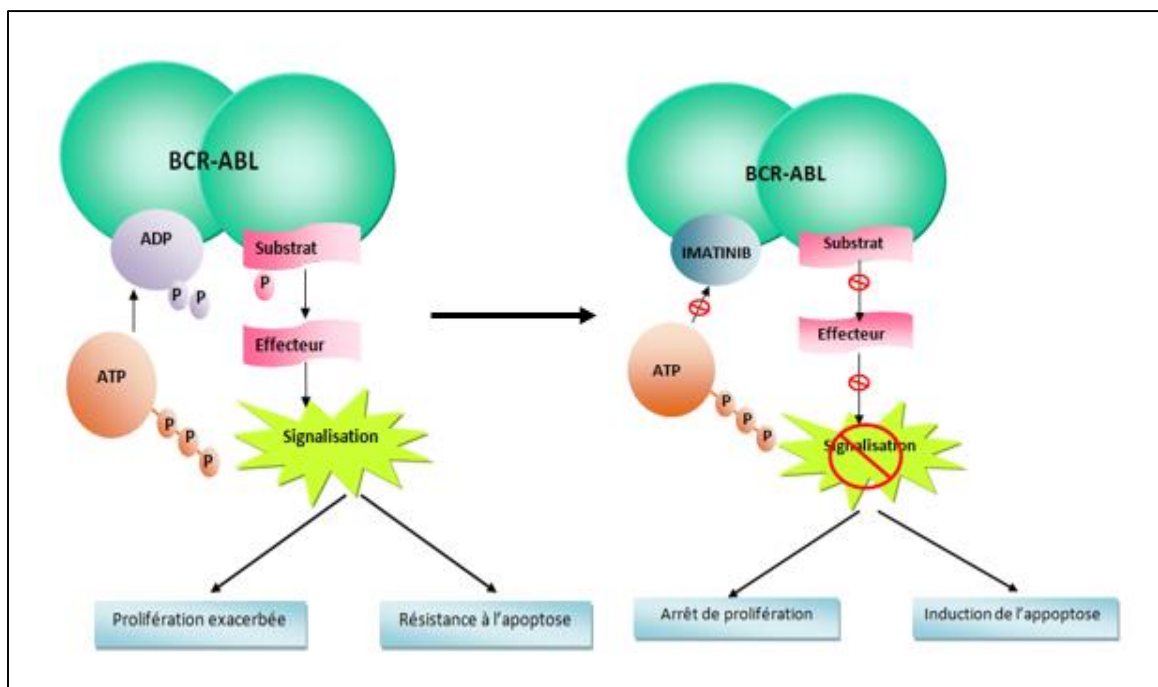


Figure 21 : représentation de mécanisme d'action de l'imatinib (originale)

### **III.1.1.6 Pharmacocinétique :**

Le devenir de l'imatinib dans l'organisme après son administration orale est évalué suite à son passage par 4 systèmes :

- **Absorption :**

L'imatinib, administré par voie orale, sous forme d'un comprimé ou d'une gélule, est absorbé par le tractus gastro-intestinal [17] avec une biodisponibilité absolue de l'ordre de 98 % [42]. Le temps d'obtention d'une concentration plasmatique maximale est compris entre 2 à 4 heures [4].

L'imatinib doit être pris au cours d'un repas avec de l'eau pour réduire les effets secondaires gastro-intestinaux. Cependant, un repas riche en lipide peut réduire le taux d'absorption de l'imatinib [42].

Une demi-vie estimée à 18 h permet une administration quotidienne unique, il a été démontré que les concentrations plasmatiques sont considérablement variables d'un patient à l'autre sous le même schéma posologique [6].

- **Distribution :**

L'imatinib, à des concentrations cliniquement significatives, est lié à 95 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine, aux alpha-glycoprotéines acides, et dans une faible mesure aux lipoprotéines [42]. Sa distribution tissulaire est élevée, avec un volume de distribution de 295 L [4].

L'imatinib est le substrat de certains transporteurs membranaires susceptibles d'influencer son influx dans la cellule et son efflux hors la cellule [29].

- **Métabolisme :**

La biotransformation de l'imatinib est catalysée au niveau hépatique [17] par le cytochrome P450 (CYP 450), principalement par son enzyme CYP3A4 donnant le dérivé pipérazine N-déméthylé comme le principal métabolite. Celui-ci a une activité et une affinité pour les protéines plasmatiques similaires à celle de la molécule mère. L'imatinib est un inhibiteur compétitif des substrats marqués du CYP2C9, des CYP2D6 et des CYP3A4/5 [42].

- **Élimination :**

L'imatinib est éliminé principalement sous forme de métabolites (75%) dont le N-déméthyl est le principal métabolite actif, et sous forme inchangé (25 % de la dose).

Environ 81% de la dose administrée est éliminée dans les 7 jours, dans les excréments (68 %) et l'urine (13 %) [42].



Il existe une forte variabilité pharmacocinétique interindividuelle sous l'imatinib, qui se manifeste par des variations de concentrations plasmatiques minimales et maximales et des variations de l'AUC (Aire sous la courbe) [2].

Cette variabilité est multifactorielle et fait intervenir l'existence des éléments suivants :

- Des modifications des taux plasmatiques d'albumine ou glycoprotéine acide alpha-1
- Les diverses interactions médicamenteuses avec des inducteurs ou des inhibiteurs enzymatiques.
- Les polymorphismes génétiques affectant des cytochromes tels que le CYP3A4 ou des transporteurs membranaires sont suspectés d'être une cause de modification de l'exposition à l'imatinib [9].
- La mauvaise observance qui est un des facteurs environnementaux, peut probablement modifier l'efficacité d'un traitement chronique administré par voie oral [20].

Ces éléments indiquent bien que tous les patients ne sont pas égaux dans leur capacité d'absorber, de distribuer, de métaboliser et d'éliminer cet anticancéreux ciblé [9].

Bien que les variations relatives à l'âge et au sexe n'ont que peu, voire aucuns impact sur le métabolisme du produit.

Il est bon tout de même de noter que le poids corporel peut augmenter la clairance moyenne de l'imatinib [42].

#### **III.1.1.7 Indications thérapeutiques :**

Selon le résumé caractéristique des produits, 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 un traitement de première intention.
- Des 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.
- Des patients adultes et enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie.
- Des patients adultes atteints de LAL Ph+ réfractaire ou en rechute en monothérapie.

L'imatinib est aussi indiqué dans le traitement :

- de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP).
- de syndrome hyperéosinophilique.
- De tumeurs stromales gastro-intestinales.
- adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale.
- patients adultes atteints de dermatofibrosarcome protuberans [43].

Selon les recommandations de réseau ELN 2013 dans le traitement de leucémie myéloïde chronique, l'imatinib est indiqué comme :

- traitement de 1<sup>ère</sup> intention en phase chronique
- Traitement de 2<sup>ème</sup> intention comme un alternatif en cas d'intolérance à l'un des autres ITKs de première intention (dasatinib et nilotinib).
- Traitement de 3<sup>ème</sup> intention en cas d'intolérance ou d'échec à 2 inhibiteurs de tyrosine kinase de 1<sup>ère</sup> ligne [14].

#### **III.1.1.8 Contre-indications :**

L'imatinib est contre indiqué chez la femme enceinte et en cas d'hypersensibilité à la substance active [4].

Selon la spécialité (Imatib®, Glivec® ou autres), le médicament sera contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des excipients [42]

#### **III.1.1.9 Effets indésirables :**

Au cours du traitement par l'imatinib, plusieurs effets indésirables provoqués par ce médicament peuvent être constatés. En effet une atteinte multi-systémique peut être retrouvé et dont les plus fréquentes sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 3 : Liste des principaux effets indésirables rapportés avec l'imatinib

Origine de l'effet indésirable	Effet indésirable [42]	Mesures préventives/correctives
Hématologique	-Neutropénie -Thrombopénie -Anémie	- G-CSF en cas des neutropénies s'il n'y a pas d'autre alternative à l'imatinib  -Administration de l'Erythropoïétine en cas d'anémie [5]
Centrale	-céphalées	
Gastro-intestinale	-nausées -vomissements -diarrhée -dyspepsie - douleurs abdominales	-Prendre l'imatinib au milieu du repas, - Modifier le mode de prise de l'imatinib (diviser la dose sur 2 prises pour la dose de 800 mg) et administrer des antiémétiques (Dompéridone, Métoclopramide) -Mesures diététiques et prise de Lopéramide en cas de diarrhée [5]
Cutanée et sous-cutanée	- dermatite - eczéma - rash	- arrêt ou réduction de la dose  -corticostéroïde  -antihistaminique  -immunosuppresseur [4]
Musculo-squelettique et systémique	-spasmes -crampes musculaires - douleurs musculo-squelettiques	-Administration d'AINS ou d'antalgiques opiacés faibles de type tramadol en cas de

	-arthralgies -myalgies -douleurs osseuses	contre-indication des AINS [5]
Trouble généraux	-rétention hydrique -œdème -fatigue	-Surveillance régulière du poids et administration de diurétiques lors de la survenue des œdèmes [5]

#### III.1.1.10 Intolérance à l'imatinib :

L'intolérance à l'imatinib est caractérisée par des situations qui compliquent le suivi du traitement. Certaines de ces situations peuvent induire une toxicité sévère justifiant la prescription d'ITK de deuxième génération, mais cela reste rare. Une intolérance peut survenir suite à des effets indésirables hématologiques ou non hématologiques.

Des cytopénies transitoires au cours de la première semaine de traitement par l'imatinib sont rarement être observées. En cas d'une persistance d'anémie la prescription d'érythropoïétine est nécessaire.

La chronicité de certains effets secondaires (crampes musculaires, diarrhées, lésions cutanées, rétention hydrique) qui sont invalidantes, malgré les traitements symptomatiques, nécessite un remplacement de l'imatinib par un ITK de deuxième génération. Les toxicités croisées entre imatinib et ITK2 sont rares [37]

#### III.1.1.11 Interactions médicamenteuses :

L'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 responsable de métabolisme de l'imatinib est une source d'interaction avec plusieurs médicaments dits inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques :

- Inducteurs enzymatiques tels que la dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, fosphénytoïne, primidone, *Hypericum perforatum* (millepertuis). Ils entraînent une diminution des concentrations plasmatiques de l'imatinib.

L'utilisation concomitante de l'imatinib avec ces inhibiteurs enzymatiques est à éviter.

- Inhibiteurs enzymatiques tels que les inhibiteurs de protéase comme l'indinavir, lopinavir ritonavir, saquinavir, télaprévir, nelfinavir, bocéprévir ; les antifongiques azolés par exemple kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole et certains macrolides comme l'érythromycine, clarithromycine et télithromycine, entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques de l'imatinib à cause de la diminution de son métabolisme.

La prudence est requise lorsque l'imatinib est administré avec des inhibiteurs du CYP3A4

L'imatinib est lui aussi responsable d'une inhibition du CYP 3A4 et peut donc augmenter la concentration plasmatique des substrats de cette isoenzyme : Simvastatine, ciclosporine, pimozide, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, diergotamine, fentanyl, alfentanil, terféndine, bortézomib, docétaxel et quinidine qui ont un index thérapeutique étroit. Aussi triazolobenzodiazépines, inhibiteurs calciques de type dihydropyridine, certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ou statines.

L'imatinib inhibe l'activité de l'isoenzyme CYP2D6 de cytochrome p 450. Il provoque alors une augmentation de la concentration de métoprolol, qui est un médicament à marge thérapeutique étroite, métabolisé par ces isoenzymes, d'où la nécessité d'une surveillance particulière [42].

