

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITE MOULoud MAMMERI DE TIZI OUZOU

FACULTE DE MEDECINE DE TIZI OUZOU

THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

DISCIPLINE HEMATOLOGIE

**IMPACT DE LA REponse MOLECULAIRE PRECOCE
A 3 MOIS ET A 6 MOIS SUR L'EVOLUTION DE LA
LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE EN PHASE
CHRONIQUE NOUVELLEMENT DIAGNOSTIQUEE
TRAITEE PAR IMATIB (ETUDE PROSPECTIVE)**

DOCTEUR SABIHA GHERRAS - DJABRI

Maitre Assistante en Hématologie, CHU Tizi Ouzou

Directeur de thèse : Professeur Hocine Ait Ali

JURY

Professeur **Bradai Mohamed** Président

Professeur **Abdennebi Naima** Membre

Professeur **Taoussi Souad** Membre

Professeur **Allouda Malika** Membre

Année 2020

Remerciements

Je tiens à remercier mon directeur de thèse, le professeur AitAli Hocine, sans qui ce travail n'aurait jamais été réalisé. Merci pour le temps que vous m'avez consacré.

Monsieur le professeur Bradai M, c'est pour moi un grand honneur de vous avoir comme président de jury de cette thèse, merci de m'avoir également permis de travailler sur les dossiers de vos patients.

Madame le professeur Abdennebi N, je vous remercie de m'avoir accueilli à la consultation du service hématologie du CPMC, merci pour vos précieux conseils Je suis très honorée de vous compter parmi les membres de ce jury

Madame le professeur Taoussi S, merci de votre contribution dans la réalisation de ce travail, vous me faite l'honneur d'accepter de juger ce travail. Soyez assurée de ma profonde estime.

Madame le professeur Allouda M, merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury, veuillez accepter mes vifs remerciements pour votre aide précieuse et pour vos encouragements.

Mes vifs remerciements vont au Pr Abbad T, Pr Ahmed Nacer R et Pr Djouadi K, pour m'avoir encouragé et permi de travailler sur les dossiers de leur patients.

Je tiens à remercier tout particulièrement le professeur Allouda Dehbia pour sa contribution dans l'accomplissement de ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère gratitude.

Mes vifs remerciements vont au personnel du service d'hématologie du CHU TO, en particulier à Madame la surveillante et aux biologistes du laboratoire d'hématologie pour m'avoir accompagné dans la réalisation de ce travail.

Je remercie toute ma famille, mon mari, mes filles, mes sœurs, mes frères pour leur soutien sans faille.

Je dédie ce travail

A la mémoire de mon père

A ma très chère mère qui a toujours été là pour moi. Puisse ce travail être le témoignage de ma reconnaissance et de l'amour que je lui porte.

A mon mari, a mes filles Manel, Yasmine et Amel. Merci pour votre soutien et vos encouragements.

A tous les patients atteints de leucémie myeloide chronique.

Liste des abréviations

AA : Acide amine

ABL: Abelson

Abi: Abl-interactor protéins

ACA: anomalies chromosomiques additionnels

ACC: anomalies chromosomiques clonales

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

ARNm : Acide ribonucléique messenger

AMM : autorisation de mise sur le marché

ASH: American society of hematology

ATP: adenosine triphosphate

BCR: Breakpoint cluster region

CSH: cellule souche hématopoïétiques

CAC Blida : centre anti cancer de Blida

CPMC : Centre Pierre et Marie Curie

DS: Debord splénique

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EFS: event free survival

EI: Effects indésirables

ELTS: Eutos long term survival

ELN: European Leukemia Net

ESMO: European society of medical oncology

EUTOS: European treatment and outcome study *for CML*

FISH: fluorescent in situ hybridization

GVHD: Graft Versus Host Disease

GB: globules blancs

GMO : Greffe de moelle osseuse

Hb : Hémoglobine

HCA : Hopital central de l'Armée

HPMG: hépatomégalie

HR: Hazard Ratio

IC: incidence cumulée

IC à 95 % : Intervalle de confiance à 95 %

INF α : interferon alpha

IRIS: International Randomized Study of interferon and STI 571

IS: international scale

ITK: inhibiteurs de tyrosine kinase

ITK 2 : inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération

Kb: kilo base

KDa: Kilo Dalton

LAL : Leucémie aigue lymphoblastique

LAM : Leucémie aigue myéloblastique

LMC : Leucemie myeloide chronique

LMMC : Leucemie myélomonocytaire chronique

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NFS: numération formule sanguine

OMS : organisation mondiale de la santé

OR: Odds ratio

OS: overall survival

PA: phase accélérée

PB : phase blastique

PC: phase chronique

PDGF: Platelet-derived –Growth factor

PFS: progression free survival

Ph1: chromosome Philadelphie

PLQ : plaquette

PNN : polynucléaire neutrophile

RC : rémission complète

RCyG : rémission cytogénétique

RCyM : rémission cytogénétique majeure

RCyC : rémission cytogénétique complète

RH : rémission hématologique

RHC ; rémission hématologique complète

RMM : rémission moléculaire majeure

RM⁴ : rémission moléculaire à 4 Log

RM^{4.5} : rémission moléculaire à 4.5 Log

RM⁵ : rémission moléculaire à 5 Log

RMP : réponse moléculaire précoce

RRa : risque relatif ajusté (HR)

RT PCR : reverse transcription –polymérase chain reaction

RT Q PCR: reverse transcription –polymérase chain reaction quantitative

SCF: stem cell factor

SG: survie globale

SPMG : Splénomégalie

SSP : survie sans progression

SSE : survie sans événement

STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription

STI571 : Signal transduction Inhibitor 571

TBI: total body irradiation

SOMMAIRE

INTRODUCTION	14
PARTIE THEORIQUE	
I. Définition	16
II. Historique	16
III. Epidémiologie	17
IV. Physiopathologie	18
1. Gènes impliqués dans la LMC et partenaires protéiques	19
1.1 Gène ABL et sa protéine.	19
1.2 Gène BCR et sa protéine	21
1.3 Le réarrangement BCR-ABL (phénotype moléculaire de la LMC)	23
2. La protéine de fusion P210 BCR-ABL1.	25
3. Leucémogénèse et voies de signalisation intracellulaires	26
3.1 Altérations de l'adhésion cellulaire induites par la protéine Bcr-Abl dérégulée	27
3.2 Activation des voies de signalisation cellulaire et inhibition de l'apoptose	27
3.3 Instabilité génétique	27
V. Diagnostic de la leucémie myéloïde chronique	28
1. Circonstances de découverte	28
2. Examen clinique	28
3. Examens complémentaires	29
- L'hémogramme	29
- Le médullogramme	29
- Le caryotype	30
- La FISH	31
- Amplification génique ou PCR.	31

- Autres examens	32
VI. Stratification pronostique	32
1. Score de Sokal	32
2. Score de Hasford	33
3. Score Eutos	33
4. Score Eutos de survie à long terme (ELTS: Eutos long Term Survival)	34
VII. Evolution – complications	35
VIII. Formes cliniques particulières de LMC	38
1. LMC sans chromosome Philadelphie	38
2. LMC atypique	38
3. LMC à polynucléaires neutrophiles	39
4. Formes avec Hyperplaquettose	39
5. Formes à éosinophiles et formes à basophiles	39
6. Formes d'emblée acutisées	40
IX. Diagnostic différentiel	40
1. Hyperleucocytoses réactionnelles ou réactions leucémoides	40
2. Les autres syndromes myeloprolifératifs	40
2.1. La Thrombocythémie essentielle	40
2.2. La polyglobulie ou maladie de Vaquez	40
2.3. Myélofibrose primitive ou splénomégalie myéloïde	41
2.4. Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)	41
X. Traitement	41
1. Historique du traitement	41
2. Traitement de la LMC avant l'ère des ITKs	42
2.1. Le Busulfan	43
2.2. L'Hydroxyurée (Hydrea)	43

2.3	L'interféron alpha (INF α)	44
2.4	L'allo greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)	45
3.	Traitement de la LMC à l'ère des ITKs	47
3.1.	ITK de première génération : Imatinib mesylate	47
3.1.1	Histoire de l'Imatinib	47
3.1.2	Mécanisme d'action	48
3.1.3	Pharmacocinétique	49
3.1.4	Interactions médicamenteuses	50
3.1.5	Posologie et mode d'administration	51
3.1.6	Indications	52
3.1.7	Situations particulières	52
3.1.8	Effets indésirables	53
3.1.8.1	Effets indésirables hématologiques	53
3.1.8.2	Effets indésirables non hématologiques	54
3.1.9.	Ajustement thérapeutique	55
3.1.10	Essais cliniques	56
3.1.10.1	Essai de phase I	56
3.1.10.2	Essais de phase II	56
3.1.10.3	Essai de phase III	56
3.1. 11.	Autres études	60
3.1.11.1.	Essai SPIRIT	60
3.1.11.2.	Etudes Algériennes	60
3.1. 12	Modalités du suivi et réponses au traitement par Imatinib	61
3.1.13.	Les résistances à l'Imatinib	64
3.2	Les inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération (ITK 2)	66
3.2.1	Les ITK2 en deuxième ligne de traitement	67

3.2 .2 Les ITK2 en première ligne de traitement	68
3.3. ITK de troisième génération : Le Ponatinib	69
3 .4. Place de l'allogreffe dans le traitement de la LMC à l'ère des ITK.	69
3. 5. Les facteurs influençant la réponse au traitement par ITKs	70
3. 5 .1 Adhérence	70
3.5.2. Les scores pronostiques	70
3.5.3. La réponse moléculaire précoce (RMP)	70
3.6 Les arrêts de traitement par ITK	73

PARTIE PRATIQUE

1. Patients	75
1.1. Critères d'inclusion	75
1.2. Critères de non inclusion	75
2. Méthodes	76
2.1. Les étapes diagnostiques	76
2.1.1 L'examen clinique	76
2.1.2. Les examens biologiques	76
2.1.2.1 Hémogramme	76
2.1.2.2 Médullogramme	76
2.1.2.3 Les examens cytogénétiques	76
2.1.2.3.1 Caryotype	76
2.1.2.3.2 FISH	76
2.1.2.4 Examens de biologie moléculaire	77
2.1.3 Classifications pronostiques	77
2.2. Bilan pré thérapeutique	77
2.3. Traitement	78
2.4. Evaluation du traitement	78
2.5. Evaluation des effets toxiques du traitement	78
2.6. Surveillance	79
2.7. Paramètres d'évaluation	79
2.8. Analyses statistiques	80
 II. RESULTATS	 80
 1. Patients	 80
1.1 Répartition selon le service d'hématologie	80
1.2 Répartition selon les paramètres épidémiologiques	81

2. Caractéristiques cliniques et biologiques des patients au diagnostic	84
2.1 Délai diagnostic	84
2.2 Circonstances de découverte	84
2.3 Répartition des patients selon L'ECOG	85
2.4 Présentations cliniques initiales	85
2.5 Présentations des données hématimétriques initiales	86
2.6 Les données cytogénétiques	86
2.6.1 Caryotype	86
2.6.2 FISH	86
2.7. Les données de la PCR	86
2.8. Classification des patients selon les groupes de risque	87
3. Résultats thérapeutiques	89
3.1 Evaluation de la tolérance du traitement	89
3.1.1 Toxicité hématologique	89
3.1.2 Toxicités extra hématologiques	91
3.2 Evaluation de l'efficacité du traitement	93
3.2.1 Evaluation de la RHC	93
3.2.2 Evaluation des réponses moléculaires	93
3.2.2.1 Evaluation de la réponse moléculaire précoce à 3 mois (RMP 3mois)	93
3.2.2.2 Evaluation de la réponse moléculaire précoce à 6 mois	94
3.2.2.3 Evaluation de la réponse moléculaire 12 mois	95
3.2.2.4 Evaluation de la réponse moléculaire à 18 mois	96
3.2.2.5 Evaluation de la réponse moléculaire à 24 mois	97
3.2.2.6 Evaluation de la réponse moléculaire à 30 mois	98
3.2.2.7 Evaluation de la réponse moléculaire à 48 mois	99
3.2.2.8 Incidence cumulée des réponses moléculaires	101
3.2.2.8.1 IC des RMM	103
3.2.2.8.2 IC des RMM ≥ 4 Log	104

3.2.2.9 Les réponses moléculaires précoces selon la SPMG	104
3.2.2.10 Evaluation des réponses moléculaires selon les facteurs pronostiques	104
3.2.2.10.1 Réponses moléculaires selon le score de Sokal	104
3.2.2.10.2 Réponses moléculaires selon le score EUTOS	109
3.2.2.10.3 Réponses moléculaires selon le score de Hasford	111
3.2.2.10.4 Réponses moléculaires selon le score ELTS	111
3.2.2.11 Les réponses moléculaires selon la RMP à 3 mois	112
3.2.2.12 Les réponses moléculaires selon les interruptions de traitement	116
3.3 Devenir des patients	118
3.3.1 Les rechutes	118
3.3.2 Les échecs	
3.3.3 Les décès	120
3.4 Courbes de survie	120
3.4.1 Courbe de survie globale	120
3.4.2 Survie sans événements	121
3.4.3 Survie sans progression	121
3.4.4 Comparaison des survies selon les facteurs pronostiques	122
3.4.4.1 Comparaison des survies selon l'âge < 60 ans et ≥ 60 ans	122
3.4.4.2 Comparaison des survies selon le sexe	125
3.4.4.3 Comparaison des survies selon la splénomégalie	127
3.4.4.4 Comparaison des survies selon le score pronostique de Sokal	129
3.4.4.5 Comparaison des survies selon le score pronostique EUTOS	131
3.4.4.6 Comparaison des survies selon le score pronostique Hasford	133
3.4.4.7 Comparaison des survies selon le score pronostique ELTS	136
3.4.5 Comparaison des survies selon les interruptions de traitement	138
3.4.6 Comparaison des survies selon la réponse au traitement	140

3.4.6.1 Comparaison des survies selon la RMP à 3 mois $>$ ou $\leq 10\%$	140
3.4.6.2 Comparaison des survies selon le niveau du transcrit BCR-ABL à 6 mois	142
3.4.6.3 Comparaison des survies selon la RMM à 12 mois	145
3.4.6.4 Comparaison des survies selon la RMM à 18 mois	147
3.4.6.5 Comparaison des survies selon la réponse moléculaire à 48 mois	149
3.5 Analyse multivariée des facteurs pronostiques	150
III Discussion	151
1. Comparaison des caractéristiques cliniques	151
2. Comparaison de nos résultats thérapeutiques à la littérature	155
2.1 Comparaison de nos réponses au traitement	
2.1.1 Réponse hématologique complète (RHC)	155
2.1.2 Réponse moléculaire à 3 mois (RMP 3 m)	156
2.1.3 Réponse moléculaire à 6 mois	157
2.1.4 Réponse moléculaire à 12 mois	159
2.1.5 Réponse moléculaire à 18 mois et 24 mois	159
2.1.6 Réponse moléculaire à 48 mois	160
2.1.7 Réponses moléculaires selon la RMP à 3 mois	161
2.1.8 Réponses moléculaires selon les interruptions de traitement	161
2.1.9 Incidence cumulée des réponses moléculaires optimales	162
2.2 Comparaison des événements	162
2.3 Comparaison des survies	163
2.3.1 SG, SSE, SSP	163
2.3.2 Survie selon l'âge	165
2.3.3 Survie selon le sexe	165

2.3.4	Survie selon la SPMG	165
2.3.5	Survie selon les scores pronostiques	166
2.3.6	Comparaison des survies selon les réponses moléculaires au traitement	166
3.	Comparaison des toxicités liées au traitement avec celles de la littérature	172
3.1	Toxicités Hématologiques	172
3.2	Toxicités Extra Hématologiques	173
IV.	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	175
V.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	178
VI.	ANNEXES	
1.	ANNEXE 1 : Fiche technique	203
2.	ANNEXE 2 : Classement OMS des grades de toxicités	206
3.	ANNEXE 3 : Liste des figures	208
4.	ANNEXE 4 : Liste des tableaux	211
5.	ANNEXE 5 : Caractéristiques initiales et évolution des patients	214

PARTIE THEORIQUE

INTRODUCTION

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne appartenant au groupe des syndromes myéloprolifératifs. Elle est caractérisée par une prolifération clonale des cellules souches hématopoïétiques dans la moelle osseuse ainsi que dans les sites hématopoïétiques extra médullaire. Cette prolifération est prédominante sur la lignée granuleuse.

Elle est associée à une anomalie cytogénétique acquise : le chromosome Philadelphie (Ph 1), qui résulte d'une translocation réciproque entre le chromosome 9 et le chromosome 22 : [t(9;22)(q34;q11)] mettant en continuité les gènes BCR (chromosome 22) et ABL (chromosome 9).

La conséquence de cette translocation est une fusion de deux gènes donnant un oncogène BCR-ABL codant pour une protéine chimérique dotée d'une activité tyrosine kinase dérégulée qui joue un rôle majeur dans le développement de la maladie. Cette protéine active plusieurs voies de signalisation ayant pour conséquence une augmentation de la prolifération, de la survie et d'un défaut d'adhésion cellulaire définissant ainsi la transformation leucémique.

La LMC fut la première hémopathie maligne où une anomalie cytogénétique acquise spécifique a été mise en évidence.

En absence de traitement, la LMC est classiquement caractérisée par une évolution en 3 phases : une phase chronique (myélocytaire), une phase d'accélération, inconstante et transitoire et une phase blastique ou phase d'acutisation.

L'anomalie cytogénétique est associée à une instabilité génétique responsable de la progression de la maladie ainsi qu'une activité mutationnelle à l'origine des résistances thérapeutiques.

Avant le début des années 1980, le seul traitement de la LMC consistait en un traitement cytoreducteur par des agents alkylants : busulfan, hydroxyurée. L'interféron alpha introduit au début des années 80 a permis l'obtention de rémission hématologique (RH) mais également des rémissions cytogénétiques (RCyG).

Dans les années 1980, la première révolution thérapeutique a été la greffe de moelle osseuse allogénique (GMO) chez des patients de moins de 50 ans avec les premiers patients guéris, au prix d'une toxicité importante.

Jusqu'en 2000, les seuls traitements proposés étaient donc la GMO réservée à une minorité de patients ou l'interféron alpha utilisé seul ou en association à une chimiothérapie (aracytine à faible dose).

Le début des années 2000 est marqué par une seconde révolution thérapeutique. C'est la première thérapie ciblée avec l'arrivée du premier inhibiteur de tyrosine kinase :

l'Imatinib mesylate qui a été validé en mai 2001 pour le traitement des LMC en phase chronique après échec à l'interféron. L'action spécifique ciblée de cet agent a nécessité une révision intégrale des principes de traitement et de surveillance de la maladie à toutes ses phases. L'amélioration des résultats en termes de réponse et en termes de survie sous Imatinib a été spectaculaire.

A partir de 2005, une nouvelle génération d'inhibiteurs de tyrosine kinase dits de deuxième génération (ITK 2) a présenté une nouvelle alternative thérapeutique pour des patients intolérants ou résistants à l'Imatinib. Les premiers ITK2 sont le Nilotinib et le Dasatinib puis le Bosutinib. Par la suite un ITK de troisième génération : Le Ponatinib est arrivé sur le marché. En Algérie, L'avènement de l'IMATIB en 2006/2007, premier anti tyrosine kinase de première génération, a révolutionné la prise en charge des patients atteints de LMC. Jusqu'en 2009, l'Hydrea constituait encore le traitement de 1^{ère} intention des patients atteints de LMC dans 60% des cas, et ce n'est qu'à partir de 2010 que l'utilisation de l'Imatib s'est généralisée à tout le territoire national. Il en est de même pour le diagnostic biologique de la LMC (cytogénétique / Fish et ou en biologie moléculaire) n'est disponible à l'échelle multicentrique qu'à partir de 2010. Une étude a été réalisée par le groupe d'étude Algérien sur la LMC (GAT-LMC) : étude rétrospective, multicentrique, ayant permis d'évaluer le traitement par Imatib en première intention des patients atteints de LMC en Algérie. Cette étude a confirmé l'efficacité de la molécule ITK utilisée en Algérie (Imatib*).

Plusieurs études publiées dans la littérature se sont focalisées sur la signification pronostique de l'évaluation de la réponse moléculaire précoce à 3 et à 6 mois. En effet la réponse moléculaire précoce (RMP) définie par un ratio $BCR-ABL/ABL \leq 10\%$ à 3 mois et $\leq 1\%$ à 6 mois est prédictive d'une réponse moléculaire profonde avec une chance de survie meilleure et un risque de progression plus faible que les patients ayant un taux $> 10\%$ à 3 mois et $> 1\%$ à 6 mois. Nous proposons de mener en Algérie une étude prospective multicentrique sur l'impact pronostique de la réponse moléculaire précoce à 3 mois et 6 mois sur la réponse moléculaire majeure à 12 mois et la SSP chez des patients présentant une LMC en première phase chronique traités par la molécule Imatib*.

I. Définition

La LMC est une hémopathie maligne chronique, c'est une affection clonale de la cellule souche hématopoïétique avec prolifération exagérée et anormale de cellules myéloïdes différenciées, caractérisée biologiquement par la présence du chromosome Philadelphie (Ph 1), qui résulte d'une translocation réciproque entre le chromosome 9 et le chromosome 22 : [t 9,22) (q 34, q11)]. L'oncogène BCR-ABL, est présent dans toutes les cellules leucémiques.

II. Historique

Les premières descriptions de la LMC furent publiées par Bennett et Virchow en 1845 [1]. Initialement, Les termes de « leucocytémie », « leucémie granulocytaire chronique » ont été utilisés pour décrire cette maladie avant celui de LMC.

En 1960, Peter C. Nowell et Hungerford découvrent grâce au développement de la cytogénétique le marqueur chromosomique spécifique de la maladie : un chromosome 22 de petite taille (raccourci) portant le nom de la ville où cette anomalie a été découverte : le chromosome Philadelphie [2]. La LMC fut la première hémopathie maligne où une anomalie cytogénétique acquise spécifique a été mise en évidence. L'identification du chromosome Philadelphie a constitué une étape d'importance majeure, inaugurant d'autres découvertes d'anomalies cytogénétiques et leur rôles dans le développement de nombreuses tumeurs. En 1973, ROWLEY découvre grâce à l'amélioration des techniques de visualisation des chromosomes qu'il s'agit d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22 : t (9 ; 22) [3-4].

Dix ans plus tard, il fut découvert que l'oncogène cellulaire ABL normalement situé dans la région 9q34, était absent du dérivé 9q + et présent sur le chromosome Ph1 [5-6]. Grâce à la biologie moléculaire, il a été démontré que les points de cassure se situent au niveau des gènes ABL (oncogène ABELSON) du chromosome 9 et au sein d'une région appelée Breakpoint cluster region (BCR) sur le chromosome 22. La partie centromérique 5' de BCR est mise en continuité avec la partie C terminale 3' du proto-oncogène ABL [6-7], permettant la caractérisation du gène de fusion BCR-ABL [8].

Dans les années 1990, GEORGE DALEY démontra grâce à des modèles murins la responsabilité directe du gène anormal BCR-ABL et de l'activité tyrosine kinase dérégulée de la protéine hybride dans le processus de leucémogénèse de la LMC [9-10].

L'ensemble de ces découvertes a permis le développement de thérapeutiques ciblées de la maladie, c'est l'avènement des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK).

Le premier ITK : Imatinib mesylate utilisé depuis 2001 suivi depuis 2005 par des ITKs de nouvelle génération. Cette famille de médicaments a bouleversé le pronostic et les modalités de prise en charge de la LMC avec des taux de survie nettement améliorés.

III. Epidémiologie

1. Analyse descriptive

1.1 Incidence

La LMC est une maladie rare. Elle représente 15% de l'ensemble des leucémies de l'adulte. Son incidence dans le monde est estimée entre 0,6 et 2 patients / 100 000 ha /an [11]. En Algérie, elle a été évaluée à 0,43 /100 000 ha / an en 2009 et 0,53 /100000 ha /an en 2014. La prévalence de la LMC en Algérie a doublé entre 2004 et 2009. En effet, la prévalence absolue passe de 472 cas en 2004 à 806 cas en 2009 avec une prévalence relative qui passe de 1,8 cas /100 000 ha / an à 2,3 cas/100000/an [12-13]. En 2014 la prévalence était de 1003 cas.

1.2 Age

La LMC est une affection de l'adulte jeune, mais elle peut se voir à tout âge y compris chez l'enfant. L'âge médian au moment du diagnostic se situe entre 30 ans et 50 ans selon les séries publiées [11]. En Algérie, l'âge moyen au diagnostic est de 44 ans avec un pic de fréquence entre 36 et 45ans [12-13].

1.3 Sexe

On note une prédominance masculine, le ratio hommes / femmes étant estimé entre 1,3 et 1,8 dans les séries de la littérature [14]. En Algérie le sex ratio est de 1,2.

2. Etiologie

Dans la grande majorité des cas, on ne retrouve aucune donnée étiologique. La cause et le mécanisme de survenue de la t (9 ; 22) (q34 ; q11) sont inconnus, de même que le délai entre l'apparition de la translocation dans la cellule souche hématopoïétiques (CSH) et le développement de la LMC.

L'exposition à des radiations ionisantes et au benzène pourrait jouer un rôle favorisant [15]. Cette hypothèse, suggérée par l'augmentation de l'incidence de la LMC chez les survivants de la bombe atomique d'Hiroshima est confortée in vitro par l'augmentation du réarrangement BCR-ABL après irradiation de lignées cellulaires initialement BCR-ABL négatives [16]. Il existe quelques cas de LMC familiale, mais aucun facteur de prédisposition génétique n'a pu être identifié.

IV. Physiopathologie

La caractérisation des anomalies cytogénétiques puis moléculaires a permis de comprendre les mécanismes physiopathologiques de la LMC et a participé à la compréhension de l'hématopoïèse normale et leucémique.

Le chromosome Philadelphie(Ph1) est une anomalie chromosomique acquise retrouvée dans 95% des cas (figure 1). Le Ph1 correspond à une translocation réciproque et équilibrée entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 : $t(9;22)(q34;q11)$ qui se traduit au caryotype par un chromosome 22 plus court et un chromosome 9 plus long (figure 2).

La conséquence est une fusion de deux gènes : le gène ABL localisé en 9q34 et le gène BCR localisé en 22q11 qui génère un gène hybride BCR-ABL codant pour une protéine chimérique douée d'une activité tyrosine kinase dérégulée qui joue un rôle majeur dans le développement de la maladie. Ces événements se déroulent au sein de la cellule souche hématopoïétique et la translocation est présente dans l'ensemble des cellules myéloïdes (granuleux, monocytes, érythroblastes, mégacaryocytes) et lymphoïdes B.

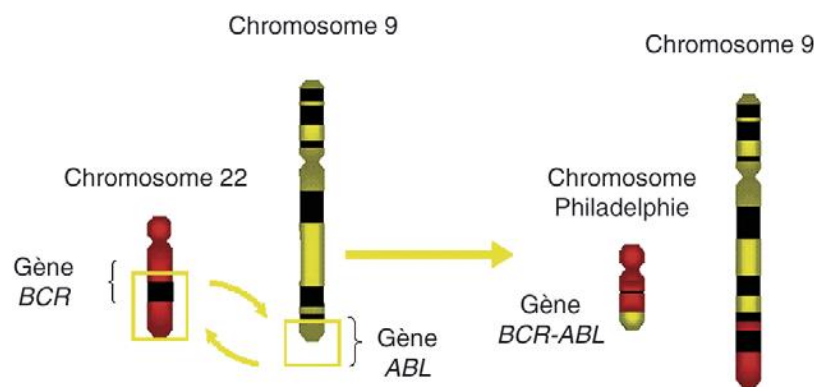


Figure 1: Chromosome Philadelphie. La translocation réciproque $t(9;22)$ entraîne la formation d'un chromosome 22 de taille plus petite appelé : Chromosome Philadelphie ceci conduit à la formation d'un gène de fusion spécifique BCR-ABL.