Il existe également un risque de prolongement du temps de saignement lors de l'utilisation de l'imatinib avec la Warfarine, et ce suite à l'inhibition de CYP2C9 et de CYP3A4 par l'imatinib, ce qui augmente la concentration de la warfarine [4]. Les patients devront alors recevoir de l'héparine standard ou de bas poids moléculaire.

L'imatinib inhibe l'O-glucuroconjugaison du paracétamol [42]. Il faut donc utiliser ce dernier avec prudence, car le patient risque une majoration de la toxicité par le paracétamol [22]

L'association de lévothyroxine avec l'imatinib induit une hypothyroïdie due à l'induction de la clairance hépatique de lévothyroxine par l'imatinib. De ce fait, une surveillance de la fonction thyroïdienne semble nécessaire et un ajustement de dose de lévothyroxine est préconisé chez les patients sous cet ITK [4].

Tableau 4 : Liste des médicaments interagissant avec l'imatinib et mécanismes de ces

	Classe thérapeutique	Agent	Mécanisme	Niveau
<b><u>Inducteurs enzymatiques</u></b>	ATB Rifamycine	Rifampicine	Induction du CYP3A4 : ↓ du taux d'imatinib	Association déconseillée [42]
	Corticoïde	Dexamétazone		
	Antiépileptique	Phénytoïne		
		Carbamazépine		
		Périmidone		
	Barbiturique	Phénobarbital		
Aliment	Millepertuis			
<b><u>Inhibiteurs enzymatiques</u></b>	Antiviral	Indinavir	Inhibition du CYP3A4 : ↑ du taux d'imatinib	Précaution d'emploi [42]
	Antifongiques Azolés	Kétoconazole		
	ATB macrolides	Erythromycine		
		Clarithromycine		
	Télithromycine			
Aliment	Pamplemousse		Association déconseillée [4]	
<b><u>Substrat de CYP 3A4</u></b>	Immunosuppresseurs	Cyclosporine	L'imatinib inhibe le CYP 3A4 : ↑ du taux des immunosuppresseurs	Précaution d'emploi [45]
		Tacrolimus		
	Antimigraineux	Ergotamine	L'Imatinib inhibe le CYP 3A4 : ↑ du taux des antimigraineux	Précaution d'emploi [45]
		Diergotamine		
	Statines	Simvastatine	L'imatinib inhibe le CYP 3A4 : ↑ du taux de simvastatine	Association déconseillée [4]

	Inhibiteur calcique	Amlodipine	L'imatinib inhibe le CYP3A4 : ↑ du taux de l'amlodipine	Précaution d'emploi [45]
<b><u>Substrat de CYP 2D6</u></b>	Bétabloquants	Métoprolol	L'imatinib inhibe l'activité de l'isoenzyme CYP 2D6: ↑ du taux de métoprolol	Précaution d'emploi
	Analgésiques	Paracétamol	L'imatinib inhibe l'O-glucuroconjugaison du paracétamol	Précaution d'emploi
<b><u>Substrat de CYP 3A4 et CYP 2C9</u></b>	Anti-vitamine K	Warfarine	L'imatinib inhibe le CYP 3A4 et CYP 2C9 : ↑ du taux de Warfarine	Contre indication [45]
	Hormones thyroïdiens	Lévothyroxine	Imatinib augmente la clairance hépatique de lévothyroxine	Précaution d'emploi [4]

### III.1.1.12 Terrains particuliers :

- Grossesse

Des cas d'avortements spontanés et d'anomalies congénitales ont été rapportés chez des femmes enceintes ayant été traitées par Imatinib. Les études effectuées chez l'animal (des rates) ont mis en évidence une toxicité embryo-fœtale dépendante de la dose et / ou tératogénicité (exencéphalie, encéphalocèle, et des os de la face, de l'os pariétal et / ou intrapariétal absents ou réduits). L'imatinib est donc contre-indiqué en cours de grossesse [4].

- Allaitement :

L'allaitement maternel n'est pas recommandé car les études sur animaux montrent qu'une quantité importante d'imatinib est retrouvée dans le lait maternel [4].

- Femmes en âge de procréer :

Avant que la femme ne soit traitée par l'imatinib, un test de grossesse sérique ou urinaire doit se faire pour confirmer que la femme n'est pas enceinte. Pendant le traitement, la femme en âge de procréer doit utiliser une contraception efficace [4].

- Fertilité :

Les effets sur la fertilité masculine n'ont pas été étudiés chez les patients. Il existe des données cliniques révélant une importante oligospermie suite à l'utilisation de l'imatinib en contradiction avec d'autres études indiquant le maintien de la fertilité masculine. Il existe également des données précliniques indiquant une altération de la spermatogenèse sans toutefois, entraîner une baisse de la fertilité

Aucune information n'a été trouvée en ce qui concerne la fertilité féminine [4].

#### **III.1.1.13 Suivi de réponse au traitement (monitoring) :**

Une fois le traitement instauré, les personnes atteintes de LMC doivent être suivies et cela s'avère crucial car le suivi est prédictif de l'évolution de la maladie et permet d'obtenir une appréciation adéquate de la réponse au traitement [20] et de déterminer la stratégie thérapeutique [21].

Le suivi de la réponse au traitement se fait généralement sur deux plans, biologique et clinique selon le tableau N°5.

- Sur le plan clinique : pour évaluer la splénomégalie et d'autres symptômes ayant une relation avec la maladie [20]
- Sur le plan biologique : réalisation d'un hémogramme, un myélogramme, un caryotype, une évaluation quantitative du transcrite BCR-ABL par RT-qPCR [34], afin d'évaluer le nombre de leucocytes, de cellules Philadelphie+ et de transcrits d'ARNm Bcr-Abl [17]. Il faut également mesurer d'autres paramètres tels que les paramètres hépatiques [34].

Les dernières recommandations du réseau ELN qui datent de 2013 et qui ne sont qu'en partie appliquées dans les services d'onco-hématologie en Algérie en raison du manque de moyens, privilégient pour apprécier la réponse au traitement le suivi moléculaire sans exclure le suivi cytogénétique.



### Chapitre III : Inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique

Le suivi moléculaire par RT-qPCR, peut-être à lui seul suffisant, lorsque le recours à cette méthode est possible. Il a un intérêt dans l'appréciation de taux de transcrits Bcr-Abl dont l'augmentation fait craindre la survenue d'une rechute cytogénétique puis hématologique. La RT-qPCR est réalisée tous les 3 mois jusqu'à obtention de la réponse moléculaire majeure (RMM) qui sera décrite au paragraphe III.1.1.14, puis tous les 3 à 6 mois.

Le suivi cytogénétique se fait par caryotype médullaire. Il permet de détecter des anomalies cytogénétiques additionnelles témoignant d'une évolution clonale. Il se réalise à 3, 6 et 12 mois puis tous les 12 mois après l'obtention d'une réponse cytogénétique complète (RCyC) qui sera décrite au paragraphe III.1.1.14.

La technique de FISH (Fluorescence In Situ par Hybridation) peut être une alternative au caryotype médullaire après une RCyC [13].

**Tableau 5 : Recommandations du calendrier de suivi de la LMC selon la société France d'hématologie et le réseau ELN 2013**

Fréquence	Mois 1	Mois 3	Mois 6	Mois 9	Mois 12	Ultérieurement
Examen						
Recommandations de société France d'hématologie 2009 [34]						
Examen clinique	X	X	X	X	X	Tous les 4-6 mois
NFS	Toutes les semaines	X	X	X	X	tous les mois
Biochimie Bilan hépatique	Toutes les semaines	X	X	X	X	tous les mois
Caryotype médullaire			X		X	Sur indication clinique
PCR quantitative BCR-ABL sanguine		X	X	X	X	Tous les 4-6 mois
Recommandations ELN 2013 pour le suivi de la LMC [13]						
Caryotype médullaire		X	X		X	Tous les 12 mois après RCyC
RT-qPCR		X	X	X	X	Tous les 3-6 après RMM

### III.1.1.13.1 Suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib :

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est une stratégie qui s'avère intéressante au cours de la prise en charge des patients atteints de LMC par les ITKs, car elle permet au clinicien d'adapter et d'individualiser [9] la posologie afin d'améliorer l'efficacité et d'obtenir une réponse optimale [7]. Elle permet également de déceler les cas de non observance au traitement.

Le STP consiste à évaluer la concentration plasmatique du médicament par des méthodes analytiques performantes (HPLC ou chromatographie liquide à haute performance, LCMS/MS ou spectrométrie de masse en tandem, ...).

De par ses propriétés, l'imatinib est un bon candidat au suivi thérapeutique pharmacologique. En effet, malgré sa pharmacodynamie 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 le même schéma posologique. Les étapes pharmacocinétiques les plus incriminées étant le métabolisme et la distribution et dans une moindre mesure d'absorption.

Cette variabilité est multifactorielle due à des interactions médicamenteuses, au polymorphisme génétique des transporteurs [9] et à la mauvaise observance [20].

Une corrélation a été établie entre les réponses au traitement et les concentrations plasmatiques d'imatinib et les données issues de plusieurs études suggèrent que chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique, l'adaptation des doses d'imatinib en fonction des concentrations plasmatiques pourrait améliorer la prise en charge de ces patients.

Les études ont montré que dans la LMC, l'imatinib doit être présent dans le sang à une concentration supérieure à 1000ng/ml pour obtenir une réponse thérapeutique [7] et inférieure à 3000ng/ml pour éviter les effets indésirables graves [26].

Cependant, en raison de coût élevé et de la non disponibilité des moyens d'assurer le STP au cours du suivi des traitements par les thérapies ciblées [1], le STP reste réservé à certaines situations particulières [38], à savoir :

- Patients qui ne répondent pas ou qui ont une mauvaise réponse (absence de réponse moléculaire majeure ou absence de réponse cytogénétique complète au cours du traitement de la LMC).
- Patients qui présentent des effets secondaires liés aux ITKs.
- Suspicion d'interactions médicamenteuses.
- Suspicion de non-observance [7].

En Algérie, le STP de l'imatinib n'est pas encore réalisé.

#### III.1.1.14 Réponse à l'imatinib :

L'ELN utilise 3 critères pour évaluer la réponse au traitement par les ITKs, qui sont la réponse hématologique, la réponse cytogénétique et la réponse moléculaire.

- **Réponse hématologique** : La réponse hématologique attendue est une réponse hématologique complète ou RHC qui consiste en la normalisation de la numération de formule sanguine ; c'est à dire un taux de plaquettes inférieur à 450 000/ $\mu$ L, un taux de leucocytes inférieur à 10 000/ $\mu$ L, absence de tout globule blanc immature (blaste), un taux de basophiles inférieur à 5% ainsi qu'une normalisation du volume de la rate.
  
- **Réponse cytogénétique** :  
La réponse cytogénétique est répartie selon la proportion des cellules portant le chromosome Ph détecté par caryotype médullaire :
  - Réponse cytogénétique complète (RCyC) :  
Absence de chromosome Philadelphie lors de l'analyse cytogénétique des cellules de la moelle osseuse.
  - Réponse cytogénétique partielle (RCyP) :  
On retrouve entre 1 et 35% de cellules contenant le chromosome Philadelphie.
  - Réponse cytogénétique mineure :  
On retrouve entre 36 et 65% de cellules contenant le chromosome Philadelphie.
  - Réponse cytogénétique minimale :  
On retrouve entre 66 et 95% de cellules contenant le chromosome Philadelphie.
  - Aucune réponse cytogénétique :  
On retrouve plus de 95 % de cellules contenant le chromosome Philadelphie.
  
- **Réponse moléculaire** :  
L'évaluation de transcrite Bcr-Abl par RT-qPCR permet de répartir la réponse moléculaire en 3 catégories :
  - Réponse moléculaire majeure (RMM) :  
La PCR détecte un taux  $\leq 0,1\%$  de transcrits BCR-ABL.
  
  - Réponse moléculaire profonde : RM4 ou RM4.5  
Nombre de transcrits BCR-ABL détectés par PCR a un niveau très bas, proche de la limite de détection de la technique avec un taux de  $< 0.01\%$  et  $0.0032\%$  pour la RM4 et la RM4,5.
  
  - Maladie indétectable au niveau moléculaire :  
BCR-ABL est indétectable par la PCR dans le sang et la moelle osseuse car il n'atteint pas la limite de détection de la technique.

Ces trois critères ont servi de base à l'ELN pour établir le type de réponse au traitement, qui se décrit comme suit :

- ✓ Réponse optimale : signifie que le traitement peut promettre une chance de survie similaire à celles de la population générale.
- ✓ Échec : signifie qu'il est peu probable qu'un traitement en particulier agisse à long terme.
- ✓ Avertissement (Réponse sub-optimale) : la réponse au traitement indiquée n'est pas comme voulue [14].

**Tableau 6 : Critères d'évaluation de la réponse au traitement par imatinib dans la LMC [14]**

Moment	Réaction optimale	Avertissement	Échec
A 03 mois	- BCR-ABL < 10 %	-BCR-ABL >10 %	-Absence de RHC
	-RCyP	-36 à95% des cellules Ph+	-présence de cellules Ph+> 95%
A 06 mois	- BCR-ABL < 1%	- BCR-ABL entre 1 et 10%	- BCR-ABL >10%
	- RCyC	-RCyP	-Présence de cellule Ph+>35%
A 12 mois	-RMM	- BCR-ABL entre 0,1 et 1%	- BCR-ABL >1%
			-présence d'au moins une cellule Ph+
Par la suite et à tout moment au cours du traitement.	-RMM	-Apparition d'anomalies chromosomiques additionnelles majeures dans les cellules Ph-	-Perte de RHC, de la RCyC ou de la RMM - Mutations -Anomalies chromosomiques additionnelles majeures dans les cellules Ph+
	-Aucune modification de traitement n'est nécessaire.	-surveillance -changement de traitement est possible.	-Changement de traitement.

### III.1.1.15 Résistance à imatinib :

Bien que l'imatinib ait révolutionné la prise en charge de la LMC, des intolérances et des résistances à cette molécule sont observées chez certains patients. Ces résistances sont dites :

- Primaires (rares) [28] lorsque l'obtention d'une réponse suffisante est non réalisable dès le début de la thérapie [33] et ceci se définit selon les critères de l'ELN 2006 par [44] :
  - L'absence d'une réponse hématologique à 3 mois.
  - L'absence d'une réponse hématologique complète à 6 mois.
  - L'absence d'une réponse cytogénétique à 6 mois.
  - L'absence d'une réponse cytogénétique partielle à 12 mois.
  - L'absence d'une réponse cytogénétique complète à 18 mois.
  
- Secondaires (fréquentes) [28] lorsque les patients qui répondent initialement au traitement perdent leur réponse après une certaine période de temps [33]. Ce type de résistance se définit selon les critères de l'ELN 2006 par [44] :
  - La perte de la réponse hématologique complète.
  - La perte de la réponse cytogénétique complète.
  - L'apparition d'une mutation S3151.

Plusieurs mécanismes incriminés dans les résistances aux ITKs ont été identifiés. Il s'agit des résistances dépendantes de Bcr-Abl ou des résistances non dépendantes de Bcr-Abl.

#### III.1.1.15.1 Résistances dépendantes de Bcr-Abl :

Les mécanismes dépendants de Bcr-Abl sont considérés comme la raison la plus fréquente pour le développement de la résistance [33] soit par une modification qualitative de la cible et il s'agit principalement des mutations du domaine de la kinase (KD) soit par des modifications quantitatives notamment par l'amplification génique de Bcr-Abl [31].

##### a- Mutations :

Ces mutations se produisant dans 30 à 50 % des cas, représentent le mécanisme le plus commun de résistance à l'imatinib [36].

Actuellement, Plus de 100 mutations incriminées dans le mécanisme de résistance à l'imatinib ont été décrites [35]. Il s'agit de mutations acquises sur la séquence du gène Abl responsable d'un échange d'acides aminés dans la séquence peptidique du domaine kinase d'ABL sur la protéine BCR-ABL, ce qui a pour conséquence une modification d'interaction entre la protéine cible et l'imatinib [28].

Les mutations du domaine kinase de BCR-ABL touchent principalement : la boucle P, la charnière (mutation T315I), la zone de contact SH2, Le site catalytique (mutation M351T) ou La boucle d'activation [35], les mutations de la boucle P et les mutations T315I étant les plus fréquentes et les plus graves [28].

- **Mutation de boucle P :**

Les mutations de cette région, qui s'étend de l'acide aminé 248 à 255 [32], sont les plus fréquentes et représentent 30-40% de l'ensemble des mutations [36].

Elles contribuent à la déstabilisation de l'équilibre conformationnel de l'ABL pour favoriser l'état actif auquel l'imatinib ne peut pas se lier [32].

Ce mécanisme rend la protéine mutée moins sensible à l'imatinib que la protéine native de 70 à 100 fois et constitue, par conséquent, un facteur de mauvais pronostic pour la réponse au traitement et la survie [36].

- **Mutation T315I :**

Lors de cette mutation, il est principalement évoqué la substitution de l'acide aminé thréonine en position 315 du domaine ABL par l'isoleucine [40].

La thréonine est nécessaire à la fixation de l'imatinib au site actif de l'ABL par la formation de ponts hydrogène entre les deux molécules [32].

La présence de l'isoleucine dans cette position représenterait un obstacle allostérique à la fixation de l'imatinib à sa cible car il abolit la formation de ponts hydrogène entre l'imatinib et le site actif [32].

Aujourd'hui, le ponatinib est le seul ITK développé contre cette mutation [46].

#### **b- Amplification de Bcr-Abl :**

Parmi les résistances associées à l'imatinib, 10% sont liées à une modification quantitative de la cible qui a comme origine l'amplification de gène Bcr-Abl induisant une surexpression de l'oncoprotéine. Le manque d'efficacité d'inhibition de la cible amplifiée aurait alors pour cause une concentration intracellulaire insuffisante de l'imatinib [33].

#### **III.1.1.15.2 Résistances non dépendantes de Bcr-Abl :**

Ce type de résistance dépend d'une part du médicament lui-même dont la modification de la concentration plasmatique et la concertation intracellulaire peut modifier la réponse au traitement, et d'autre part de la cellule leucémique qui active d'autres voies de signalisation.

**a- Effet de la concentration plasmatique et de la concentration intracellulaire d'ITK sur l'efficacité de la thérapie :**

La résistance aux ITKs peut être corrélée à la concentration plasmatique des médicaments [33]. Celle-ci peut être affectée par la modification de certains paramètres pharmacocinétiques.

Tout d'abord il est à noter que l'absorption intestinale du médicament est variable d'un individu à l'autre.

Ensuite le métabolisme de l'imatinib par le cytochrome P450 CYP3A4 au niveau hépatique peut être modifié par l'administration de médicaments dits « inducteurs enzymatiques » (exemple de la carbamazépine) qui vont accélérer le métabolisme ou inhibiteurs enzymatiques (exemple de l'érythromycine) qui vont ralentir le métabolisme. Ainsi, la fixation de l'imatinib aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine et l' $\alpha$ 1-glycoprotéine acide, est susceptible d'être déplacée ou trappée.

Il a été démontré que la concentration cellulaire de l'imatinib est sous l'influence des transporteurs membranaires de médicament. Son efficacité est donc modifiée par son influx (hOCT1 ou human Organic CationTransporter 1) dans la cellule ou son efflux (PGP/MDR1 ou Glycoprotéine P/Multi-Drug Resistance) hors la cellule. [29]

La pompe à efflux membranaire PGP/MDR1, dont l'imatinib est le substrat, est responsable de l'expulsion massive de l'imatinib. La surexpression de cette pompe entraîne une diminution considérable de la concentration cellulaire d'imatinib, ce qui est à l'origine de certains échecs thérapeutiques.

La surexpression du transporteur cationique Hoct1 (human Organic CationTransporter 1), responsable de l'influx de l'imatinib dans la cellule, chez les patients favorise l'efficacité de l'imatinib. Alors que d'autres études indiquent le contraire.

La persistance des cellules leucémiques serait alors assurée par ce mécanisme de transport, et ceci en permettant, d'une part, à la cellule de limiter sa réponse apoptotique et d'autre part, en maintenant une faible quantité de drogue incorporée, ce qui permettrait de sélectionner des clones issues Bcr-Abl mutés. Ces derniers peuvent conduire à des complications de réponses aux traitements par la suite [15].

**b- Activations d'autres voies de signalisation :**

Au cours de l'évolution de la LMC, on assiste à l'émergence de plusieurs facteurs qui peuvent activer les voies de signalisations dépendantes de BCR-ABL, parmi lesquels la voie SRC kinase, la surexpression de la protéine Lyn (tyrosine kinase appartenant à la famille des SRC) qui a été mise en évidence dans des lignées et des cellules primaires de patients résistants à l'imatinib [15].

La protéine Lyn, qui est une protéine cible phosphorylé par BCR-ABL [30], stabilise le complexe Grb2/Gab2 au niveau de BCR-ABL [15]. La phosphorylation persistante de Gab2 protège les cellules leucémiques des différents inhibiteurs de BCR-ABL (imatinib, nilotinib, dasatinib) [39].

Le gab2 est un site de recrutement PI3K [39], celui-ci, une fois activé, assure la survie et la prolifération, habituellement dépendante de la protéine BCR-ABL.

**III.2 Inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération :**

La compréhension des mécanismes de résistance a permis le développement d'autres ITKs dits de deuxième et de troisième génération, afin d'abolir les résistances à l'imatinib.

Le dasatinib, connu sous le nom de spécialité Sprycel<sup>®</sup>, est le premier représentant des ITK de 2<sup>ème</sup> génération qui a apparu en 2006, suivi par le nilotinib en 2007 connu sous le nom de spécialité Tasigna<sup>®</sup>. Ils ont été enregistrés en Algérie respectivement en 2009 et en 2013.

Ces deux médicaments étaient préconisés en seconde intention comme alternatifs en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib. Cependant, ces deux ITKs ont obtenu, en 2010 [25], l'indication dans le traitement de première ligne de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée.

**III.2.1 Dasatinib :**

Le dasatinib est le premier inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération qui a obtenu l'autorisation de mise sur le marché le 20 novembre 2006.

Le dasatinib ou Sprycel<sup>®</sup> élaboré par le laboratoire « BRISTOL-MYERS SQUIBB » [18] a été enregistré en Algérie le 04 octobre 2009 [12].



Le dasatinib a une structure chimique différente de celle de l'imatinib [30]. Son activité dans le traitement de la LMC résulte en sa capacité à inhiber l'oncoprotéine BCR-ABL dans sa conformation active et inactive, ce qui lui permet d'être 300 fois plus efficace que l'imatinib. Il exerce aussi une activité inhibitrice sur plusieurs protéines telles que celles de la famille de Src kinase (protéine plasmique à activité tyrosine kinase incluant la protéine Lyn) [6].