T. Leguay, F.-X. Mahon EMC-Hématologie 2 (2005) 187–205

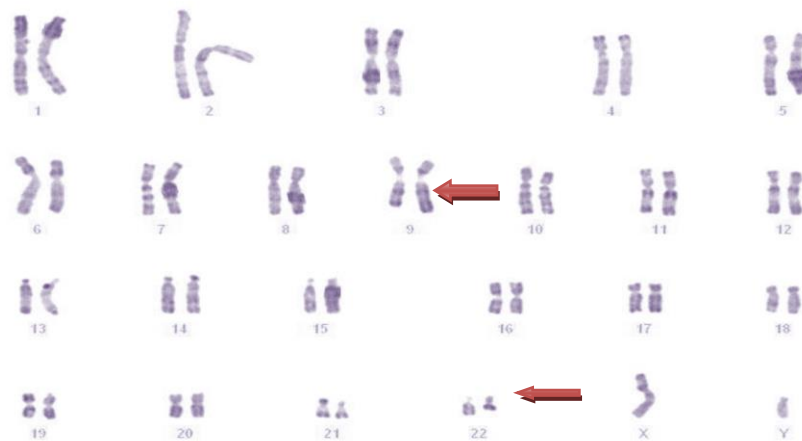


Figure 2 : Translocation (9,22) au caryotype

Rea D, Cayuela JM. EMC-Hématologie, 9(4):1-12, 2014

1. Gènes impliqués dans la LMC et partenaires protéiques.

1.1 Gène ABL et sa protéine.

L'oncogène ABL a été identifié par ABELSON dans le génome du rétrovirus leucémogène murin [5]. Chez l'Homme, le gène ABL est localisé au niveau du chromosome 9 en position 9 q34. Son extrémité 5' étant orientée vers le centromère.

Il s'étend sur 230 Kb et possède 11 exons : 2 exons 5' alternatifs 1a et 1b (le plus centromérique) séparés par un très long intron d'au moins 200 Kb, où se disperse la majeure partie des points de cassure observés dans la LMC et 9 exons communs numérotés de 2 à 10 [17] (Figure 3).

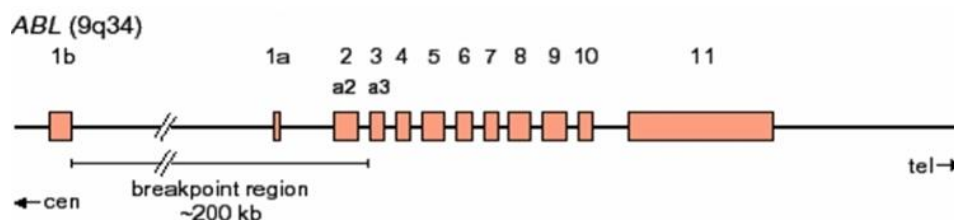


Figure 3 : Représentation schématique du gène ABL

T.Leguay, F.-X. Mahon EMC-Hématologie 2 (2005) 187–205

Le gène ABL code pour une protéine appartenant à la famille des tyrosines Kinases de 145 KDa, sans fonction de récepteur. Elle existe sous 2 formes isomériques, une de 1130 Aa et l'autre de 1149 Aa, résultant d'un épissage alternatif du 1^{er} exon et qui ne diffère que par leur extrémité N-terminale. Seule la protéine de 1149 Aa (possédant la séquence Ib) peut s'amarrer à la membrane cytoplasmique via un acide myristique.

Elle est exprimée de façon ubiquitaire. Elle est localisée dans le noyau et le cytoplasme et peut faire la navette entre le cytoplasme et le noyau.

Comme la plupart des protéines qui transmettent le signal intracellulaire, la protéine ABL possède des domaines d'homologie SH (SRC Homology) semblables à ceux de l'oncogène SRC [18].

Ces domaines situés dans la moitié N-terminale de la protéine ABL sont :

- Le domaine SH 3 (60 Aa) qui se fixe à des séquences riches en proline. C'est un régulateur négatif de la fonction tyrosine kinase.
- Le domaine SH 2 (100 Aa) qui se fixe à des séquences contenant un résidu tyrosine phosphorylée. C'est un régulateur positif de la fonction tyrosine kinase.
- Le domaine SH 1 qui porte la fonction tyrosine kinase de la protéine ABL. Il représente le domaine catalytique où se fixe l'ATP. Ce domaine est particulièrement impliqué dans le pouvoir transformant de BCR-ABL [19].

La protéine ABL comporte 2 parties : (Figure 4)

- Une zone NH 2 terminale en partie similaire à SRC participant à la machinerie cellulaire de transmission du signal.
- Une zone C-terminale de liaison (Binding) au cytosquelette ou à l'ADN.

La protéine ABL est dotée d'une dualité structurale et fonctionnelle avec des domaines de régulation qui lui permettent de jouer un rôle à la fois dans le noyau et dans le cytoplasme de la cellule et de transiter entre les deux compartiments.

Son action dépend de sa localisation nucléaire ou cytoplasmique [20].

– Dans le compartiment nucléaire, Abl joue un rôle de régulateur négatif du cycle cellulaire. Elle est essentiellement proapoptotique, elle inhibe la croissance cellulaire par une interaction directe avec la protéine du rétinoblastome.

– Dans le cytoplasme, elle a une action positive sur la croissance cellulaire.

Elle est impliquée dans la transduction du signal pour la croissance et la différenciation cellulaire [21-22].

Au total, la protéine ABL est impliquée dans la régulation du cycle cellulaire, la réponse au stress génotoxique et la transmission de l'information passant par les intégrines.

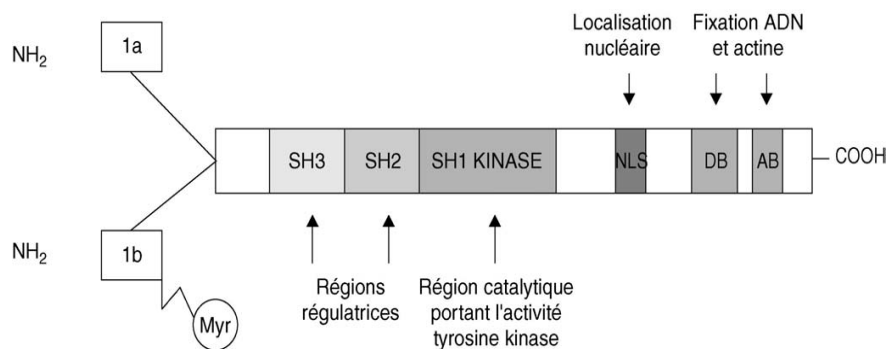


Figure 4 : Représentation schématique de la protéine ABL.

T.Leguay, F.-X. Mahon EMC-Hématologie 2 (2005) 187–205

1.2 Gène BCR et sa protéine

Le gène BCR localisé sur le bras long du chromosome 22 au niveau de la bande q 11 s'étend sur une région de 134 Kb et possède 25 exons dont 2 exons alternatifs e1' et e2' [23].

Il a été découvert en clonant la région appelée *major-Breakpoint cluster region* (M-BCR) où a lieu la majorité des points de cassure dans la LMC. Cette région est située dans la partie centrale du gène BCR qui s'étend sur plus de 130 Kb et possède 25 exons ; les exons de b1 à b4 de M-BCR, correspondent aux exons 12 à 15 de BCR. (Figure 5)

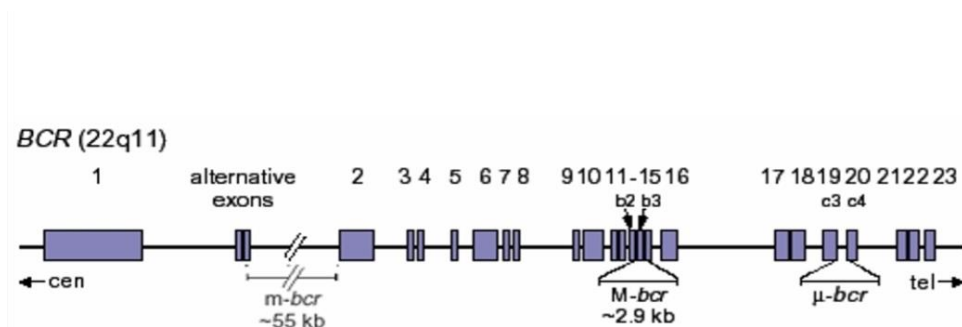


Figure 5 : Représentation schématique du gène BCR.

T.Lequay, F.-X. Mahon EMC-Hématologie 2 (2005) 187–205

Le gène BCR permet la transcription de deux types d'ARN messagers dont les poids moléculaires sont respectivement de 4.5 et 6.7 Kb et qui codent pour une protéine de 160 KDa et 1270 Aa d'expression ubiquitaire. Cette protéine de localisation cytoplasmique, lorsque la cellule n'est pas en cycle, est exprimée de manière péri chromosomique lors de la

mitose, ce qui suggère qu'elle joue un rôle dans le cycle cellulaire [24].

La protéine BCR est également une protéine de signalisation qui contient de multiples domaines de régulation (Figure 6).

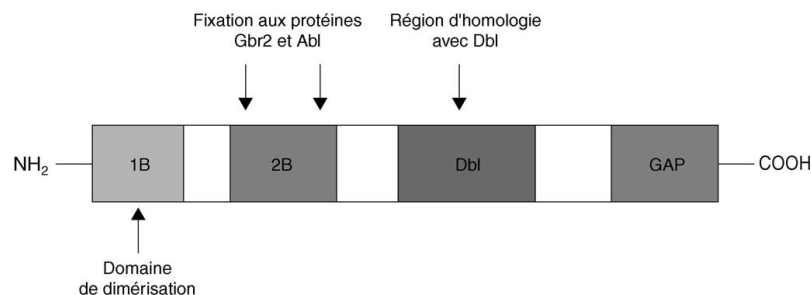


Figure 6 : Représentation schématique de la protéine Bcr

T. Leguay, F.-X. Mahon EMC-Hématologie 2 (2005) 187–205

Dans sa région N-terminale, BCR possède :

- Un domaine d'oligomérisation DD (*Dimerization Domain*) constitué par les 63 premiers Aa. Ce domaine permet la dimérisation voire la tetramérisation de la protéine de fusion BCR-ABL et constitue de ce fait un domaine indispensable à l'activation d'ABL dans la protéine hybride.
- Un domaine sérine-thréonine kinase : les seuls substrats identifiés sont Bap-1(*BCR associated protéine -1*), un membre de la famille de la protéine 14-3-3 et probablement la protéine BCR elle-même.
- La région centrale de BCR qui présente des homologies avec la protéine DBL, contient des séquences DBL-like et homologues à la plextrine qui stimule l'échange GTP-GDP par les Rho-GEF (Guanine nucleotide Exchange Factor).

Dans la région C –terminale, les séquences sont homologues aux domaines catalytiques des protéines GAP (*GTPases Activating Protein*) de la famille des petites protéines G (*guanine nucléotide Binding*). Elles agissent sur RAC, une GTPase de la famille RAS qui régule la polymérisation de l'actine et l'activité NADPH oxydase des phagocytes. Ces séquences ne sont pas présentes dans la protéine de fusion BCR-ABL.

Les fonctions biologiques normales de BCR sont encore mal connues. La protéine BCR peut être phosphorylée sur plusieurs tyrosines notamment la tyrosine 177(y177) qui lie Grb2 (*Growth factor Receptor Bound 2*), une importante protéine adaptatrice impliquée dans l'activation de la voie RAS [25]. Il est à noter que la phosphorylation des tyrosines de BCR par la protéine BCR-ABL conduit à l'inhibition de ses fonctions serine/thréonine kinase.

Au total, il semble que BCR soit impliquée dans la transduction de signaux, mais son rôle physiologique reste à préciser.

1.3 Le réarrangement BCR-ABL (phénotype moléculaire de la LMC) :

Le réarrangement BCR-ABL est la conséquence moléculaire d'une translocation réciproque entre le chromosome 9 et le chromosome 22 : t (9 ; 22) (q34 ; q11) qui met en jeu le gène BCR sur le chromosome 22 et le gène ABL sur le chromosome 9 [26].

Elle aboutit à la formation d'un gène de fusion : le gène BCR-ABL sur le chromosome 22 q- qui correspond au chromosome Philadelphie.

Ce gène est fonctionnel et mis sous le contrôle des éléments régulateurs du gène BCR.

La fusion de BCR avec ABL augmente l'activité tyrosine kinase de ABL de façon constitutive.

Le gène de fusion est transcrit en ARNm, qui lui, est traduit en protéine douée d'une fonction enzymatique très importante d'activité tyrosine kinase qui perturbe la cellule dans laquelle elle se trouve [27].

Le gène *BCR-ABL* est issu de l'addition du segment 5' du gène BCR et du segment 3' du gène ABL1. Il est transcrit en ARNm chimérique *BCR-ABL*. En fonction du point de cassure sur le gène BCR, différentes ARN messagers chimériques et donc différentes protéines de fusion *BCR-ABL* vont être traduites (Figure 7).

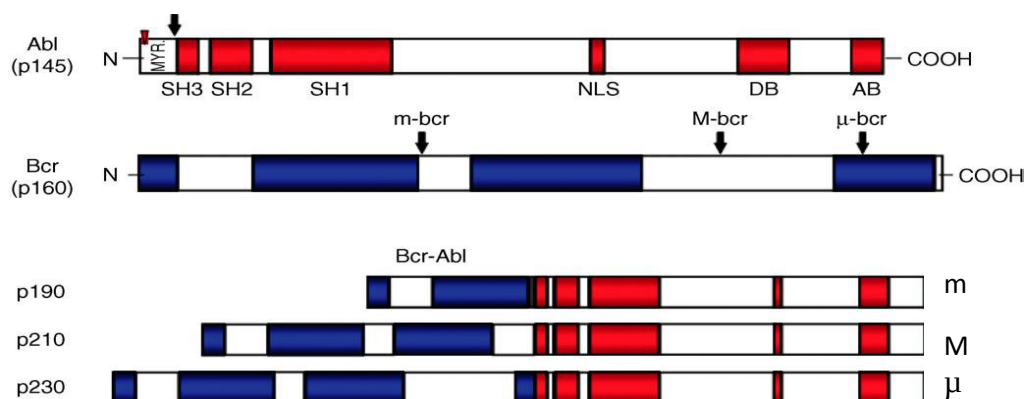


Figure7 : Variants protéiques Bcr-Abl en fonction des points de cassure. Les différents points de cassure dans le gène BCR conduisent à la synthèse de trois variants protéiques différents

T. Leguay, F.-X. Mahon EMC-Hématologie 2 (2005) 187–205

Les réarrangements les plus fréquemment retrouvés au cours de la LMC sont les produits de fusion du gène ABL rompu entre les exons 1 et 2 et du gène BCR rompu dans une région où les points de cassures sont variables, appelée M-BCR (Major BCR). Cette région qui correspond

aux exons de 12 à 16 du gène BCR est subdivisée en cinq bandes de b1 à b5 qui correspondent aux 5 exons impliqués (exon 12=b1, exon 13=b2..., exon16=b5).