Il a été prouvé que le dasatinib est efficace en cas des résistances prévenantes de la surexpression de la protéine BCR-ABL, de l'activation de voie de signalisation « Src kinase » dont la protéine Lyn est l'acteur principal et des mutations du domaine kinase. Cependant il est inefficace contre la mutation T315I [47].

#### **III.2.1.1 Formes pharmaceutiques :**

Le dasatinib se présente sous forme d'un comprimé pelliculé à 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg et 140 mg [47].

#### **III.2.1.2 Posologie et mode d'administration :**

La posologie initiale recommandée pour l'adulte atteint de LMC en phase chronique est de 100 mg administré oralement avec un verre d'eau pendant ou en dehors des repas, une fois par jour [47] à la même heure [44]. Cette dose est augmentée à 140 mg pour les phases avancées [47].

#### **III.2.1.3 Pharmacodynamie :**

- Classe pharmaco-thérapeutique :

Agent antinéoplasique, inhibiteur de protéine kinase [47].

- Mécanisme d'action :

C'est un inhibiteur de tyrosine kinase de seconde génération très puissant qui permet d'inhiber la protéine BCR-ABL, dans sa conformation active ou non, grâce à la formation de liaisons hydrogènes au niveau de site de fixation de l'ATP [31].

### **III.2.1.4 Pharmacocinétique :**

- **Absorption :**

Le Dasatinib est rapidement absorbé avec un pic de concentration qui varie entre 0,5 et 3h, après son administration par voie orale. La demi-vie significative est d'environ 5-6 h.

Il est à noter que la solubilité du dasatinib est PH-dépendante, mais les effets de la prise alimentaire ne sont pas cliniquement significatifs.

- **Distribution :**

Chez les patients, la distribution du dasatinib est estimée à un volume important de 2505 L suggérant que le médicament est fortement distribué dans l'espace extravasculaire.

Aux concentrations thérapeutiques, le dasatinib a une forte liaison aux protéines plasmatiques estimée à 96%.

- **Métabolisme :**

Le métabolisme du dasatinib se fait majoritairement par le CYP3A4 et les métabolites résultants semblent peu susceptibles de jouer un rôle majeur dans la pharmacologie du produit.

- **Élimination :**

Approximativement 89 % de la dose administrée par voie orale est éliminée dans les fèces, au bout de 10 jours, principalement sous forme de métabolites [47].

### **III.2.1.5 Indications :**

Le dasatinib est indiqué chez l'adulte selon le résumé de caractéristique du produit en cas de :

- LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée.
- LMC Ph+ en phase chronique, accélérée ou blastique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib.
- LAL et LMC en phase blastique lymphoïde Ph+ en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur [47].

Selon les recommandations de réseau ELN 2013 pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique le dasatinib est indiqué :

- En première ligne dans le traitement de la phase chronique.
- En 2<sup>ème</sup> intention comme un alternatif en cas d'intolérance à un des traitements de première ligne incluant l'imatinib ou nilotinib.
- En 2<sup>ème</sup> intention en cas d'échec à un traitement par l'imatinib ou le nilotinib.
- En 3<sup>ème</sup> intention en cas d'intolérance ou échec au deux inhibiteurs de tyrosine kinase de première ligne [14].

### **III.2.1.6 Contre-indications :**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients [47].

### **III.2.1.7 Effets indésirables :**

Les principaux effets indésirables survenant lors du traitement par le dasatinib sont :

- Des effets indésirables cardiaques : tels que l'allongement de l'intervalle QT, une insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque, épanchement péricardique, arythmie, palpitations et infarctus du myocarde
- Myélosuppression associé à des anémies, des neutropénies et des thrombocytopénies.
- Saignement.
- Rétention hydrique.
- Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).
- Réactivation de l'hépatite B.
- Intolérance au lactose [47].

### **III.2.1.8 Interactions médicamenteuses :**

En raison du métabolisme hépatique du dasatinib par le CYP3A4, il interagit avec les inhibiteurs et les inducteurs de ce cytochrome et l'utilisation concomitante de ces derniers avec le dasatinib n'est pas recommandée.

Le dasatinib est lui-même un inhibiteur de CYP3A4 dont le mécanisme augmente la concentration des substrats de ce cytochrome.

En raison de l'influence du PH sur la solubilité du dasatinib, une inhibition prolongée de l'acidité gastrique par les inhibiteurs de la pompe à proton et les antihistaminiques H2, risque de diminuer l'exposition au dasatinib. De ce fait l'administration de ces deux médicaments n'est pas recommandée et peut être remplacée par des antiacides administrés 2 h avant ou après la prise de dasatinib [8].

### **III.2.1.9 Terrains particuliers :**

- Grossesse – allaitement : le dasatinib ne doit pas être utilisé durant la grossesse sauf si l'état de la patiente nécessite ce traitement, tandis que l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement.

- Enfants : aucune donnée n'est disponible concernant l'efficacité ou l'innocuité du dasatinib chez les patient mois de 18 ans.
- Sujets âgés : aucune adaptation de posologie n'est nécessaire.
- Insuffisance hépatique : il est recommandé d'utiliser le dasatinib avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique.
- Insuffisance rénale : aucun essai clinique n'a été mené avec le dasatinib [47].

#### **III.2.1.10 Echec du dasatinib :**

La résistance au traitement par dasatinib a pour cause les principales mutations : T315I, F317I/L et V299L [47].

#### **III.2.2 Nilotinib :**

Le nilotinib, connu sous le nom commercial de Tassigna<sup>®</sup>, est un inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération produit par le laboratoire allemand « NOVARTIS ». Il a été mis sur le marché mondial le 19 novembre 2007 [19] et a été enregistré en Algérie sous dosage de 200 mg le 21 juillet 2013 [12].

Comme l'imatinib, le nilotinib est un dérivé 2-phényl-amino-pyrimidine, qui ne se lie qu'à la conformation inactive de l'oncoprotéine BCR-ABL, avec une affinité très importante pour le site de fixation de l'ATP (50 fois plus élevée que celle de l'imatinib) [25] de sorte qu'il est un inhibiteur puissant de BCR-ABL. Il a été prouvé que le nilotinib est actif sur 32 à 33 mutations reconnues chez les patients résistants à l'imatinib, et inactif contre les protéine-kinases de la famille SRC kinase [48].

##### **III.2.2.1 Formes pharmaceutiques :**

Le nilotinib se présente sous forme de gélule de 150 [48] et de 200 mg [49].

##### **III.2.2.2 Posologie et mode d'administration :**

La dose recommandée chez l'adulte atteint de LMC en phase chronique est de 300 mg deux fois par jour administrés à intervalle de 12 h, alors que la dose de 400 mg est recommandée dans les stades avancés de la pathologie ou en cas de résistance ou intolérance aux traitements antérieurs incluant l'imatinib.

La prise de médicament doit se faire à jeun avec un verre d'eau, le patient doit éviter toute sorte d'aliment pendant au moins une heure après la prise de nilotinib.

Chez les patients incapables d'avaler les gélules, le contenu de cette forme galénique peut être dispersé dans une cuillère à café de compote de pomme qui doit être immédiatement avalée [48,49].

### **III.2.2.3 Pharmacodynamie :**

- Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase [48].
- Mécanisme d'action :

Le nilotinib est un inhibiteur puissant de l'activité tyrosine kinase, ayant une forte affinité pour le site ATP de la kinase. Il se fixe uniquement sur la forme inactive de BCR-ABL [48].

### **III.2.2.4 Pharmacocinétique :**

Le nilotinib atteint un pic de concentration 3h après son administration par voie orale. La prise alimentaire modifie son absorption en augmentant sa biodisponibilité.

Chez le patient atteint de LMC, le taux de liaison du nilotinib aux protéines plasmatiques est estimé à 98 %.

Il est métabolisé principalement par l'isoenzyme CYP3A4 et dans une moindre mesure par le CYP2C8. Les métabolites résultants ne contribuent pas de manière significative à l'activité pharmacologique du nilotinib.

Son élimination se fait principalement dans les fèces, sous forme inchangée, représentant 69% de la dose administrée avec une demi-vie d'élimination estimée à 17 h [48,49].

### **III.2.2.5 Indications :**

Selon le résumé de caractéristique le nilotinib est indiqué

- Dans le traitement de patients adultes atteints de LMC nouvellement diagnostiquée
- Dans la phase chronique et dans la LMC de l'adulte à toute phase en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib [48,49].

Selon les recommandations de réseau ELN pour le traitement de LMC le nilotinib est indiqué :

- en première ligne de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée.
- En 2<sup>ème</sup> intention Comme un alternatif en cas d'intolérance à un traitement incluant l'imatinib ou le dasatinib.
- En 2<sup>ème</sup> intention en cas d'échec de l'imatinib ou de dasatinib.
- En 3<sup>ème</sup> intention après un échec ou intolérance à deux inhibiteurs de tyrosine kinase de la première ligne [14].

### III.2.2.6 Contre-indications :

Le nilotinib est contre indiqué en cas d'une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients [48,49].

### III.2.2.7 Effets indésirables :

Les effets indésirables reconnus au cours du traitement par nilotinib sont similaires à ceux de l'imatinib [25]. Le principal effet indésirable d'origine hématologique est la myélosuppression qui se manifeste par une thrombocytopénie, une neutropénie et une anémie tandis que les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents sous ce traitement sont des nausées, des éruptions cutanées, des maux de tête, de la fatigue, du prurit, de la myalgie, de l'alopecie, des douleurs abdominales supérieures [48].

### III.2.2.8 Interactions médicamenteuses :

Le nilotinib est un substrat de la PGP et du cytochrome CYP3A4 responsable de son métabolisme au niveau hépatique. De ce fait il interagit avec les substances qui affectent le CYP3A4 et la PGP.

Les inhibiteurs et les inducteurs enzymatiques qui affectent le CYP3A4 ne doivent pas être utilisés de manière concomitante avec le nilotinib [48,49].

Le nilotinib est lui-même un inhibiteur de CYP3A4 qui augmente la concentration des substrats de ce cytochrome comme c'est le cas de la warfarine dont l'utilisation concomitante avec le nilotinib présente un risque accru d'hémorragies, ce qui impose le contrôle régulier de l'INR ( International normalized ratio) [23].

Le nilotinib a une solubilité dépendante du PH, avec une plus faible solubilité à PH basique. Il est donc recommandé d'administrer les médicaments qui modifient l'acidité gastrique de l'estomac comme les anti-histaminiques H2, 1 heures avant ou 2 heures après, et les antiacides 2 heures avant ou 2 heures après la prise de nilotinib.

Les IPP peuvent être co-administrés avec le nilotinib selon le besoin [48,49].

Le nilotinib doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont ou peuvent développer une prolongation de l'intervalle QT, y compris les patients qui prennent des médicaments anti-arythmiques tels que l'amiodarone, ou d'autres médicaments qui peuvent conduire à un prolongement QT tel que la clarithromycine [48,49].

### **III.2.2.9 Terrains particuliers :**

- Grossesse et allaitement : le nilotinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme nécessite un traitement par le nilotinib. Il est aussi contre-indiqué pendant l'allaitement
- Femmes en âge de procréer : les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement par nilotinib et jusqu'à deux semaines après la fin du traitement.
- Enfants : Son utilisation dans la population pédiatrique n'est pas recommandée en raison d'un manque de données sur sa sécurité et son efficacité.
- Insuffisance hépatique : les patients atteints d'une insuffisance hépatique doivent être traités avec prudence.
- Atteinte cardiaque : une attention particulière doit être exercée chez les patients atteints de troubles cardiaques pertinents [48,49].