La coupure au niveau de cette région se produit préférentiellement entre les exons b2 et b3 où entre b3 et b4. De ce fait, dans la LMC le point de cassure se situe classiquement dans la région M-BCR et on peut observer deux types d'ARN messagers *BCR-ABL1* :

le type e13a2 (b2a2) et le type e14a2 (b3a2) en fonction de l'extrémité 3' de BCR qui vient s'accoler avec l'exon 2 de ABL. Ces deux ARNm sont traduits en une protéine de fusion identique de 210 kDa : la P210 BCR-ABL1. Cependant, la protéine codée par le variant b3a2 est plus fréquente (60 % des LMC) et comprend 25 acides aminés de plus que celle du variant b2a2 (30 % des cas).

Dans 5 à 10 % des cas de LMC, on retrouve un double transcrit b2a2 et b3a2.

Deux études portant sur 362 et 219 patients atteints de leucémie myéloïde chronique à différentes phases de la maladie ont tenté de corréler le point de cassure ou le type de transcrit avec des paramètres cliniques sur l'évolution de la leucémie myéloïde chronique.

Aucune corrélation n'a été retrouvée entre les types de points de cassure dans M-BCR, la durée de la phase chronique ou la survie. De même, aucune corrélation n'a été mise en évidence entre le type de transcrit exprimé, le stade de la maladie, la survie ou la réponse cytogénétique au traitement par interféron α .

Il existe d'autres variants moléculaires de la translocation t (9 ; 22) responsables dans la majorité des cas de phénotypes leucémiques différents.

Lorsque le point de cassure se situe dans la zone m-BCR, l'ARNm BCR-ABL1 (e1a2) code pour une protéine chimérique de 190 kDa dont l'activité tyrosine kinase serait plus intense que celle de la protéine de 210 kDa. Ce variant moléculaire est majoritairement présent dans la leucémie aigue lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph1).

Il existe aussi un autre variant qui comporte un gène BCR interrompu dans la région μ BCR (micro-BCR). Dans ce variant, la zone de cassure a lieu dans l'intron 19 de BCR, l'ARNm obtenu (e19a2) permet la synthèse d'une protéine chimérique de 230 kDa. Cette dernière forme moléculaire correspondrait à la leucémie myéloïde chronique à neutrophiles associée ou non à une thrombocytose [28].

Dans moins de 5 % des cas, les points de cassure surviennent dans des régions alternatives donnant naissance à des gènes de fusion et à des transcrits atypiques.

2. La protéine de fusion P210 BCR-ABL1.

La protéine de fusion P210 BCR-ABL1 est composée d'acides aminés de BCR du côté N terminal et d'acides aminés d'ABL du côté C- terminal. Elle comporte des domaines homologues avec les protéines de la famille Src.

Dans la partie BCR, on retrouve :

- Un domaine d'oligomérisation
- Une tyrosine en position 177 qui engage BCR-ABL dans la voie de signalisation RAS- MAPK grâce à la protéine Grb2 [29].
- Le domaine sérine-thréonine 2 kinase qui sert de site de liaison aux motifs SH2 d'ABL.

Les séquences de BCR vont ainsi permettre d'activer les deux fonctions principales de la protéine ABL : l'activité tyrosine kinase (auto activation par transphosphorylation) et sa propriété de liaison à l'actine.

Dans la partie ABL qui comporte un domaine d'homologie avec les protéines Src (SH), on retrouve :

- Les domaines régulateurs SH2 et SH3.
- Le domaine tyrosine kinase ou SH1, particulièrement impliqué dans le pouvoir transformant de BCR-ABL.
- Les séquences de localisation nucléaires (NLS) des sites de liaison à l'ADN et à l'actine.
- Les séquences d'exportation nucléaire (NES).

La perte de la partie N-terminale d'ABL supprime son auto-inhibition. La protéine tyrosine kinase ABL physiologique est autorégulée de manière physique par modification conformationnelle. Sa fusion avec BCR modifie cette auto-inhibition et l'active en permanence. En effet, dans la protéine BCR-ABL, le domaine d'oligomérisation de BCR (partie N – terminale) conduit à la dimérisation voir tetramérisation de la protéine BCR-ABL, et la proximité des domaines TK va entraîner des phénomènes d'autophosphorylation sur un résidu particulier : la tyr 1294. Il en résulte une rupture de liaison SH3-proline et par conséquent une levée de l'auto-inhibition de l'activité TK. La protéine devient ainsi activée et dérégulée. Les séquences issues de BCR jouent un rôle majeur dans l'activation dérégulée de

l'activité kinase de BCR-ABL et sont essentielles aux propriétés oncogéniques de la protéine de fusion.

3. Leucémogénèse et voies de signalisation intracellulaires

La LMC est une maladie de la cellule souche hématopoïétique (CSH), le chromosome Ph1 conférant aux cellules leucémiques un avantage de croissance et des capacités de différenciation anormales menant à l'expansion leucémique du compartiment myéloïde.

La phosphorylation d'un nombre très important de substrats est responsable des propriétés de la cellule leucémique, ce qui la distingue d'une cellule normale. En effet, l'auto activation et la perte de la régulation de l'activité tyrosine kinase entraînent l'activation directe ou indirecte et le recrutement de voies de signalisation impliquées dans les processus de prolifération, d'apoptose, de différenciation et d'adhésion cellulaire (figure 8).

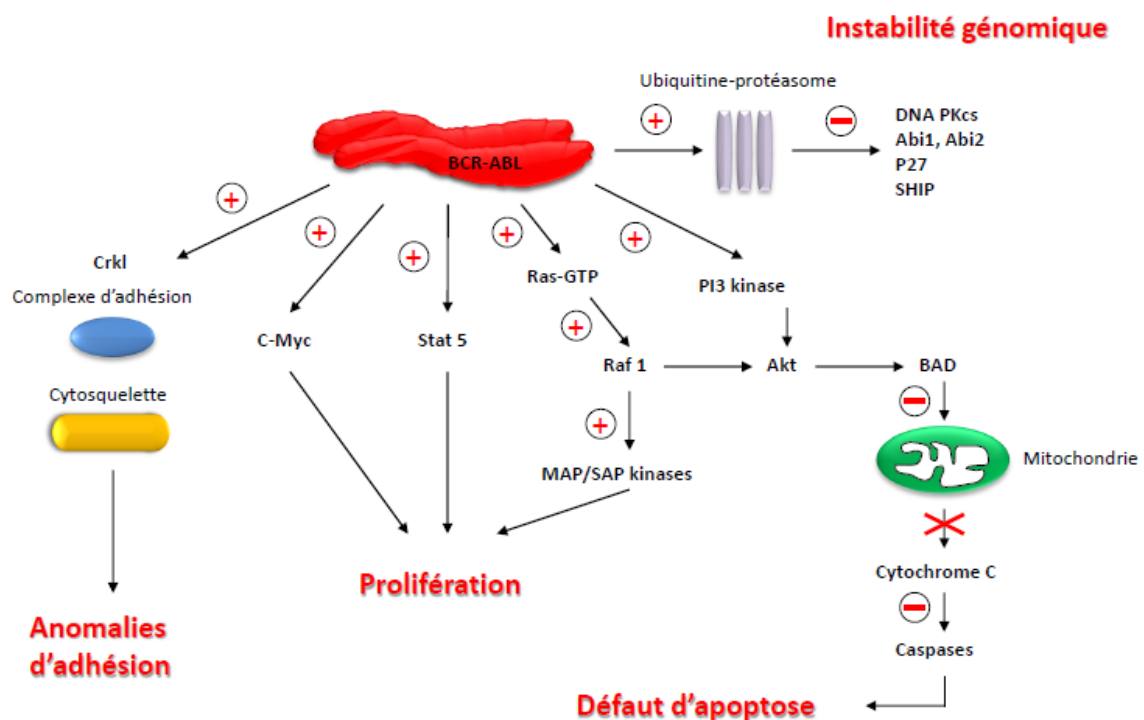


Figure 8 : Représentation schématique des voies de signalisation engagée par la protéine Bcr-Abl .Les voies de signalisation indiquées par + sont responsables de la plupart des effets phénotypiques observés : défaut d'adhésion, stimulation mitogénique, effet anti-apoptotique

3.1 Altérations de l'adhésion cellulaire induites par la protéine BCR-ABL dérégulée

Les progéniteurs hématopoïétiques BCR-ABL⁺ présentent un défaut d'adhésion aux cellules stromales et à la matrice extracellulaire par l'intermédiaire d'un variant de $\beta 1$ - integrine, d'où l'absence de transfert des signaux d'inhibition de la prolifération cellulaire via l'interaction progéniteurs / stroma médullaire [30].

Ce défaut d'adhésion pourrait résulter de la phosphorylation de protéines telles Crkl, la paxilline ou la taline et d'anomalies de signalisation dépendantes des intégrines.

3.2 Activation des voies de signalisation cellulaire et inhibition de l'apoptose

De nombreuses voies de signalisation cellulaire, plus ou moins liées entre elles sont activées en présence de la protéine BCR-ABL.

La protéine BCR-ABL bloque le relargage du cytochrome C par la mitochondrie, ce qui entraîne l'inactivation de la voie des caspases [31-32-33].

Ceci est dû en partie à la phosphorylation de la protéine proapoptotique Bad ou à l'hyper expression de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 via des voies de signalisation Ras ou P13

kinase-dépendantes [34-35]. Les protéines STAT 1 et STAT 5 interviennent dans l'inhibition de l'apoptose par phosphorylation directe via BCR-ABL. Ces molécules stimulent la transcription de gènes anti-apoptotiques comme Bcl2 et de gènes impliqués dans la progression du cycle cellulaire comme le proto-oncogène c-Myc.

Par ailleurs, BCR-ABL induit la dégradation par le protéasome d'inhibiteurs physiologiques de l'activité catalytique d'ABL, telles les protéines Abi-1 et Abi-2 (Abl-interactor protéins) [36] et des protéines impliquées dans la réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN), expliquant en partie l'instabilité génétique que présentent les cellules BCR-ABL positives et la progression de la LMC.

3.3 Instabilité génétique

Dans la LMC, on détecte une instabilité génétique qui se manifeste de manière accrue lors du passage de la phase chronique vers les phases avancées (accélérée et blastique) de la maladie [37]. Cette évolution résulterait de l'instabilité génétique des cellules leucémiques BCR-ABL⁺, dépendantes ou non de BCR-ABL. En témoigne l'apparition d'anomalies cytogénétiques ou géniques additionnelles lors de la progression.

A l'échelon chromosomique, la duplication du Ph1, la trisomie 8,17, 19 ou 21, la monosomie

des chromosomes 7 ou 17, l'isochromosome i (17q) et la translocation t (3 ; 21) (q26 ; q22) sont souvent retrouvées lors de la transition vers la phase blastique [38].

A l'échelon moléculaire, les mutations les plus fréquemment mises en évidence impliquent le gène suppresseur de tumeur p53, le facteur de transcription *RUNX 1* dans les transformations myéloblastiques et le régulateur du cycle cellulaire p16^{INK4A} ainsi que le facteur de transcription *IKZF1* dans les transformations lymphoblastiques [39].

Ces anomalies génétiques combinées à des modifications épigénétiques aboutissent à l'activation d'oncogènes ou à l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs qui, en coopération avec BCR-ABL, jouent un rôle pivot dans le processus de transformation.

V. Diagnostic de la leucémie myéloïde chronique

1. Circonstances de découverte

La LMC s'installe de façon insidieuse. Dans plus de 90 % des cas, le diagnostic est fait à la phase chronique de la maladie.

Les circonstances diagnostiques de la maladie en phase chronique sont variées. Les premiers symptômes sont le plus souvent des signes peu caractéristiques : une asthénie, un amaigrissement modéré ou des sueurs nocturnes ainsi qu'une pesanteur de l'hypochondre gauche en rapport avec une rate très augmentée de volume.

Dans près de 40 % des cas, le diagnostic est déclenché par la découverte fortuite d'anomalies sur une numération formule sanguine effectuée dans le cadre d'un bilan [40].

Plus rarement, la maladie est révélée par une complication inaugurale :

- Une hémorragie (hématome, ecchymoses)
- Une thrombose veineuse
- Un priapisme
- un infarctus splénique
- Une crise de goutte

Le syndrome de leucostase est exceptionnel en phase chronique de la maladie.

2. Examen clinique

En phase chronique, l'examen clinique peut être normal. L'état général est bon, le patient signale parfois une fébricule et des sueurs inhabituelles.

La splénomégalie (SPMG) est le maître symptôme, elle se voit dans 50 % des cas, d'installation progressive. Elle est de taille variable, souvent volumineuse. Elle se mesure sur la ligne médio-claviculaire en centimètre de débord sous costal (débord splénique en centimètre). Le bord antérieur est lisse, ferme, mobile avec la respiration, indolore, sauf en cas d'infarctus. Lorsque la rate est très volumineuse, elle se traduit par une pesanteur de l'hypochondre gauche. Dans près de la moitié des cas, la rate n'est pas palpable au diagnostic [41].

Autres signes :

Une hépatomégalie (HPMG) est associée dans 10 à 40 % des cas, le plus souvent modérée.

En règle générale, on ne retrouve pas d'adénopathie ni de syndrome hémorragique lors de la phase chronique de la maladie.

Une discrète fébricule est parfois présente.

Une pression exercée le long du sternum peut provoquer une douleur localisée à la hauteur du 5^{ème} espace intercostal, c'est le signe de Craver qui est inconstant.

3. Examens complémentaires

- **L'hémogramme** ou numération formule sanguine (NFS) avec analyse du frottis sanguin est l'examen le plus important car il permet à lui seul d'évoquer le diagnostic.

Il montre une hyperleucocytose franche avec un taux de globules blancs (GB) > 50 Giga/l atteignant souvent un taux > 100 Giga/l, constituée de polynucléaires neutrophiles (PNN) et d'une myélémie harmonieuse (supérieure à 20 %) c'est-à-dire essentiellement composée de métamyélocytes, de myélocytes et de quelques promyélocytes avec de rares blastes. Une basophilie et une éosinophilie sont fréquentes et évocatrices. L'hémoglobine (Hb) est normale ou modérément diminuée. Une thrombocytose est fréquente, parfois isolée.

L'existence d'une thrombopénie avec un nombre de plaquettes (PLQ) < 100 Giga/l en l'absence de tout traitement cytoréducteur signe une phase avancée de la maladie.

- **Le médullogramme** : L'examen du frottis médullaire montre une augmentation majeure de la cellularité en rapport avec une hyperplasie de la lignée myéloïde granuleuse dépassant 80 % des éléments. Les myélocytes, métamyélocytes et les polynucléaires neutrophiles sont les éléments dominants. Les myéloblastes et promyélocytes ne représentent que 10 % des cellules. Un excès de basophiles et d'éosinophiles peut être présent parallèle à celui observé dans le sang. Le nombre de mégacaryocytes peut être augmenté.

La NFS et le myélogramme sont indispensables pour déterminer la phase de la maladie selon l'European Leukemia Net (ELN) 2006 [42].

L'aspiration médullaire est nécessaire pour la réalisation du caryotype.

-Le caryotype : Le caryotype permet l'analyse globale du génome. Il définit les réponses cytogénétiques.

Il est réalisé sur un échantion médullaire. L'analyse doit comporter au moins 20 métaphases.

Le chromosome Ph1 est mis en évidence dans 95 % des cas, soit isolément soit au sein de translocations variantes ou associé à des anomalies chromosomiques additionnelles (ACA) (Figure 9) [43]. Ces anomalies sont des signes d'évolution de la maladie et sont de pronostic péjoratif. Elles peuvent être de nombre (ex : trisomie 8), de structure (ex : isochrome 17q) ou de nombre et de structure (ex : duplication du chromosome Ph1).

Dans 5 % des cas, le caryotype ne met pas en évidence le chromosome Ph1, mais le recours à l'utilisation de l'hybridation in situ fluorescente (FISH) démontre que le réarrangement BCR-ABL est présent.

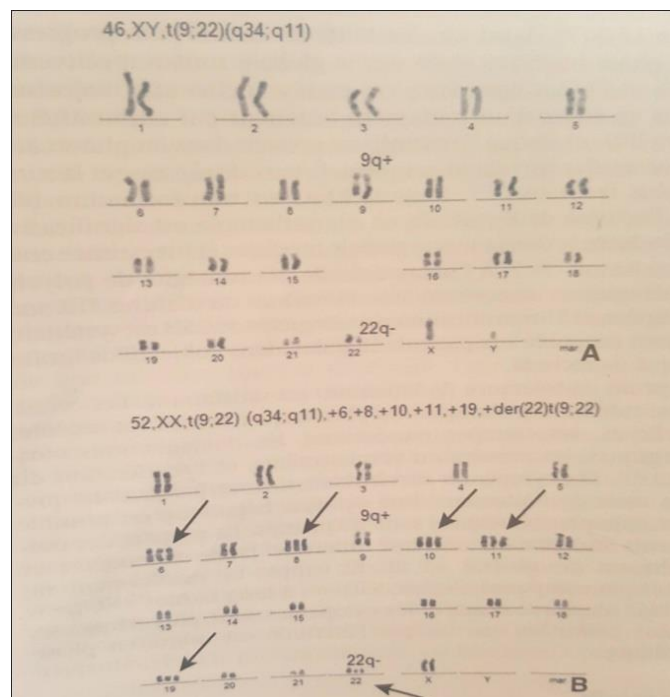


Figure 9. Caryotype médullaire de patients au diagnostic de LMC

A : présence de la t (9 ; 22) (q34 ; q11)

B : présence de la t (9 ; 22) associée à des anomalies chromosomiques

Additionnels (ACA) complexes (trisomies 6, trisomie 8, trisomie 10,

Trisomie 11, trisomie 19, duplication du Ph1).

- **La FISH** : L'examen par hybridation in situ fluorescente est une technique qui utilise des sondes spécifiques complémentaires des séquences de BCR sur le chromosome 22 et ABL sur le chromosome 9, ces sondes sont marquées par des fluorochromes (rouge et vert) couvrant une partie des gènes BCR et ABL [44-45]. A l'aide de ces sondes rouges et vertes, il est possible de visualiser directement le gène de fusion *BCR-ABL* sur les noyaux sous forme d'un signal ou spot jaune résultant de la fusion des 2 couleurs, qu'il y ait translocation visible en cytogénétique ou pas.

La FISH peut être effectuée sur noyau (FISH interphasique) ou sur métaphase (FISH métaphasique) il faut alors des mitoses comme pour le caryotype.

L'avantage de cette technique est de détecter les remaniements *BCR-ABL* sans chromosome Philadelphie et d'être plus sensible que le caryotype (translocations variantes et insertions). Elle ne permet pas, en revanche, de mettre en évidence des anomalies cytogénétiques additionnelles, sauf la duplication du Ph1. Cependant, elle peut être utile pour rechercher une délétion du chromosome 9, sans caractère pronostique particulier [46].

Cette technique n'est pas recommandée de manière systématique mais uniquement si :

- Le caryotype ne met pas en évidence de chromosome Philadelphie alors que la clinique est évocatrice de leucémie myéloïde chronique.
- il existe un chromosome Philadelphie masqué (caryotype normal et PCR pour *BCR-ABL* +)
- il n'y a pas de mitose au caryotype médullaire.

- **Amplification génique ou PCR.**

Elle permet la mise en évidence du transcrit de fusion *BCR-ABL* résultant de la translocation (9,22) dans les cellules médullaires ou plus facilement à partir de prélèvements sanguins. Cette technique fait appel à une amplification d'ARN par *reverse transcription – polymérase chain reaction* ou RT-PCR. Elle précise le point de cassure du gène BCR qui est dans la région M .BCR dans 99,5 % des cas, identifiant ainsi le type du transcrit qui est de type b3a2 ou b2a2 dans 99 % des cas.

Le typage du transcrit est indispensable pour le suivi ultérieur de la réponse moléculaire sous traitement.

Deux techniques sont utilisées :

- RT-PCR classique (qualitative).

Elle permet de détecter la présence des différents transcrits en fonction des points de cassures

permettant ainsi le diagnostic en précisant le type de transcrit. C'est une méthode très sensible puisqu'elle peut détecter une cellule parmi 10^5 à 10^6 cellules normales.

► RTQ-PCR ou RT-PCR en temps réel (quantitative)

Elle permet la quantification des différents transcrits BCR-ABL permettant le suivi de la maladie résiduelle [47-48].

-Autres examens

- Taux de LDH : peut être élevé, reflet de la masse tumorale.
- Taux d'acide urique élevé en rapport avec la destruction des GB.
- Des anomalies de l'hémostase : anomalies fonctionnelles des plaquettes, troubles de la coagulation (diminution du facteur V).
- Elévation du taux de vitamine B12 et de transcobalamine I dans le sérum qui sont corrélées au taux de leucocytes.
- Un taux des phosphatases alcalines leucocytaires (PAL) typiquement effondré. Ce signe est inconstant. Il n'est pas spécifique, il peut s'élever lors d'une infection grave, d'une grossesse, une crise de goutte ou au moment de la rémission. Ce test n'est plus utilisé.
- La biopsie de la moelle osseuse : c'est un examen inutile pour le diagnostic. Quand elle est faite, elle montre une hyperplasie du tissu myéloïde avec disparition des cellules graisseuses. La prolifération est essentiellement granuleuse, avec augmentation du nombre absolu de mégacaryocytes. La fibrose collagène est rare.

VI. Stratification pronostique

La distinction entre les trois phases (chronique, accélérée et blastique) de la LMC conditionne la prise en charge et le pronostic de la maladie.

Le diagnostic est posé en phase chronique dans la majorité des cas.

Pour les facteurs pronostiques, plusieurs scores ont été validés :

1. Score de Sokal

Sokal et al ont défini en 1984 des critères cliniques et biologiques, séparant les patients en groupes pronostics différents. Ce score dérive à partir d'une analyse multi variée de survie de 813 patients atteints de LMC en phase chronique entre 1962 et 1981 traités par chimiothérapie cytoréductrice .Il est établi selon une formule qui comprend l'âge du patient, le débord splénique

mesuré en cm au dessous du rebord costal, le taux de plaquettes, et le pourcentage de blastes périphériques. Sokal et al ont proposé 3 groupes à risque : faible risque (score de Sokal $< 0,8$), risque intermédiaire (score entre 0,8 et 1,2) et risque élevé (score de Sokal $> 1,2$) [49]. Par la suite, ce score a été légèrement modifié pour les patients de moins de 45 ans avec introduction du sexe et de l'hématocrite (Tableau I) [50].

2. Score de Hasford

Hasford et al ont proposé en 1998 un nouvel indice (indice de Hasford ou Euroscore). Ce score découle d'une analyse multi variée de survie de 981 patients atteints de LMC traités entre 1983 et 1994 par interféron alpha (INF α). Il est fondé sur un calcul intégrant six facteurs pronostiques indépendants : l'âge, la taille de la rate, le pourcentage de blastes circulants, l'éosinophilie, la basophilie, et le taux de plaquettes.

Trois groupes de risques ont été identifiés : Faible risque (score ≤ 780), risque intermédiaire (Score de 781 à 1480) et haut risque (score ≥ 1481) (Tableau II) [51].

4. Score Eutos

Il dérive de l'analyse multi variée de la réponse de 2060 patients traités par Imatinib pour LMC entre 2002 et 2006. Il tient compte de 2 paramètres : le pourcentage de basophiles et le débord splénique en centimètre, ces 2 facteurs sont fortement prédictifs de la réponse cytogénétique complète à 18 mois. Le score Eutos est calculé selon la formule :

$(7 \times \text{taux de basophiles}) + (4 \times \text{DS})$. Il sépare les patients en deux groupes de risque : si la somme de ces est > 87 , c'est un haut risque, si elle est ≤ 87 c'est un faible risque [52].

Tableau I : Critères pronostiques de Sokal

Score de Sokal :

$$\begin{aligned} *Indice = & \exp \{0,0116 (\hat{age} - 43,4) + 0,0345 (rate - \\ & 7,51) \\ & + 0,188 [(plaquettes/700) 2 - 0,563] + 0,0887 \\ & (blastest - 2,1)\} \end{aligned}$$

Age : âge en années

Rate : taille de la splénomégalie en cm du rebord costal

Plaquettes : taux de plaquettes en N 109/l

Blastes : pourcentage de blastes circulants

Score de Sokal modifié pour les sujets de moins de 45 ans :

$$\begin{aligned} *Indice = & \exp \{0,0255 (\text{rate} - 8,14) + 0,0324 \\ & (\text{blast} - 2,22) \\ & + 0,1025 [(\text{plaquettes}/700) - 0,627] - 0,0173 \\ & (\text{hématocrite} \\ & - 34,2) - 0,2682 (\text{sexe} - 1,40)\} q \end{aligned}$$

Rate : taille de la splénomégalie en cm du rebord costal

Blastes : pourcentage de blastes circulants

Plaquettes : taux de plaquettes en N 109/1

Hématocrite : hématocrite en %

Sexe : 1 pour le sexe masculin et 2 pour le sexe féminin

Tableau II : Critères pronostiques de Hasford

$$\begin{aligned} \text{Indice} = & [(0,6666 \text{ âge}) + (0,0420 \text{ rate}) + \\ & (0,0584 \text{ blastés}) \\ & + (0,0413 \text{ éosinophiles}) + (0,2039 \\ & \text{basophiles}) \\ & + (1,0956 \text{ plaquettes})] \times 1\,000 \end{aligned}$$

Age : âge en années

Rate : taille en cm sous le rebord costal

Blastes : pourcentage de blastes circulants

Éosinophiles : pourcentage d'éosinophiles. .
circulants

Basophiles : 0 si basophilie < 3 % et 1 dans les autres cas

Plaquettes : 0 si taux de plaquettes $< 1\,500\,10^9/l$ et 1 dans les autres cas

4. Score Eutos de survie à long terme (ELTS : Eutos long Term Survival)

L'évolution hétérogène de la LMC a amené à l'identification de sous-groupes pronostiques pour contribuer au choix du traitement le plus adapté à chaque patient. Une étude faite par Pfirrmann M et al, a permis d'établir un nouveau score pronostic (ELTS). L'étude est basée sur l'analyse de 2290 patients atteints de LMC en phase chronique, traités par Imatinib en première intention inclus dans six essais cliniques européens différents.

Ce travail a considéré le pronostic, en particulier la probabilité de décès lié à la LMC.

Le score ELTS tient compte de l'âge en nombre d'années, le débord splénique en cm, le taux de blastes dans le sang périphérique et le nombre de plaquettes en Giga/l.

IL est calculé selon la formule:

$$\begin{aligned}\text{Eutos score} = & 0.0025 \times (\text{âge en année} / 10)^3 \\ & + 0.0615 \times \text{Debord splénique en dessous du rebord costal} \\ & + 0.1052 \times \text{blastés dans le sang périphérique} \\ & + 0.4104 \times (\text{nombre de paquettes} / 1000)^{-0.5}\end{aligned}$$

Trois groupes pronostiques ont été stratifiés :

Un groupe à faible risque défini par une valeur du score ELTS ≤ 1.5680

Un groupe à risque intermédiaire défini par une valeur > 1.5680 mais ≤ 2.2185

Un groupe à haut risque défini par une valeur > 2.2185

Dans cette étude, la survie globale (SG) à 8 ans est de 89 %. Parmi les 208 patients décédés, 44 % sont liés à la LMC. Les groupes à faible risque, risque intermédiaire et haut risque selon ELTS avaient respectivement 1349, 596 et 260 patients et la probabilité d'incidence cumulée de décès lié à la LMC était respectivement de 2%, 6 % et 11 % [53-54].