### **III.3 Stratégie thérapeutique au cours de la leucémie myéloïde chronique :**

Selon les dernières recommandations de l'ELN (ELN 2013), la première ligne du traitement de la LMC repose sur l'utilisation de l'imatinib à la dose de 400 mg/j ou du dasatinib à la dose de 100 mg/j ou encore du nilotinib 300 mg deux fois/j. L'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques ne trouve sa place qu'en deuxième ou en troisième ligne, proposée en fonction du stade de la maladie et en fonction de la réponse aux ITK [14].

Les schémas suivants décrivent la stratégie thérapeutique au cours des différentes phases de la maladie.

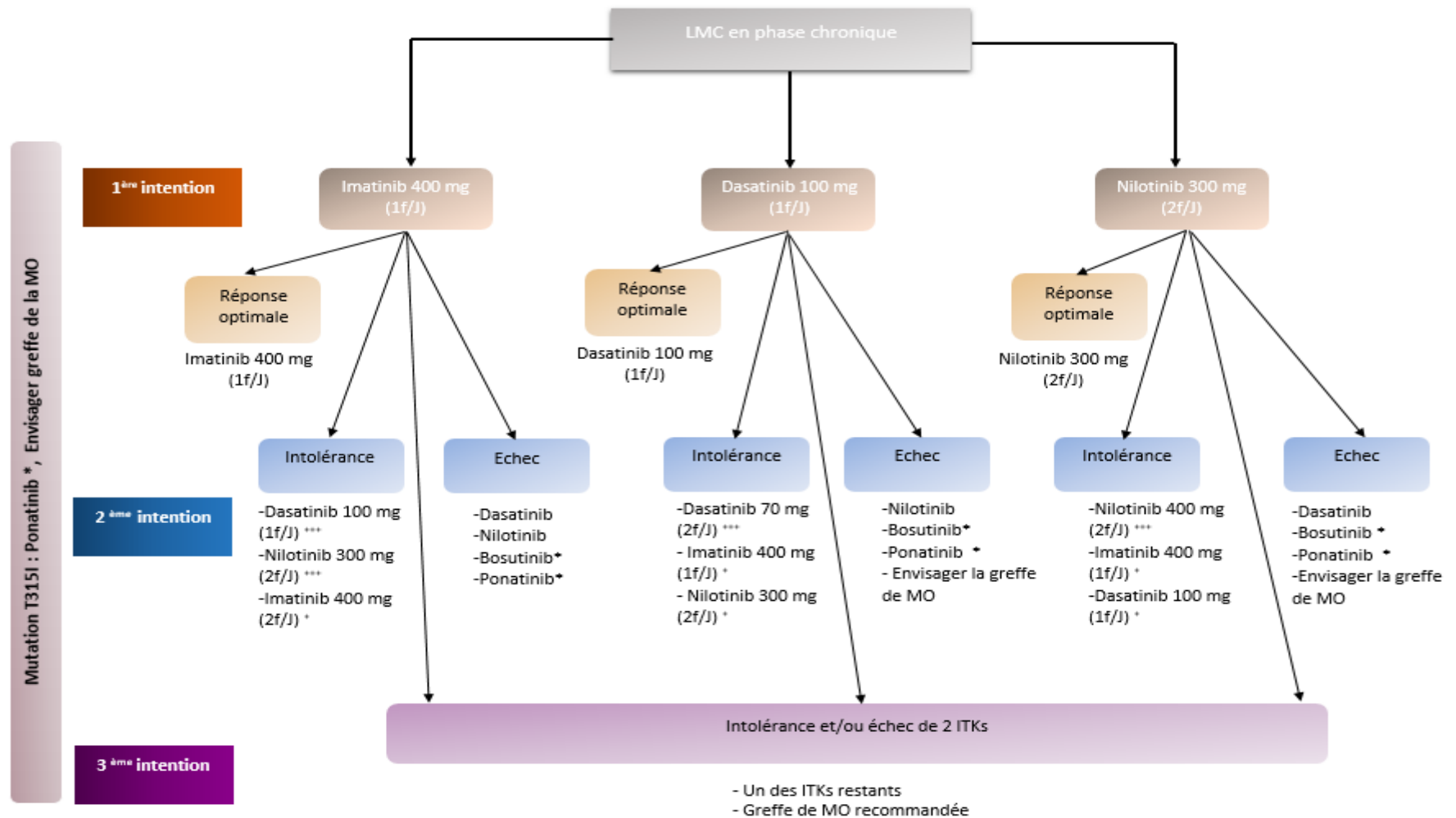


Figure 22 : Schéma représentatif des différents choix thérapeutiques pour le traitement de la LMC en phase chronique

\*Bosutinib et Ponatinib ne sont pas disponibles en Algérie.



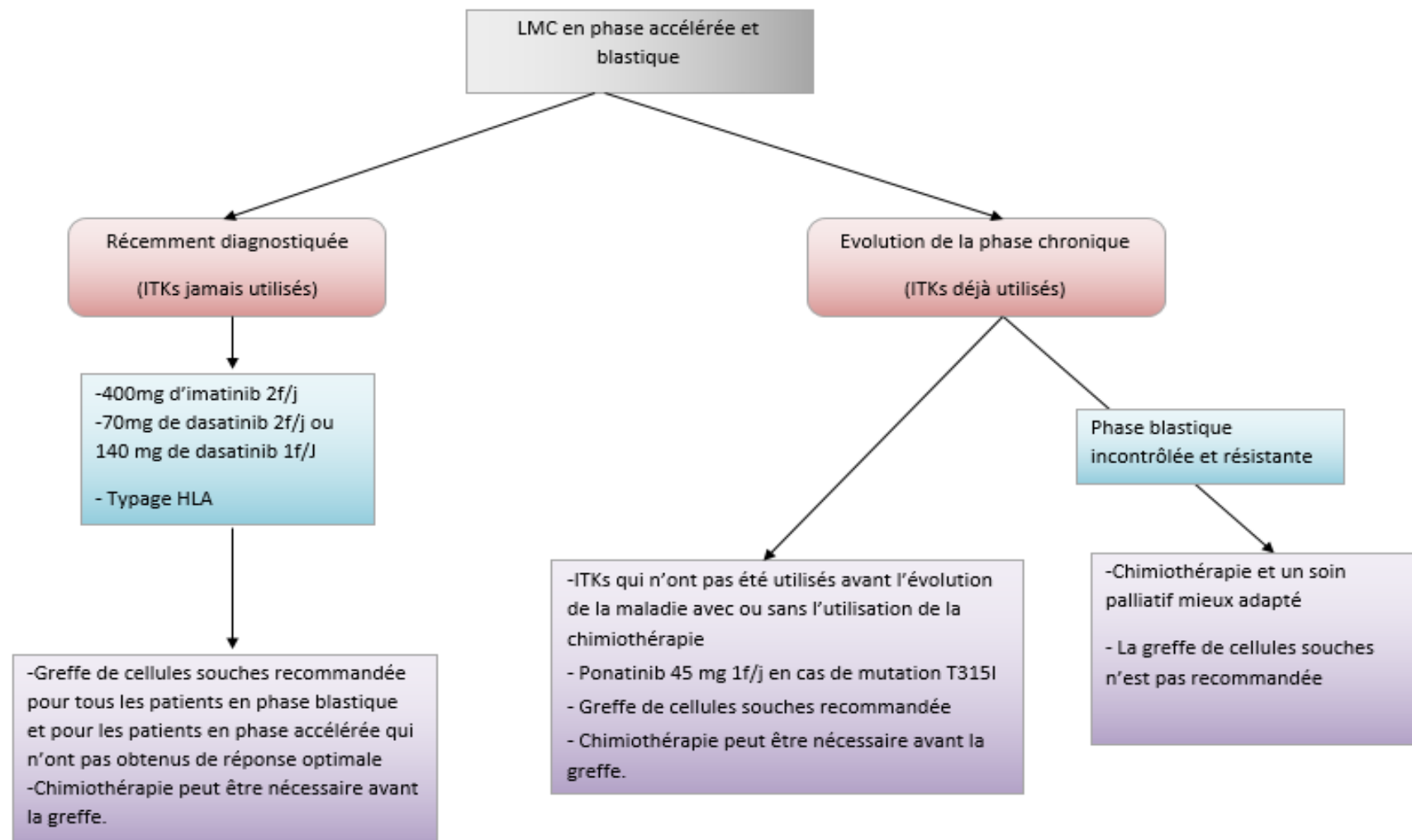


Figure23 : Schéma représentatif des différents choix thérapeutiques pour le traitement de la LMC en phase accélérée et blastique

### III.4 Arrêt de traitement :

Aujourd'hui la prise en charge des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée par les ITKs permet, en cas de réponse au traitement, une espérance de vie proche de celle de la population générale. Cependant, et en plus des effets indésirables à long terme de cette thérapie, le revers de la LMC englobe également l'impact économique dû au coût élevé des ITKs [35], bien qu'en Algérie, un générique, sur le marché depuis plusieurs années déjà, coût environ 10 fois moins cher que le princeps.

Ceci a poussé les chercheurs à envisager l'arrêt des ITKs et à entreprendre des études cliniques dans le cadre de l'arrêt de traitement dont la première, française, a été publiée en 2007[16].

L'étude « stop imatinib » a ensuite été entreprise chez des patients atteints de LMC traités par imatinib pendant au moins 3 ans, ayant maintenu une réponse moléculaire profonde ( $\geq$  RM 5) et stable pendant au moins 2 ans.

Les résultats montrent un taux de rechute moléculaire chez 60% des patients suivis, le plus souvent dans les 7 mois suivant l'arrêt de traitement. Presque tous les patients ont cependant réobtenu une réponse moléculaire après la reprise du traitement par imatinib.

Chez les 40 % restants, chez lesquels la réponse moléculaire profonde avait pu être maintenue, il semble que celle-ci se soit prolongée sans rechute au-delà de 5 ans [35].

Les recommandations vont aujourd'hui dans le sens d'un traitement indéfini tant que la réponse au traitement est maintenue. Cependant, l'arrêt du traitement reste une option à discuter chez les patientes qui désirent une grossesse, car celle-ci est contre-indiquée avec l'ensemble des ITKs [3]. En cas d'arrêt du traitement pour cause de grossesse, un suivi moléculaire rapproché est recommandé [16].

## Références bibliographiques :

- [1] Abdessadek M, Magoul R, Amarti A, El Ouezzani S, Khabbal Y. Personnalisation posologique des médicaments Quel apport du suivi thérapeutique pharmacologique ? Annales de biologie clinique, Vol 72, N° 1. Janvier-Février 2014.
- [2] Bardin C, Tafzi N, Declèves X, Huet E, Chast C. Pharmacocénitique des inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique, Revue francophone des laboratoires, N° 395. Septembre-octobre 2007. P 32.
- [3] Bardin C. Leucémies chroniques, traitement de la leucémie myéloïde chronique, Pharmacie clinique pratique en Oncologie. 4 Septembre 2017.
- [4] BC cancer Agency .DRUG NAME: Imatinib, Cancer Drug Manual. Dernière révision 1 mars 2017. P1.
- [5] Bouché O, Scaglia E, Lagarde S. Prise en charge des effets secondaires des thérapeutiques ciblées (hors dermatologiques), Mini- revue HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive 15, vol 17, N° spécial. avril 2010. P 21-22.
- [6] Bouchet S. Relations pharmacocinétique pharmacodynamie des inhibiteurs de tyrosine kinases, La lettre du Pharmacologue, Vol 24, N° 4. octobre-novembre-décembre 2010. P 123-124.
- [7] Bouchet S, Poulette S, Molimard M. Dosage plasmatique des inhibiteurs de tyrosine kinase, Correspondances en onco-hématologie, Vol IV, N° 4. Octobre-Novembre-Décembre 2009.
- [8] Bristol-Myers Squibb Canada. Monographie de produit SPRYCEL. 31 juillet 2017. P 11
- [9] Buclin T, Csajka C, Guiducci C, Decosterd L-A. Suivi thérapeutique pharmacologique des inhibiteurs de protéines kinases, Innovations & Thérapeutiques en Oncologie, Sol 1, N°1. Septembre-Octobre 2015. P 16.
- [10] Conseil québécois de lutte contre le cancer. Guide d'utilisation de l'imatinib (Gleevec<sup>MC</sup>) dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique. Octobre 2004. P 1.

- [11] Deininger M, Buchdunger E, Druker B-J. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronicmyeloidleukemia. Blood 2005.
- [12] Direction générale de la pharmacie et des équipements de santé en Algérie. Nomenclature nationale des produits pharmaceutique à usage de la médecine humaine au 30 mars 2017 (Au nombre de 4373).
- [13] Duployez N. Hématologie, 2<sup>ème</sup> édition. Avril 2017. P 87-88.
- [14] ELN. Recommandations thérapeutiques pour les personnes vivant avec la LMC, Un résumé des recommandations du réseau European Leukemia Net(2013). Version : 19Sept 2014 (v3.3.1/2014). P 3-5-6-7-8.
- [15] Espadinha A-S. Identification de microARN impliqués dans la leucémogénese, Thèse pour l'obtention du grade de Docteur de l'université de Bordeaux. Soutenue le 16 décembre 2016. P 69-70.
- [16] France intergroupe de la leucémie myéloïde chronique. 7<sup>ème</sup> journée nationale d'information de patients et de leur entourage. 19 Novembre 2016.
- [17] Gotta V, Widmera N, Decosterda L-A, Csajka C, Duchosalb M-A, Chalandonc Y, Heimd D, Gregore M, Buclina T. Suivi thérapeutique de l'imatinib, Forum Med Suisse. 2010. P 404-405.
- [18] Haute autorité de santé. Commission de la transparence Avis. Dasatinib. 20 avril 2016. P 1-2.
- [19] Haute autorité de santé. Commission de la transparence. Nilotinib.6 avril 2011.
- [20] HERLET S. Les inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique chez l'adulte :Du GLIVEC® aux traitements de deuxième génération Conséquence de la sortie de la réserve hospitalière pour le pharmacien d'officine, Thèse pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Université HENRI POINCARÉ. Soutenue le 11 mars 2010. P 64-69.

- [21] Huguet F. Actualités dans la LMC, Réunion ONCOMIP. 24 Novembre 2016.
- [22] Institut national du cancer, Resomedit, Acoresca. Imatinib, fiche médicament informé prévenir et gérer les effets indésirable. Février 2017.
- [23] Institut national du cancer, Resomedit, Acoresca. Nilotinib, fiche médicament informé prévenir et gérer les effets indésirable. Février 2017.
- [24] Institut national du cancer. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015/état des lieux et enjeux. Juillet 2016. P 16-17-19.
- [25] Ledoux M-P, Natarajan-Ame S. Leucémie myéloïde chronique : des réponses et des questions, Revue mt, vol 19, N° 2. avril-mai-juin 2013. P 133.
- [26] Miura M. Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib, Nilotinib, and Dasatinib for Patients with Chronic Myeloid Leukemia, BiolPharm Bull.2015.
- [27] Mughal A, Aslam H-M, Hammad Khan A-M, Saleem S, Umah R, Saleem M. Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors- current status, Infect Agent Cancer, Vol 8. 20 juin 2013.
- [28] Nicolini F-E, Ducastelle S, Corm S. Résistance à l'imatinib mésylate par mutation BCR-ABL au cours de la leucémie myéloïde chronique. Quelle stratégie adopter ? Hématologie, vol 13, N° 6. novembre-décembre 2007. P 457-459.
- [29] Nicolini F-E, Ducastelle S. Résistances à l'imatinib mésylate au cours de la leucémie myéloïde chronique : mécanismes et prise en charge thérapeutique. Correspondances en Onco-hématologie - Vol II, N° 3. Juillet-Août-Septembre 2007. P 149.
- [30] Paludetto M-N. Thèse sur Inhibiteurs de Tyrosine Kinases : relations structure-activité, voies métaboliques et implications pharmacologiques des métabolites, Université TOULOUSE III PAUL SABATIER. 21 octobre 2015. P 23-28.

- [31] Quillet P. thèse de doctorat sur : Caractérisation des profils d'effets indésirables des inhibiteurs de tyrosine kinase indiqués dans la leucémie myéloïde chronique : étude à partir de la Base Nationale de pharmacovigilance et des données de la littérature. 9 juillet 2013. P 27.
- [32] Roche-Lestienne C, Preudhomme C. Mécanismes de résistance à l'imatinib mésylate, *Hématologie*, vol 12, N° spécial 5. décembre 2006. P 12-13.
- [33] Roche-Lestienne C, Preudhomme C. Résistance au Glivec® : actualités, *Hématologie*, vol 13, N° 1. janvier-février 2007. P 43-44-45.
- [34] Société Française d'Hématologie. Leucémie myéloïde chronique, *Hématologie*, Vol 16, N° spécial 3. 2010.
- [35] Sorel N, Cayssials E, Brizard F, Chomel J-C. Actualisation des traitements et du suivi moléculaire dans la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique, *Annales de Biologie Clinique*, Vol 75, N° 2. Mars-avril 2017. P 132-133-142.
- [36] Srivastava S, Dutt S. Imatinib mesylate resistance and mutations: An Indian experience, *Indian Journal of medical and Paediatric Oncology*. Juillet-Septembre 2013.
- [37] Tulliez M. Traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en 2011. *Revue francophone des laboratoires*, N° 433. Juin 2011. P 35.
- [38] Widmer N, Bardin C, Chatelut E, Paci A, Beijnen J, Levêque D, Veal G, Astier A. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two-targeted therapies, *Eur J Cancer*. Août 2014.
- [39] Wöhrle F-U, Halbach S, Aumann K, Schwemmers S, Braun S, Auberger P, Schramek D, Penninger J-M, Laßmann S, Werner M, Waller C-F, Pahl H-L, Zeiser R, Daly R-J, Brummet T. Gab2 signaling in chronic myeloid leukemia cells confers resistance to multiple Bcr-Abl inhibitors. 3 Août 2012.
- [40] Zafar Iqbal Z, Rubina T, Siddiqui, Javed A, Qureshi. Two different point mutations in ABL gene ATP-binding domain conferring Primary Imatinib resistance in a Chronic Myeloid Leukemia (CML) patient: A case report, *Biol Procédure en ligne*. 2004.

### Sitographie :

- [41] Pubchem. Open chemistrydatabase. Imatinib. 25 mars 2005. Consulté le 20 Août 2017  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Imatinib#section=InChI-Key>
- [42] ANSM. Résumé des caractéristiques du produit. Imatinib Rambaxy 400 mg. Mise à jour 18 Août 2016. Consulté 08 Août 2017.  
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0283415.htm>
- [43] Vidal. Glivec 100 mg comprimé pelliculé. Mise à jour le 1 Avril 2017. Consulté le 5 Septembre 2017.  
[https://l.facebook.com/l.php?u=https%3A%2F%2Fwww.vidal.fr%2FMedicament%2FGlivec-66355.htm&h=ATMqOpPlpEPIRUAg6wDGlkkaOmzawoNMajyuch8if89cypjiaU6lhzrIfGB\\_ulv14A70YkGolz1HBhcC5hMMwprtbrbNY-99mfhM1s\\_eRw0ilxkiap7OnZsIO-dO8D1OXrOIPfwi0AO](https://l.facebook.com/l.php?u=https%3A%2F%2Fwww.vidal.fr%2FMedicament%2FGlivec-66355.htm&h=ATMqOpPlpEPIRUAg6wDGlkkaOmzawoNMajyuch8if89cypjiaU6lhzrIfGB_ulv14A70YkGolz1HBhcC5hMMwprtbrbNY-99mfhM1s_eRw0ilxkiap7OnZsIO-dO8D1OXrOIPfwi0AO)
- [44] Infocancer. Les thérapies ciblées. Mise à jour le 20 avril 2017. Consulté le 10 Août 2017.  
<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemie-myeloide-chronique/traitements/la-chimiotherapie-ciblee.html>
- [45] Drog.com. Know more. be sure. Imatinib. 2 aout 2017. Consulté le 15 Août 2017.  
<https://www.drugs.com/cdi/imatinib.html>
- [46] My cancer genome. Geneticallyinformed cancer medecine. BCR-ABL1 c.944C>T(T315I) mutation in Chronic Myeloid Leukemia. Mise à jour le 7 Août 2014. Consulté le 10 Août 2017.  
<https://www.mycancergenome.org/content/disease/chronic-myeloid-leukemia/bcr-abl1/231/>

- [47] Médecine information en ligne. Résumé des caractéristiques du produit. Sprycel 20mg, 50mg, 70mg and 100mg. Dernière mise à jour 9 juin 2017. Consulté le 11Août 2017.

[http://www.medicines.ie/medicine/11725/SPC/Sprycel+20mg,+50mg,+70mg+and+100mg+Film-Coated+Tablets/#UNDESIRABLE\\_EFFECTS](http://www.medicines.ie/medicine/11725/SPC/Sprycel+20mg,+50mg,+70mg+and+100mg+Film-Coated+Tablets/#UNDESIRABLE_EFFECTS)

- [48] Emc. Tassigna 200 mg hard capsules. Dernière révision 24 Mai 2017. Consulté 10 Août 2017.

<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20827/SPC/Tassigna+200+mg+hard+capsules/>

- [49] Summary of product characteristics. Tassigna 150 mg hard capsules. 31 mai 2017.

[https://l.facebook.com/l.php?u=http%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocss%2Fen\\_GB%2Fdocument\\_library%2FEPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public%2Fhuman%2F000798%2FWC500034396.pdf&h=ATMqOpPlpEPIRUAg6wDGlkkaOmzawoNMajyuch8if89cypjiaU6lhzrIfGB\\_ulv14A70YkGolz1HBhcC5hMMwprtbrbNY-99mfhM1s\\_eRw0ilxkjav7OnZsIO-dO8D1OXrOIPfwi0AO](https://l.facebook.com/l.php?u=http%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocss%2Fen_GB%2Fdocument_library%2FEPAR_-_Summary_for_the_public%2Fhuman%2F000798%2FWC500034396.pdf&h=ATMqOpPlpEPIRUAg6wDGlkkaOmzawoNMajyuch8if89cypjiaU6lhzrIfGB_ulv14A70YkGolz1HBhcC5hMMwprtbrbNY-99mfhM1s_eRw0ilxkjav7OnZsIO-dO8D1OXrOIPfwi0AO)



### Conclusion

L'imatinib en tête de liste et les autres inhibiteurs de tyrosine kinase sont des molécules à activité anti-tyrosine-kinase qui peuvent être considérées comme une vraie révolution thérapeutique dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique.

Aujourd'hui, les molécules de première et de seconde générations (Imatinib, Dasatinib, Nilotinib) sont utilisées comme traitement de première intention de la LMC selon les recommandations du réseau ELN, même si les RCP continuent à évoquer, chez les patients nouvellement diagnostiqués, l'utilisation de l'imatinib seulement lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée en première intention.