Le nouveau score ELTS a une meilleure prédiction de la probabilité de décès par LMC et de la SG comparé au score de Sokal, Euroscore et score Eutos.

VII. Evolution – complications

1. Evolution

L'évolution naturelle de la LMC en l'absence de traitement se fait en 3 à 5ans vers une leucémie aigue rapidement mortelle. Cette évolution se fait généralement en trois phases : chronique (PC), accélérée (PA) et acutisée ou phase blastique (PB) avec apparition d'anomalies chromosomiques additionnelles lors de la phase de transformation aigue (Tableau III) [55].

La phase accélérée correspond à la transition entre la phase chronique et la phase blastique. Elle se traduit cliniquement par une majoration brutale de la splénomégalie, le développement d'une myélofibrose ou d'une résistance au traitement.

Sa durée est de 12 à 18 mois en moyenne. Elle peut cependant être quasi inexistante, la phase blastique étant alors « explosive » (environ 20 % des cas).

La phase d'acutisation ou crise blastique survient dans un délai moyen de 4 ans d'évolution. Elle se définit par la présence de plus de 20 % de blastes médullaires selon l'OMS, ou plus de 30 % de blastes et promyélocytes sanguins ou médullaires selon l'ELN. Elle s'accompagne en général d'une majoration des signes cliniques d'accélération (altération de l'état général, splénomégalie, anémie, thrombopénie, fibrose médullaire) et parfois d'une symptomatologie propre : Fièvre, hépatomégalie, adénopathies, douleurs osseuses et de signes d'insuffisance médullaire. Des localisations blastiques extramédullaires peuvent également se voir, notamment une atteinte méningée ou des chloromes des tissus mous.

Deux tiers des acutisations sont de phénotype myéloblastique et un tiers de phénotype lymphoblastique.

L'acutisation est caractérisée sur le plan génétique par des anomalies chromosomiques additionnelles, dont les plus fréquentes sont le double Ph1 et la trisomie 8.

Après acutisation, la rémission complète (RC) est très difficile à obtenir malgré une chimiothérapie lourde et adaptée au type cytologique. Le taux de RC est de 20 à 30 % dans les transformations myéloïdes et de 60 à 80 % dans les transformations lymphoïdes.

–L'avènement des thérapeutiques ciblées : Inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) notamment l'Imatinib a complètement bouleversé cette évolution, avec des taux de survie nettement améliorés.

Tableau III : Critères pour la définition de la PA et de la PB, recommandés par l'ELN 2013 et par l'organisation Mondiale de la santé (OMS)

Phase accélérée	Définition
Critères ELN	Blastes dans le sang ou la moelle osseuse 15-29% ou blastes plus promyélocytes dans le sang ou la moelle osseuse > 30 % avec blastes < 30 % Basophiles dans le sang $\geq 20\%$ Thrombocytopénie persistante ($< 100 \times 10^3/l$) non liée au traitement Anomalies chromosomiques clonales dans les cellules Ph+ (ACC/Ph+), autres anomalies chromosomiques * sous traitement
Critères OMS	Blastes dans le sang ou la moelle osseuse 10-19% Basophiles dans le sang > 20 % Thrombocytopénie persistante ($< 100 \times 10^3/l$) non liée au traitement ACC/Ph+ sous traitement Thrombocytose ($> 1000 \times 10^3/l$) ne répondant pas au traitement. Splénomégalie et augmentation de la numération Leucocytaire ne répondant pas au traitement
Phase blastique	
Critères ELN	Blastes dans le sang ou la moelle osseuse > 30 % Prolifération blastique extramédullaires, sauf dans la rate
Critères OMS	Blastes dans le sang ou la moelle osseuse $\geq 20\%$ Prolifération blastique extramédullaires, sauf dans la rate Larges foyers ou groupe de blastes dans la Biopsie de moelle osseuse

Baccarani M et al *Blood* 2013 ; 122(6): 872-88

2. Complications

- ✓ **Hémorragies** : Durant la phase chronique, des ecchymoses, des épistaxis et des hémorragies lors d'interventions chirurgicales ou dentaires peuvent se voir. Elles sont dues à des anomalies de l'hémostase liées à une thrombopathie même dans les cas avec thrombocytose.

Au moment de la transformation aigue, les hémorragies sont dues à la thrombopénie. Elles peuvent concerner les viscères, les organes des sens ou le système nerveux central.

- ✓ **Infarctus splénique** : Il se manifeste par des douleurs vives de l'hypochondre gauche avec irradiation vers l'épaule et fièvre.
- ✓ **Thromboses** : Le priapisme est une complication qui peut révéler la maladie ou une rechute myélocytaire. Il est très douloureux et dure quelque jour malgré les traitements mis en œuvre. Les thromboses veineuses classiques sont rares.
- ✓ **Crise de goutte et précipitations uratiques dans les voies urinaires** : Elles sont rares et risquent d'être provoquées par la thérapeutique, d'où la nécessité de précautions à prendre systématiquement en début de traitement pour les prévenir.

VIII. Formes cliniques particulières de LMC

1. LMC sans chromosome Philadelphie

Elles sont rares, elles représentent 5 à 10 % des LMC. Dans ces formes, Le Ph1 n'est pas retrouvé au caryotype conventionnel, mais cette absence du Ph1 peut n'être qu'apparente. En effet il existe des formes à fort mosaïcisme avec un nombre relativement faible de cellules Ph1+, il faut alors examiner un nombre suffisant de mitoses pour le trouver.

La FISH, ainsi que Les techniques de biologie moléculaire permettent de résoudre de tels problèmes.

Le réarrangement BCR-ABL est donc retrouvé par biologie moléculaire (RT PCR).

Les caractéristiques cliniques, pronostiques ainsi que la réponse au traitement sont les mêmes que celles de la LMC Ph+ [56-57].

2. LMC atypique

Par ailleurs il existe des formes réellement Ph1 négatif, Bcr-Abl négatif appelées LMC atypiques (LMC a) ; Il s'agit d'une hémopathie rare qui appartient aux syndromes mixtes myélodysplasique -myéloprolifératifs. Parfois difficilement classable. Sa fréquence est de 1 à 2 cas pour 100 cas de LMC Ph1 +. Le tableau clinique et biologique est semblable à celui d'une LMC typique, avec un taux de plaquette souvent < à 150 G/L.

Elle est principalement retrouvée chez des sujets âgés de plus de 65 ans.

Selon la classification 2008 de l'OMS, le diagnostic est établi sur la base de 8 critères [58-59] :

- Une hyperleucocytose circulante et persistante à plus de 13 G/L, constituée d'une polynucléose neutrophile présentant une dysgranulopoïèse prédominante et associant différentes anomalies (dégranulation, hyposegmentation).

- L'absence de Ph1 ou de transcrit BCR-ABL identifié par FISH.
- L'absence de réarrangements activateurs des gènes PDGFRA ou PDGFRB.
- Une myélocytose d'au moins 10 % des leucocytes, constituée de promyélocytes, de myélocytes et de métamyélocytes.
- Une basophilie < 2 %
- Une monocytose < 1G/l
- Au myélogramme, une hypercellularité avec hyperplasie granuleuse et dysgranulopoïèse.
- Un taux de blastes < 20 % dans le sang et dans la moelle.

Des anomalies chromosomiques divers ont pu être observées dans la LMC a et l'anomalie la plus fréquemment rencontrée est la trisomie 8 (17.5% des cas). Des mutations du gène *CSF3R* sont retrouvées dans la LMCa et les leucémies à PNN dans 25 à 50 % des cas. D'autres mutations de *SETBP1* ou de *JAK 2* ont été décrites [60-61].

Son pronostic est plus mauvais qu'une LMC Ph1 +. Les facteurs de mauvais pronostic sont, l'âge > 65 ans, le sexe féminin et l'hyperleucocytose supérieure à 50 G/L.

3. LMC à polynucléaires neutrophiles :

Elles sont plus observées chez le sujet âgé. Le tableau clinique est dominé par une volumineuse splénomégalie. L'hyperleucocytose est importante faite presque exclusivement de polynucléaire neutrophiles et dans la moelle, une hyperplasie cellulaire considérable avec un pourcentage élevé de cellules granuleuses mûres.

Sur le plan moléculaire, Le point de cassure sur le gène BCR se fait au niveau des exons 19 et 20 conduisant à un ARN messager de type e19a2.

4. Formes avec Hyperplaquettose :

Certaines formes avec thrombocytose isolée s'avèrent comporter un chromosome Ph1 au diagnostic et leur évolution est généralement proche de la LMC Ph1 + typique.

5. Formes à éosinophiles et formes à basophiles :

Ce sont des LMC Ph1+ ou la composante éosinophile et /ou basophile est plus importante.

Le taux de basophiles dans le sang $\geq 20\%$ est un critère de passage à une phase d'accélération de la LMC.

Ces cas sont en général de mauvais pronostic. Ils sont à différencier des leucémies à éosinophiles Ph1 négatifs.

6. Formes d'emblée acutisées :

Elles sont de mauvais pronostic. Le tableau hématologique initial est celui d'une leucémie aigue. Il s'agit d'une LMC vue d'emblée à la phase de transformation aigue, avec une importante splénomégalie, un taux élevé de myélémie, de basophiles et des plaquettes. Le caryotype médullaire montre 100 % de cellules Ph1 + avec une fréquence des anomalies chromosomiques additionnelles. Dans ces circonstances, on trouve le plus souvent le remaniement BCR-ABL habituel de la LMC. Ces formes sont à différencier des leucémies aigues de novo Philadelphie positives. Ces dernières sont le plus souvent de type lymphoblastiques, presque toujours B. L'étude chromosomique montre que les translocations variantes sont plus fréquentes que dans la LMC.

IX. Diagnostic différentiel

Ce sont surtout les formes débutantes, les autres syndromes myéloprolifératifs et les formes atypiques de LMC qui peuvent poser un problème diagnostique.

- ✓ **1. Hyperleucocytoses réactionnelles ou réactions leucémoides :** Elles se voient dans les infections aigues sévères ou infections chroniques, au cours de la tuberculose des organes hématopoïétiques, les syndromes inflammatoires, les syndromes paranéoplasiques, lors d'une corticothérapie et à la phase de régénération médullaire après aplasie. L'hyperleucocytose est modérée avec un taux de GB qui est souvent inférieur à 50 Giga/l, la myélémie est modeste, avec un taux faible de promyélocytes. Les basophiles et les blastes sont absents.
On ne retrouve pas de réarrangement BCR-ABL, ce qui permet d'exclure une LMC.

- ✓ **2. Les autres syndromes myéloprolifératifs Ph1 négatifs :**

2.1. La Thrombocytémie essentielle : L'hyperplaquettose importante est isolée ou prédominante et l'hyperleucocytose est modérée. La recherche du transcrit BCR-ABL doit être systématique dans l'enquête étiologique d'une Hyperplaquettose non réactionnelle.

2.2. La polyglobulie ou maladie de Vaquez : l'hyperleucocytose, la myélémie et la basophilie sont en règle générale modérées et le chromosome Philadelphie est par définition absent.

2.3. Myélofibrose primitive ou splénomégalie myéloïde : La splénomégalie est souvent volumineuse et l'hyperleucocytose, la myélémie et la basophilie sont modérées. Il existe une érythromyélie très caractéristique et des anomalies des globules rouges (GR) et des plaquettes.

L'étude anatomo-pathologique de la biopsie médullaire montre une fibrose plus ou moins importante.

Le réarrangement BCR-ABL est absent.

2.4. Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC):

La LMMC est difficile à diagnostiquer. Il s'agit d'une entité frontière entre les syndromes myéloprolifératifs et les syndromes myélodysplasiques.

Le diagnostic repose sur l'existence d'une monocytose sanguine prédominante ≥ 1 G/L avec dysgranulopoïèse et dysérythropoïèse. L'analyse cytogénétique et moléculaire montre l'absence du transcrit BCR-ABL, mais d'autres anomalies chromosomiques peuvent exister. Les LMMC du sujet âgé sont plutôt classées parmi les myelodysplasies.

X. Traitement

1. Historique du traitement

La LMC a longtemps été une pathologie sans traitement curatif. La chimiothérapie n'étant qu'une visée symptomatique.

L'arsenic a été le premier traitement introduit au XIX^{ème} siècle, suivi de la radiothérapie, des moutardes azotées et la splénectomie dans certains cas.

En 1953, le Busulfan a permis d'obtenir les premières rémissions hématologiques (RH).

Dans les années 1970, introduction de l'Hydroxyurée (Hydrea) qui a permis des RH plus rapides avec une toxicité médullaire moindre.

Au début des années 1980, l'introduction de l'interféron alpha (INF α) dans l'arsenal thérapeutique a permis des RH avec les premières rémissions cytogénétiques (RCyG), avec une amélioration de la survie globale à 5 ans comparés à la chimiothérapie par voie orale (57 % versus 42 %) et une survie moyenne de 60-65 mois [62-63].

Dans les années 1980, la première révolution thérapeutique a été la greffe de moelle osseuse allogénique (GMO), développée parallèlement à l'INF α chez des patients de moins de 50 ans avec les premiers patients guéris, au prix d'une toxicité importante [64-65].

Le début des années 2000 a été marqué par une seconde révolution thérapeutique. C'est l'avènement de la première thérapie ciblée, avec l'arrivée du premier inhibiteur de tyrosine kinase : l'Imatinib mesylate.

L'Imatinib a été validé en mai 2001 pour le traitement des LMC en phase chronique.

A partir de 2005, une nouvelle génération d'inhibiteurs de tyrosine kinase (dits de deuxième génération : ITK 2), a présenté une nouvelle alternative thérapeutique pour des patients Intolérants ou résistants à l'Imatinib. Ces ITK 2 peuvent pour deux d'entre eux (Dasatinib, Nilotinib) être utilisés en première ligne de traitement des LMC en phase chronique depuis fin 2010. Actuellement, la GMO allogénique n'est réservée qu'à une minorité de patients après échec ou intolérance à tous les ITKs ou dans les formes avancées de la maladie.

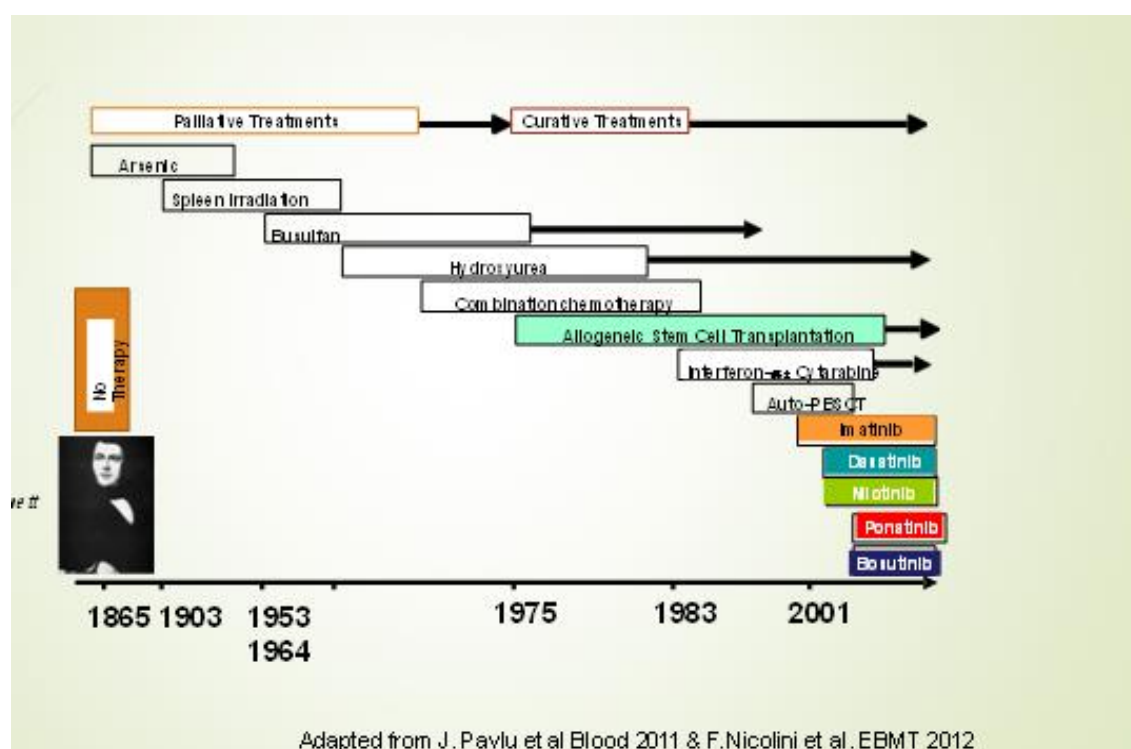


Figure 10 : Historique du traitement de la LMC

2. Traitement de la LMC avant l'ère des ITKs

Le traitement cytoréducteur par busulfan ou hydroxyurée est resté longtemps le seul traitement de la LMC jusqu'au début des années 80, où il y a eu l'introduction de l'INF α et de la greffe de moelle allogénique. Il permettait d'obtenir des rémissions hématologiques complètes (RHC), de prolonger légèrement la survie des patients, mais n'empêchait pas l'évolution vers les phases accélérées et blastiques.

2.1. Le Busulfan

C'est un agent alkylant qui a été utilisé dans le traitement de la LMC pour la première fois en 1953 [66]. Son action se fait sur les cellules souches primitives. Il se donne par voie orale à la dose initiale de 0.1 à 0.2mg/Kg/j, puis celle-ci sera adaptée en fonction du taux de GB. Son effet myelosuppresseur est intense et durable et l'évolution est imprévisible parfois mortelle [67-68].

Par ailleurs, le Busulfan présente d'autres inconvénients notamment :

- des complications pulmonaires à type de fibrose pulmonaire chez des patients traités pendant une longue période [69].
- Une pigmentation cutanée.
- Une stérilité.

Le busulfan a permis l'obtention de RHC dans 23 à 54 % des cas, mais de très rares rémissions cytogénétiques majeures ont pu être rapportées (1 à 2,5%) [70-71].

2.2 L'Hydroxyurée (Hydrea)

L'Hydrea est un antagoniste de la synthèse de l'ADN. Elle a été utilisée chez l'Homme pour la première fois dans les néoplasies en 1963 [72].

Elle agit par inhibition de la phase S du cycle cellulaire. Son action se fait au niveau des précurseurs plus matures que ceux du niveau d'action du busulfan.

C'est une drogue d'utilisation facile, son action est rapide et elle est moins toxique que le busulfan. Aussi, ce dernier fut-il rapidement abandonné lors de la découverte de l'hydroxyurée. Elle est donnée à une dose d'attaque de 30 à 50 mg/Kg/ j per os, ce qui réduit rapidement le taux de GB et la taille de la splénomégalie. Cependant, son arrêt provoque la remontée du taux de leucocytes d'où la nécessité d'un traitement d'entretien pour maintenir un taux normal.

Les effets secondaires de l'hydroxyurée sont mineurs :

- Une macrocytose sans anémie
- Une atrophie cutanée responsable d'ulcères
- Une aphtose buccale
- Une photosensibilité.

L'Hydrea permet des RHC dans 39 à 53 % des cas mais les réponses cytogénétiques sont très rares [73].

Le traitement par Hydrea n'empêche pas l'évolution vers les phases accélérées et blastiques de la maladie.

En 1993, une étude randomisée Allemande a permis de noter la supériorité de l'Hydrea par rapport au busulfan avec un allongement significatif de la médiane de survie et ces résultats ont été confirmés par une méta analyse [64-70].

Aujourd'hui, l'hydroxyurée n'est utile qu'en cas d'hyperleucocytose symptomatique ou de thrombocytose supérieure à 1000 G/L. Elle est aussi indiquée en cas d'espérance de vie limitée ou d'intolérance aux autres thérapeutiques.

2.3 L'interféron alpha (INF α)

L'INF α est une glycoprotéine produite par les macrophages et les lymphocytes non T non B. Il a été noté que l'INF leucocytaire purifié humain inhibe in vitro la croissance des cellules myéloïdes et des progéniteurs de la LMC [74].

L'INF α est une cytokine possédant une action antiproliférative sur les cellules normales et tumorales. Il « interfère » dans le système immunitaire et il pourrait intervenir dans la régulation de proto-oncogènes tel c-myc, et de protéines nucléaires et cytoplasmiques [75].

Talpaz et al en 1983 ont été les premiers à montrer l'efficacité de l'INF α leucocytaire puis recombinant dans le traitement de la LMC [76-77].

Depuis l'introduction de l'INF α dans la pharmacopée, plusieurs grands groupes coopératifs ont démontré la supériorité de l'INF α comparé à la chimiothérapie orale chez des patients en phase chronique. Cependant, le bénéfice de survie à long terme conféré par l'INF α était réservé essentiellement aux patients en phase chronique précoce, à score de Sokal ou de Hasford faible et n'obtenant qu'une réponse cytogénétique majeure, soit une minorité de patients. De plus, L'INF α était responsable d'effets toxiques notables engendrant de fréquents abandons de la thérapeutique.

Les facteurs prédictifs d'une survie prolongée par INF sont : le score pronostic faible (96 mois de survie dans ce groupe vs 56 mois dans le groupe à score de Sokal élevé dans une étude Allemande), l'obtention d'une rémission hématologique précoce et l'obtention d'une rémission cytogénétique majeure et surtout complète au cours de la première année de traitement [62-63-70-78-79].

L'INF α est administré par voie sous cutanée à la dose de 5 MU/m²/j cinq jours sur sept.

En cas d'effets secondaires gênants, la dose peut être réduite de 30 à 50 %, voire l'arrêt du traitement.

Les effets secondaires, sont représentés par un syndrome grippal, une asthénie avec syndrome dépressif, insomnie, amaigrissement, une atteinte cardiaque avec cardiomyopathie,

des troubles hépatiques (cytolyse) et une toxicité neurologique.

Actuellement, il existe une forme retard de l'INF combiné à du polyéthylène glycol (PEG) : c'est l'INF pégylé (PEG-INF). Le rythme d'administration de cette forme retard est d'une injection sous cutanée par semaine à la dose de 90 à 180 µg par injection.

Les facteurs favorisant la réponse au traitement par l'INF sont : le début précoce du traitement après le diagnostic, un score pronostique faible ou intermédiaire, une dose d'INF suffisante (5MU/m²/j), le maintien des globules blancs à moins de 3 G/L et des plaquettes à moins de 100 G/L.

Certains auteurs ont défini des facteurs prédictifs précoces de réponse (permettant d'adapter le traitement le cas échéant). Ainsi, il a été montré que l'obtention d'une RHC à 3 mois était un facteur prédictif d'une bonne réponse à l'INF-alpha [80-81].

Une étude Française conduite par Guilhot et collaborateurs a montré une supériorité de l'association Cytosine arabinoside - INF comparée à l'INF seul en matière de réponse cytogénétique (41 % versus 24 %) et en matière de survie globale à 5 ans (86% vs 79%) respectivement [82-83].

En dehors de l'allogreffe de moelle osseuse, cette association est devenue le traitement de référence avant l'ère des inhibiteurs de tyrosine kinase.

2.4 L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

C'est le seul traitement curatif. Elle permet, grâce au conditionnement (cyclophosphamide et busulfan) et à l'effet greffon versus leucémie (GVL), l'élimination des cellules leucémiques et la reconstitution d'une hématopoïèse normale. On recherche l'effet immunologique GVL car il est particulièrement marqué dans cette maladie [84-85].

La première greffe a été réalisée en 1979, d'abord chez de vrais jumeaux [86], puis à partir de frères ou sœurs HLA compatibles (greffe génoidentique) ou plus rarement le père ou la mère (greffe phénoidentique). Les résultats du groupe européen ont montré une survie sans maladie à 3 ans de 75 % pour les greffes géno-identiques en première phase chronique [87]

D'autres résultats de la greffe ont montré une survie sans rechute à 5ans de l'ordre de 50 % [88]. De nombreux échecs ont été cependant relevés du fait de la mortalité initiale liée soit à la greffe elle-même : Non prise du greffon, réaction du greffon contre l'hôte (GVHD : Graft Versus Host Disease), soit aux complications infectieuses dans les 6 premiers mois de la greffe.

En Algérie, une étude sur les résultats de greffes myeloablatives faite de juillet 1998 à mars 2003 ayant concerné 52 patients en phase chronique et accélérée, a montré une survie globale de

65 % à 6 ans et une survie sans événement de 59 % à 6 ans, avec une mortalité de 21.8 % pour les phases chroniques [89].

La greffe doit être réalisée au mieux en première phase chronique de la maladie, au cours de la première année du diagnostic chez un sujet jeune ayant dans sa fratrie un donneur HLA identique.

Le conditionnement utilisé a pour but d'une part l'éradication des cellules malignes, d'autre part il permet la prévention du rejet de greffe par une immunosuppression qui comporte plutôt une association de l'Endoxan et Busulfan [90-91] que l'irradiation corporelle totale (TBI : total body irradiation).

La prophylaxie de la GVH repose sur l'association methotrexate –ciclosporine [92-93].

De nombreuses équipes ont proposé des greffes à conditionnement atténué (non myéloablatif) notamment chez le sujet âgé dans le but de diminuer la mortalité liée à la greffe tout en conservant l'effet immunologique anti-leucémique GVL [94].

En Algérie, une étude faite sur les greffes géno-identiques après conditionnement atténué entre avril 2001 et décembre 2003 a montré sur 71 patients greffés et après un suivi médian de 39 mois, une survie globale de 58.5 %, une survie sans événement de 44.6 % et 31 % de décès [95].

La comparaison de ces résultats avec ceux de la série de patients greffés après conditionnement myéloablatif ne montre pas de différence significative.

Devant la faible probabilité de trouver un donneur intra familial en Europe et aux USA (20 à 30 %), d'autres alternatives ont dû être développées et parmi elles l'allogreffe avec donneur non apparenté. Comme dans le cas des greffes génoïdentes, de meilleurs résultats sont obtenus si la greffe est réalisée chez un patient jeune, en phase chronique, dans l'année du diagnostic, sans déplétion T. Dans cette optique, un score de risque de l'allogreffe dit score de Gratwohl a été établi permettant d'évaluer à partir de critères simples et reproductibles le bénéfice attendu d'une telle procédure thérapeutique.

Ce score est basé sur l'analyse rétrospective d'un grand nombre d'observations (Tableau V) [96].

Tableau IV : Score de Gratwohl et résultats obtenus à long terme après allogreffe selon ce score.

Score	0	1	2
Stade	1 ^{ere} phase chronique	phase accélérée	Transformation aigue
Age	< 20 ans	entre 20 et 40 ans	> 40 ans
Sexe donneur/receveur	identique ou Homme/Femme	Femme/Homme	
Donneur	Géno-identique	Non apparenté	
Diagnostic-greffe	< 1an	> 1an	

Score	Nbre de pts	Survie sans maladie	Survie globale mortalité liée à la greffe	Rechute	
0-1	634	60%	72%	20%	23%
2	881	47%	62%	31%	32%
3	867	37%	42%	46%	31%
4	485	35%	40%	51%	28%
5-7	275	18%	20%	72%	35%

Gratwohl A et al *Lancet* 1998;352:1087–9

3. Traitement de la LMC à l'ère des ITKs

3.1. ITK de première génération : Imatinib mesylate

3.1.1 Histoire de l'Imatinib

Etant donné que la protéine BCR-ABL a une activité tyrosine kinase constitutive, il était logique de rechercher des inhibiteurs pharmacologiques spécifiques.

Dés 1988, il a été démontré que certains ITKs pouvaient être assez spécifiques dans leur mécanisme d'action. En particulier, l'étude de la classe des 2-phénylaminopyrimidines aboutit à la synthèse de nouveaux composés qui peuvent être étudiés pour leur interaction avec les récepteurs d'ATP des tyrosines kinases notamment ceux liés au PDGF (facteur de croissance dérivé des plaquettes), au stem cell factor (SCF) et au C-Kit [97-98-99].