En Algérie cependant, l'imatinib reste seul utilisé en première intention en raison du coût élevé des molécules de seconde génération et aucun ITKs de 3<sup>ème</sup> génération n'est enregistré. L'imatinib, après avoir été introduit sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU), est aujourd'hui enregistré sous plusieurs noms de spécialité et aux deux dosages de 100 et 400 mg, les génériques étant moins chers que les princeps.

Aujourd'hui les ITKs sont les molécules les plus efficaces dans le traitement de la LMC avec des taux de réponses hématologiques complètes qui rendent compte de l'amélioration immédiate de la morbidité. Les réponses cytogénétiques et moléculaires, quant à elles présentent un retentissement bénéfique sur la survie. Les ITK sont par ailleurs des médicaments relativement bien tolérés. Ils sont effectivement beaucoup mieux tolérés que l'interféron, et présentent une morbi-mortalité quasi-nulle comparativement à l'allogreffe de moelle osseuse.

Les résultats spectaculaires des ITKs ont poussé la communauté médicale à penser à l'arrêt du traitement. Cependant, les résultats d'études cliniques ont montré la survenue de rechutes dans plus de la moitié des cas où le traitement par imatinib avait été arrêté.

De ce fait, plusieurs questions restent en suspens sur la possibilité d'interruption de l'imatinib chez les patients en réponse moléculaire profonde et prolongée. Le suivi du traitement à vie est donc de rigueur.

Même si les ITK ne guérissent pas la LMC au sens propre du terme, il n'en reste pas moins qu'ils ont nettement amélioré la qualité de vie des patients et ont considérablement prolongé leur espérance de vie qui rejoignent celles des non malades chez les répondeurs au traitement. Ils ont donc permis de passer de la LMC « maladie grave » à la LMC « maladie chronique ».

## **CONCLUSION**

---

Il est donc important pour les intervenants dans le traitement de la LMC, médecins, pharmaciens et autres, de bien connaître les données pharmacologiques relatives aux ITKs en général et à l'imatinib en particulier et de se tenir au courant de toutes les nouvelles données et recommandations afin d'optimiser la prise en charge des patients atteints de cette maladie pour leur permettre de maintenir une vie et des activités aussi satisfaisantes que possible et de pouvoir détecter une éventuelle progression ou rechute et prendre les mesures adéquates le plus précocement possibles afin de donner toutes ses chances au patient devant la maladie.

**Annexes :**

**Dépliant destiné au pharmacien :**

**Cher confrère :**

Un patient atteint d'une leucémie myéloïde chronique nécessite une attention toute particulière de votre part, dans l'accompagnement de son traitement

Ce dépliant vous aidera à mieux accompagner votre patient dans sa thérapeutique, et lui évitera tout risque d'interaction médicamenteuse.

Nous vous prions de bien vérifier tous produits délivrés sans ordonnance car cela peut mettre la vie de votre patient en danger.

Sincères salutations

-Université Saad Dahleb Blida

-Faculté de médecine

-Département de pharmacie

-Thème :

Les inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement des hémopathies malignes

Dépliant destiné au pharmacien



Rédigé par :

**Semmana Abir Nesrine**

**Turkman Chaimaa**

**Inhibiteur de tyrosine kinase**

Sécurisation de traitement de leucémie myéloïde chronique par les inhibiteurs de tyrosine kinase.

SEPTEMBRE 2017

Les ITKs interagissent avec des inducteurs et des inhibiteurs enzymatiques qui vont modifier leur concentration sérique.

Les ITKs sont eux-mêmes responsables de l'augmentation de la concentration sérique d'autres médicaments.

Les inhibiteurs de tyrosine-kinase (ITKs), avec comme chef de file l'imatinib, forment une nouvelle génération de médicaments qui a révolutionné le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC).

Il existe actuellement 3 générations d'ITKs.

Il existe plusieurs produits à base de plantes qui peuvent modifier le taux sérique des ITKs en ↑ ou en ↓ leur concentration plasmatique et d'autres qui peuvent déclencher des réactions indésirables (RI) aux ITKs par un mécanisme qui reste méconnu.

**Interaction médicament - médicament**

**Interactions médicament-produits à base de plantes**

Classe thérapeutique	Médicament (M)	Cp
Antifongiques	Kétoconazole	ITK ↑
	Terbinafine	ITK ↑
antibiotiques	Erythromycine	ITK ↑
	Clarithromycine	ITK ↑
	Télithromycine	ITK ↑
	Rifampicine	ITK ↓
Antiviraux	Indinavir	ITK ↓
	Rétonavir	ITK ↓
Glucocorticoïdes	Dexaméthazone	ITK ↓
Anticonvulsivants	Carbamazépine	ITK ↓
	Phénytoïne	ITK ↓
Immunomodulateurs	Cyclosporine	M ↓
	Tacrolimus	M ↓
Inhibiteur de HMG-COA réductase	Simvastatine	M ↓
Anti-vitamine-k	Warfarine	M ↓

Cp : Concentration plasmatique



**Molécules disponibles en Algérie :**

- ITK de première génération : Imatinib
- ITKs de deuxième génération : Dasatinib, Nilotinib

**Modification du taux sérique par :**

- Racine de valériane
- Chardon marie
- Kava Kava
- Millepertuis

**Risque de provoquer des RI par :**

- Ail
- Thés (Pissenlit, camomille, menthe poivrée)
- Ginkgo
- Thé vert
- Ginseng

**A ne pas dispenser**

Dépliant destiné au médecin :

Cher confrère !

Ce dépliant va aborder la thérapeutique d'un patient atteint de LMC et traité par les inhibiteurs de tyrosine kinase en l'occurrence : imatinib, dasatinib et nilotinib.

Ce support a été élaboré pour aider dans vos décisions et suivis thérapeutiques.

Une connaissance du principe d'action de ces nouvelles thérapeutiques ainsi que leurs interactions médicamenteuses est nécessaire pour protéger la santé du patient.

Une précaution toute particulière à prendre avec ces patients sous ITKs à titre d'adaptations de la posologie, un monitoring avec ECG et suivi régulier, peut leur éviter des complications qui peuvent être mortelle.

Sincères salutations

**-Université Saad Dahleb Blida**  
**-Faculté de médecine**  
**-Département de pharmacie**  
**-Thème :**  
 Les inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement des hémopathies maligne

Dépliant destiné au MEDECIN

Rédigé par :

- Semmana Abir Nesrine
- Turkman Chaimaa

SEPTEMBRE 2017

**Inhibiteurs De tyrosine Kinase**

Sécurisation de traitement de leucémie myéloïde chronique par les inhibiteurs de tyrosine kinase

<p><b>Médicaments de cardiologie :</b></p> <p><u>Ceux pouvant allonger l'intervalle QT :</u></p> <p><b>Antiarythmiques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Amiodarone</li> </ul> <p><b>Glucosides cardiotoniques:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Digoxine</li> </ul> <p><u>Ceux présentant un risque hémorragique :</u></p> <p><b>Anticoagulants :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Héparine</li> </ul> <p><b>Antiagrégants plaquettaires:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Clopidogrel</li> </ul> <p><b>Antivitamine-k:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-warfarine</li> </ul> <p><u>Ceux augmentant la concentration des ITKs :</u></p> <p><b>Inhibiteurs calciques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Amlodipine</li> </ul> <p><u>Ceux dont la concentration est augmentée par les ITKs :</u></p> <p><b>Béta-bloquants :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Metoprolol</li> </ul>	<p><b>Médicaments d'endocrinologie :</b></p> <p><u>Ceux diminuant la concentration des ITKs :</u></p> <p><b>Hypoglycémisants oraux :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Pioglitazone</li> </ul> <p><u>Ceux dont la concentration est augmentée par les ITKs:</u></p> <p><b>Les inhibiteurs de HMG-CoA réductase :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Simvastatine-Atorvastatine</li> </ul> <p><u>Ceux dont la concentration est diminuée par les ITKs :</u></p> <p><b>Hormones thyroïdiennes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Levothyroxine</li> </ul> <p><b>Médicaments de Psychiatrie</b></p> <p><u>Ceux pouvant allonger l'intervalle QT :</u></p> <p><b>Neuroleptiques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Halopéridol</li> </ul> <p><u>Ceux augmentant la concentration des ITKs :</u></p> <p><b>Barbiturique :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Phénobarbital</li> </ul> <p><u>Ceux diminuant la concentration des ITKs :</u></p> <p><b>Antiépileptique :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Phénytoïne</li> <li>-Carbamazépine</li> <li>-Pyrimidine</li> </ul> <p><u>Ceux dont la concentration est augmentée par les ITKs :</u></p> <p><b>Benzodiazépines :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Diazépam</li> </ul>	<p><b>Médicaments de médecine générale :</b></p> <p><u>Ceux ayant un potentiel d'allonger l'intervalle QT :</u></p> <table border="0"> <tr> <td><b>Antibiotiques :</b></td> <td><b>Antifongiques :</b></td> </tr> <tr> <td>-Ciprofloxacine</td> <td>-Kétoconazole</td> </tr> <tr> <td></td> <td>-Itraconazole</td> </tr> <tr> <td></td> <td>-Fluconazole</td> </tr> </table> <p><u>Ceux augmentant la concentration des ITKs :</u></p> <p><b>Antibiotiques macrolides :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Clarithromycine</li> <li>-Erythromycine</li> <li>-Télichromycine</li> </ul> <p><b>Antiviraux :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Indinavir</li> <li>-Rétrovir</li> <li>-Dergotamine</li> </ul> <p><b>Antifongiques azolés</b></p> <p><b>Antimigraineux :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Ergotamine</li> </ul> <p><u>Ceux diminuant la concentration des ITKs :</u></p> <p><b>Antibiotiques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Rifampicine</li> </ul> <p><b>Glucocorticoïdes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Dexaméthazone</li> </ul> <p><b>Inhibiteurs de la pompe à proton</b></p> <p><u>Ceux dont la concentration est augmentée par les ITKs :</u></p> <p><b>Contraceptifs oraux</b></p> <p><u>Ceux augmentant le risque de toxicité hépatique :</u></p> <p><b>Paracétamol</b></p>	<b>Antibiotiques :</b>	<b>Antifongiques :</b>	-Ciprofloxacine	-Kétoconazole		-Itraconazole		-Fluconazole
<b>Antibiotiques :</b>	<b>Antifongiques :</b>									
-Ciprofloxacine	-Kétoconazole									
	-Itraconazole									
	-Fluconazole									

### Résumé :

Les hémopathies malignes constituent un groupe très hétérogène de cancers du sang, parmi lesquels la leucémie myéloïde chronique ou LMC qui occupe la 5ème place des cancers les plus répandus en Algérie, avec une incidence et une prévalence en constante augmentation ces dernières années.

Ce syndrome myéloprolifératif est caractérisé par la présence d'une anomalie génétique acquise, le chromosome Philadelphie, codant pour une protéine à activité tyrosine kinase dont l'activité est exacerbée.

L'introduction au début des années 2000 d'une thérapie ciblée par les inhibiteurs de tyrosine kinase, dont le chef de file est l'Imatinib, a permis une amélioration spectaculaire de la prise en charge thérapeutique et du pronostic de cette hémopathie.

Cependant, malgré son excellente efficacité, des cas d'échec au traitement par l'Imatinib ont pu être observés. Les mécanismes de résistance au traitement par l'Imatinib ne sont pas tous entièrement élucidés, mais la compréhension de certains de ces mécanismes de résistance a mené au développement des inhibiteurs de tyrosine kinase de seconde et de troisième génération afin de vaincre la maladie résiduelle et la survenue de rechutes.

Quel que soit le traitement instauré, le suivi de ce dernier s'avère déterminant pour l'obtention d'une réponse thérapeutique durable et l'amélioration de la survie globale des patients.

**Mots clés : Inhibiteurs de tyrosine kinase, Leucémie myéloïde chronique, Thérapie ciblée, Chromosome Philadelphie, Réponse moléculaire.**

### Summary:

Malignant hemopathies are a very heterogeneous group of blood cancers, including Chronic Myeloid Leukemia (CML), which is the fifth most common cancer in Algeria with an incidence and prevalence constantly increasing in recent years.

This myeloproliferative syndrome is characterized by the presence of an acquired genetic abnormality, the Philadelphia chromosome, encoding a protein with tyrosine kinase activity, whose activity is exacerbated.

## RESUME

---

The introduction in the early 2000s of a therapy targeted by tyrosine kinase inhibitors, led by Imatinib, has led to dramatic improvements in therapeutic managements and prognosis of this hemopathy.

However, despite its excellent efficacy, cases of failure of Imatinib treatment were observed. Mechanisms of resistance to Imatinib therapy are not fully understood. But understanding some of these mechanisms of resistance has led to the development of second and third generation of tyrosine kinase inhibitors in order to overcome residual disease and relapses.

Whatever treatment chosen, the follow-up of the latter is crucial for obtaining a sustainable therapeutic response and improving the overall survival of patients.

**Keywords : Tyrosine kinase inhibitors, Chronic Myeloid Leukemia, Targeted therapy, Philaderlphia chromosome, molecular response.**

### Glossaire :

**Allogreffe** : greffe pratiquée entre deux individus d'une même espèce.

**Anémie** : anémie Affection caractérisée par une réduction du nombre de globules rouges ou de la quantité d'hémoglobine.

**Antigènes d'histocompatibilité(HLA)** : Protéines présentes sur la surface de presque toutes les cellules de l'organisme. Ces antigènes aident le système immunitaire à différencier ses propres cellules des substances étrangères. Elles sont retrouvées en quantités importantes à la surface de globules blancs.

**Asthénie** : diminution du pouvoir fonctionnel de l'organisme.

**Autogreffe** : greffe dans laquelle le greffon est prélevé sur le sujet lui-même.

**Biodisponibilité** : un terme utilisé pour décrire une propriété pharmacocinétique des médicaments, à savoir la fraction d'une dose qui atteint la circulation sanguine sous forme inchangée.

**Biopsie de la moelle osseuse** : Procédure au cours de laquelle un petit échantillon d'os avec de la moelle osseuse à l'intérieur est prélevé, généralement au niveau de l'os de la hanche. Cette procédure peut être réalisée en même temps qu'une aspiration de moelle osseuse. Les cellules ou tissus prélevés seront ensuite examinés par un anatomopathologiste.

**Blaste** : les cellules leucémiques sont souvent désignées sous le nom de blastes du fait qu'elles peuvent être plus grandes que les globules blancs normaux retrouvés dans la circulation sanguine. L'aspect des blastes peut aider le pathologiste à diagnostiquer le type de leucémie d'un patient.

**Cellule souche (du sang)** : ou cellules souches hématopoïétiques sont à l'origine des cellules sanguines dont elles assurent la production (hématopoïèse) tout au long de la vie.

**Chimiothérapie** : Type de traitement médicamenteux contre le cancer qui tue les cellules cancéreuses et/ou limite leur croissance.

**Chromosome** : Structure organisée qui contient les gènes qui correspondent au code du corps humain pour des caractéristiques tels que la couleur des cheveux ou le sexe.

**Chromosome Philadelphie** : Anomalie du chromosome 22, dans lequel une partie du chromosome 9 a été déplacé. Des cellules de moelle osseuse qui contiennent le chromosome de Philadelphie sont souvent observées dans la leucémie myéloïde chronique.

## GLOSSAIRE

**Chronique** : De longue durée. Lorsque ce terme est utilisé pour décrire une maladie ou une affection, cela signifie que celle-ci persiste ou progresse sur une longue période de temps.

**Cytogénétique** : C'est l'étude des modifications intervenues dans les gènes ou les chromosomes permettant de déterminer si une cellule est normale ou porteuse de la leucémie.

**Cytokine** : molécule secrétée par un grand nombre de cellules suite à une stimulation.

**Cytotoxique** : Qui tue des cellules.

**Données cliniques** : évaluation in vivo dans des systèmes vivants humains l'activité d'un médicament.

**Donnés préclinique** : évaluation in vivo dans des systèmes vivants non humains l'activité d'un médicament.

**Efficacité** : En médecine, la capacité d'une intervention (par exemple un médicament ou une chirurgie) à produire l'effet bénéfique souhaité.

**Encéphalocèle** : une extériorisation à la manière d'une hernie, sur la face externe du crâne d'une partie du cerveau, plus précisément à travers un orifice présent dans le crâne. Il est d'origine congénitale, ou survient à la suite d'un traumatisme.

**Examen clinique** : Examen du corps visant à rechercher des signes de maladie.

**Exencéphalie** : Anomalie congénitale correspondant à une sortie presque complète du cerveau (ou de l'encéphale) à travers la voûte crânienne. C'est une forme majeure des encéphalocèles.

**Facteur de risque** : Élément qui augmente le risque de développer une maladie. Dans le cas du cancer, l'âge, les antécédents familiaux de cancer, le tabagisme, l'exposition aux rayonnements.....etc

**Ganglion lymphatique** : Une masse arrondie de tissu lymphatique qui est entourée d'une capsule de tissu conjonctif. Les ganglions lymphatiques filtrent la lymphe et abritent des lymphocytes. Ils sont placés le long des vaisseaux lymphatiques.

**Globule blanc/Leucocyte** : Cellule du système immunitaire impliquée dans la défense du corps contre les infections.

**Globule rouge** : Type le plus courant de cellules sanguines. C'est la substance qui donne au sang sa coloration rouge. Sa fonction principale est le transport de l'oxygène.

**Granulocyte** : Type de cellules immunitaires présentant des granules (petites particules) et des enzymes, qui sont libérées durant les infections, les réactions allergiques et l'asthme. Les



## GLOSSAIRE

neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles sont des granulocytes. Un granulocyte est un type de globule blanc. Autres noms : leucocyte polynucléaire, polynucléaire.

**Grefe de moelle osseuse** : Intervention destinée à remplacer la moelle osseuse qui a été détruite par les médicaments anticancéreux ou les rayonnements à fortes doses.

**Greffon** : Tissu sain de la peau, d'os ou d'autres parties du corps qui est prélevé et utilisé pour remplacer un tissu malade ou lésé.

**Hémogramme** : numération des cellules sanguines.

**Hémorragie** : écoulement de sang hors de vaisseaux sanguins.

**Hépatomégalie** : augmentation du volume du foie.

**Hyperleucocytose** : augmentation de nombre de globule blanc dans le sang.

**Hyperplasie** : augmentation du volume d'un tissu ou d'un organe.

**Hypochondre** : région abdominale antérolatérale, située sous les cotes.

**INR** : un test de laboratoire concernant la coagulation du sang.

**Interféron** : substance de l'organisme dotée propriétés antivirale, anticancéreuse.

**Kinases** : des enzymes qui catalysent la réaction d'attachement d'un groupement phosphate sur une protéine.

**La clairance** : capacité d'un organisme à débarrasser une substance donné. La clairance d'une substance est le volume de solution totalement épuré de cette substance par unité de temps.

**Leucémie** : cancer du sang.

**Lymphocyte T** : Type de globule blanc qui peut déterminer si un élément appartient ou non à l'organisme. Ils tuent les cellules infectées et jouent un rôle important pour le système immunitaire.

**Métabolisme des médicaments** : Processus par lequel un médicament est décomposé par les enzymes présentes dans le corps, de sorte qu'il puisse être utilisé par l'organisme, puis évacué.

**Mutation** : Modification de la succession des paires de bases de l'ADN qui forme un gène. La mutation d'un gène ne modifie pas nécessairement la fonction du gène de façon définitive.

**Myélémie** : c'est le passage de cellules immature de la moelle dans le sang.

**Myéloblaste** : Type de cellule immature qui se développe dans la moelle osseuse et deviendra un type spécifique de globule blanc.

**Myélogramme** : examen des cellules de la moelle osseux.

**Myéloïde** : qui se rapporte à la moelle osseuse de polynucléaire et de leurs précurseurs.

## GLOSSAIRE

**Plaquette sanguine** : Les plaquettes sanguines sont de petits fragments cellulaires qui jouent un rôle fondamental dans la formation de caillots.

**Polymorphisme génétique** : une espèce présente des individus aux caractères phénotypiques différents au sein d'une même population.

**Prolifération cellulaire** : Augmentation du nombre de cellules à la suite de la croissance et de la division cellulaires.

**Protéine** : Les protéines sont des nutriments essentiels, qui sont composés d'acides aminés. Les protéines jouent un rôle essentiel dans le fonctionnement de nombreux organismes dont le corps humain. Elles sont responsables du transport et de la communication entre les cellules, des modifications chimiques et de la préservation de la structure, par exemple, des cellules.

**Rayonnement** : Peut être défini comme une énergie voyageant à travers l'espace. Exemples: les UV et les rayons X, qui sont couramment utilisés en médecine.

**Réticulocyte** : globule rouge jeune.

**Spermatogenèse** : le processus de production des spermatozoïdes.

**Splénomégalie** : augmentation du volume de rate.

**Thrombopénie** : affection caractérisé par abaissement de taux de plaquettes.

**Variabilité interindividuelle** : variation de l'effet d'un médicament entre différents individus.

**Volume de distribution** : volume dans lequel serait dissoute la quantité administrée de substance active (c'est-à-dire contenue dans le médicament) pour donner la concentration obtenue dans le compartiment sanguin.



Semmana Abir Nesrine

Adresse mail :

abirnesrine.semmana@gmail.com

Turkman Chaimaa

Adresse mail :

turkman.chaimaa@gmail.com

## **Résumé :**

Les hémopathies malignes constituent un groupe très hétérogène de cancers du sang, parmi lesquels la leucémie myéloïde chronique ou LMC qui occupe la 5ème place des cancers les plus répandus en Algérie, avec une incidence et une prévalence en constante augmentation ces dernières années.

Ce syndrome myéloprolifératif est caractérisé par la présence d'une anomalie génétique acquise, le chromosome Philadelphie, codant pour une protéine à activité tyrosine kinase dont l'activité est exacerbée.

L'introduction au début des années 2000 d'une thérapie ciblée par les inhibiteurs de tyrosine kinase, dont le chef de file est l'Imatinib, a permis une amélioration spectaculaire de la prise en charge thérapeutique et du pronostic de cette hémopathie.

Cependant, malgré son excellente efficacité, des cas d'échec au traitement par l'Imatinib ont pu être observés. Les mécanismes de résistance au traitement par l'Imatinib ne sont pas tous entièrement élucidés, mais la compréhension de certains de ces mécanismes de résistance a mené au développement des inhibiteurs de tyrosine kinase de seconde et de troisième génération afin de vaincre la maladie résiduelle et la survenue de rechutes.

Quel que soit le traitement instauré, le suivi de ce dernier s'avère déterminant pour l'obtention d'une réponse thérapeutique durable et l'amélioration de la survie globale des patients.

**Mots clés : Inhibiteurs de tyrosine kinase, Leucémie myéloïde chronique, Thérapie ciblée, Chromosome Philadelphie, Réponse moléculaire.**

---