Les groupements chimiques phénylaminopyrimidines ont servi de base à la synthèse de très nombreux dérivés capables d'inhiber les protéines kinases. Parmi les différents dérivés, le CGP57148 B (*cyba geigy product*) a démontré une capacité d'inhibition importante sur l'activité tyrosine kinase d'Abl et sur celle des récepteurs au PDGF et au SCF.

En 1996, Druker et al ont montré que cette molécule était capable d'inhiber spécifiquement la prolifération de lignées cellulaires murines et humaines transformées par *BCR-ABL* [100]. Le CGP57148 B renommé par la suite STI571 (*signal transduction Inhibitor* 571) puis Imatinib mesylate.

3.1.2 Mécanisme d'action

L'activité tyrosine kinase d'ABL faible dans les cellules normales est amplifiée dans les cellules leucémiques lorsque la protéine ABL fusionne avec la protéine BCR. Cette tyrosine kinase ainsi activée dans les cellules réarrangées entraîne la phosphorylation de nombreux substrats qui sont des protéines clés appartenant en majorité à la machinerie de la transmission du signal intracellulaire. Ces substrats sont eux même activés en permanence et entraînent la prolifération des cellules, la résistance à l'apoptose et les phénomènes d'adhésion.

L'Imatinib inhibe très fortement l'activité tyrosine kinase des protéines codées par les gènes V-ABL, C-ABL et surtout par le gène de fusion BCR-ABL. L'Imatinib agit par inhibition compétitive de l'adénosine triphosphate (ATP) au niveau du site catalytique de la protéine kinase (Plus précisément au niveau du domaine tyrosine kinase d'ABL). Le blocage du site catalytique conduit à une inhibition de la phosphorylation des substrats cibles (Figure 10). En bloquant le site de liaison, il inhibe la capacité d'ABL à transférer des groupes phosphates de l'ATP aux protéines substrats. Cette inhibition empêche la transduction du signal liée à BCR-ABL. La prolifération cellulaire est inhibée et les cellules porteuses du chromosome Philadelphie sont détruites par apoptose [101-102].

L'analyse structurale a permis d'expliquer la spécificité de l'imatinib [103]. La liaison de l'inhibiteur bloque le site de fixation de l'ATP, ce qui maintient BCR-ABL dans sa conformation inactive et l'empêche d'exercer son activité de phosphorylation.

L'étude en cristallographie du complexe ABL-inhibiteur a en effet montré qu'il existait au sein du domaine catalytique d'ABL une poche constituée d'acides aminés dont certains, relativement conservés sont impliqués dans les interactions avec l'ATP et d'autres, non conservés (mais variant peu au sein d'un même sous-groupe de kinases) se lient à l'inhibiteur. Un mécanisme de réarrangement structural s'opère dans le lobe N grâce à la boucle P qui s'enroule autour de l'inhibiteur ce qui augmente la surface de complémentarité. Une «poche» se forme et maintient la molécule en place grâce à des liaisons hydrophobes.

La formation du complexe kinase-inhibiteur n'est possible que dans une conformation inactive de la protéine [104-105-106].

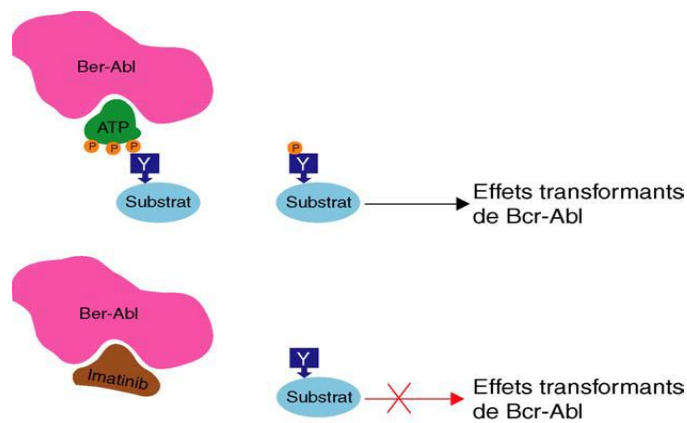


Figure 11 : Mécanisme d'action de l'imatinib

T. Leguay, F.-X. Mahon EMC-Hématologie 2 (2005) **187**–205

Compte tenu du mécanisme d'action extrêmement précis de l'Imatinib, la substitution d'un seul acide aminé dans le domaine kinase peut affecter la fixation de l'inhibiteur [107]. De plus il a été montré que dans les cellules leucémiques, après inhibition de la phosphorylation, la protéine BCR-ABL est transférée dans le noyau pour mieux induire l'apoptose [108].

3.1.3 Pharmacocinétique

Après une prise orale de l'Imatinib, la concentration maximale est atteinte en 2 à 4 heures.

Sa biodisponibilité absolue moyenne est de 98 %. Il existe une forte variabilité inter patient de l'ASC (Aire sous la courbe : courbe des dosages plasmatiques du médicament) de l'imatinib plasmatique.

Après absorption, La fraction de l'imatinib liée aux protéines plasmatiques est approximativement de 95 %. Il s'agit principalement d'une liaison à l'albumine et aux alpha-glycoprotéines acides et très peu aux lipoprotéines.

Le principal métabolite circulant de l'imatinib est le dérivé pipérazine N-déméthylé. Son affinité pour les protéines plasmatiques est similaire à celle de l'Imatinib.

Le métabolisme de l'imatinib est principalement hépatique et seulement 13 % de son excrétion est rénale.

Il existe une variabilité inter-individuelle considérable mais l'exposition moyenne de l'Imatinib n'est pas augmentée chez les patients qui ont une altération de la fonction hépatique par comparaison à ceux ayant une fonction hépatique normale.

Les tests in vitro montrent que le CYP 3 A4 est le principal enzyme du cytochrome P450 humain catalysant la biotransformation de l'Imatinib. In vitro, l'imatinib est un inhibiteur

compétitif des substrats marqués du CYP2C9, des CYP2D6 et des CYP4A4/5.

Après administration par voie orale, la demi-vie de l'Imatinib est d'environ 18 h et ceci est compatible avec une prise quotidienne unique.

3.1.4 Interactions médicamenteuses

L'Imatinib étant métabolisé par le cytochrome CYP 3A4, les substances inhibant l'activité de cet iso enzyme pourraient diminuer le métabolisme de l'imatinib et donc augmenter sa concentration plasmatique. La prudence est requise lorsque l'imatinib est administré avec des inhibiteurs du CYP3A4. Par ailleurs les substances agissant comme inducteurs de l'activité du CYP3A4 pourraient augmenter le métabolisme de l'imatinib et diminuer ses concentrations plasmatiques. Les traitements concomitants induisant le CYP3A4 pourraient donc réduire significativement l'exposition systémique à l'imatinib et potentiellement augmenter le risque d'échec thérapeutique. L'utilisation concomitante de l'imatinib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 devra être évitée (Tableau VI) **[109-110]**.

L'imatinib doit être associé avec prudence à d'autres substrats CYP3A4 dont l'index thérapeutiques est étroit (ex : ciclosporine, pimozide).

L'imatinib augmente potentiellement l'exposition systémique du CYP 2D6.

La Warfarine étant métabolisée par le CYP 2C9, les patients nécessitant un traitement anticoagulant, devront recevoir de l'héparine standard ou de bas poids moléculaire.

L'association de l'imatinib avec le paracétamol entraîne l'inhibition de l'o-glucuronidation du paracétamol et ceci peut augmenter les concentrations du paracétamol. La prudence est donc requise lors de l'utilisation concomitante de fortes doses d'imatinib et de paracétamol.

Tableau V : Associations médicamenteuses modifiant les concentrations
Plasmatiques de l’imatinib

	Modifications pouvant être induites	Exemples d’interaction
Inhibiteurs du CYP3A4	Augmentation des concentrations plasmatiques de l’imatinib	Kétoconazole
		Itraconazole
		Erythromycine
		Clarithromycine
Inducteurs du CYP3A4	Diminution des concentrations plasmatiques	Dexaméthasone
		Phénytoïne
		Carbamazépine
		Rifampicine
		Phénobarbital

3.1.5 Posologie et mode d’administration

L’imatinib est disponible sous forme de comprimé pelliculé dosé à 100 mg et 400 mg.

La posologie varie en fonction de l’indication et du stade d’évolution de la pathologie. Elle est comprise entre 400 et 800 mg par jour : Soit 400 mg/jour en phase chronique de la maladie, 600 mg/jour en phase accélérée et 600 à 800 mg/jour en phase blastique.

La dose prescrite doit être administrée par voie orale avec un grand verre d’eau au cours d’un repas pour réduire le risque d’irritation intestinale. Les doses de 400 mg ou 600 mg devront être administrées en une prise par jour, tandis que la dose journalière de 800 mg devra être répartie en deux prises de 400 mg par jour matin et soir.

La prise concomitante de boissons gazeuses et de pamplemousse est déconseillée.

Chez l’enfant et l’adolescent, la posologie devra être établie en fonction de la surface corporelle (mg/m^2). Elle est de 260 mg/m^2 en phase chronique et 340 mg/m^2 en phase avancée. La dose journalière ne doit pas dépasser la dose équivalente chez l’adulte c’est-à-dire respectivement 400 mg et 600 mg/jour.

A l’heure actuelle, on ne dispose d’aucune donnée chez l’enfant de moins de 2 ans.

3.1.6 Indications

Initialement, l'imatinib a été indiqué chez des patients adultes et enfants atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie BCR-ABL positive (Ph+) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention. Ainsi que chez des patients adultes et enfants atteints de LMC Ph+ en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, en phase accélérée ou en crise blastique.

Actuellement, il est le traitement de référence de la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée.

3.1.7 Situations particulières

▪ Grossesse

Une toxicité sur les fonctions de reproduction a été mise en évidence par des études effectuées chez l'animal. En effet chez la rate exposée à des doses aux alentours de 45 mg/Kg /j, on note une augmentation significative de perte fœtales, de descendance non viables ou de nouveaux nés de petit poids de naissance. Lorsque des doses d'imatinib à 800 mg sont administrées pendant l'organogenèse, des effets tératogènes sont observés : exencéphalies, encéphalocèle et malformations des os frontaux et pariétaux [111]. Dans une étude publiée en 2008, sur 180 patientes exposées à l'imatinib pendant la grossesse, Le taux d'avortement spontané ne diffère pas de celui de la population générale. Il a été noté 3 interruptions thérapeutiques de grossesse pour malformations congénitales, un enfant mort-né avec méningocèle, 8 enfants nés avec des malformations dont 3 mineures et 5 complexes [112-113].

L'imatinib ne doit pas être administré pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Chez la femme en âge de procréer, une contraception efficace doit être conseillée pendant toute la durée du traitement par imatinib [114]. Chez l'homme en période d'activité génitale, sous traitement par imatinib la fertilité peut être diminuée.

▪ Allaitement

Chez l'animal, l'imatinib et ses métabolites sont retrouvés dans le lait de façon significative. Il est donc recommandé par précaution et en l'absence de données cliniques chez la femme sous traitement par imatinib de ne pas allaiter [115-116].

▪ Sujet âgé

Dans les études cliniques faites chez l'adulte ayant inclus une proportion de sujets âgés de plus

de 65 ans, aucune différence significative de pharmacocinétique n'a été observée.

Par conséquent, aucune recommandation particulière de posologie n'est requise pour cette catégorie de patients.

- **Enfant /adolescent**

La dose d'imatinib chez l'enfant est de 260mg/m² en phase chronique et 340 mg/m² en phase avancée de la maladie.

3.1.8 Effets indésirables

Dans l'étude IRIS, Parmi les patients du bras imatinib après 6 ans de traitement, 4 % de patients ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables (EI).

Les effets indésirables de grades 3 ou 4 surviennent généralement au cours de la première phase du traitement. Ils sont gérables, mais nécessitent parfois une interruption temporaire du traitement ou une réduction posologique et peuvent entraîner l'interruption définitive du traitement chez environ 10 % des patients [117-118].

La majorité de ces effets indésirables sont de grade 1 ou 2 et ne nécessitent pas d'arrêts ou de réajustement du traitement.

3.1.8.1 Effets indésirables hématologiques

Les cytopénies ont été observées dans toutes les études faites sur l'imatinib. Les neutropénies et les thrombopénies ont été rapportées au cours des premiers mois de traitement, puis régressent avec le temps. Leur survenue dépend du stade de la maladie: la fréquence des neutropénies et des thrombopénies de grade 3 et 4 étant 4 à 6 fois plus élevée dans la LMC en phase blastique ou en phase accélérée (respectivement 58 % et 62 % pour les neutropénies, 42 % et 58 % pour les thrombopénies), alors que dans la LMC en phase chronique, seulement 14 % de neutropénies et 7 % de thrombopénies ont été observées.

Dans l'étude IRIS, après une médiane de suivi de 60 mois les cytopénies de grade 3 et 4 étaient de 17 % pour les neutropénies, 9 % pour les thrombopénies et 4 % pour l'anémie.

La durée médiane des périodes de neutropénie est en moyenne de 2 à 3 semaines et celle des périodes de thrombopénies elle est de 3 à 4 semaines. L'anémie est beaucoup plus rare.

La gestion de ces cytopénies se fait en fonction de leur gravité, soit en réduisant les doses de l'imatinib, dans les grades 1 et 2 jusqu'à résolution de l'effet indésirable, puis reprise de la dose totale ou en interrompant le traitement dans les grades 3 et 4, et en reprenant soit la dose totale si résolution complète de l'effet indésirable où en réduisant les doses si l'effet indésirable est

réduit au grade 1 ou 2. En cas de cytopénie de grade 3 ou 4 persistant ou récidivant, l'imatinib est arrêté définitivement.

3.1.8.2 Effets indésirables non hématologiques

1. Œdèmes superficiels

Les œdèmes péri orbitaux sont fréquents et ont été relevés dans toutes les études. Ils ont été notés dans 60 % des cas dans l'étude IRIS après 5 ans de traitement **[118]**.

Ils sont rarement sévères. Ces œdèmes sont dus à des retentions hydro sodées et répondent bien aux diurétiques. Ils doivent être considérés avec attention chez les sujets âgés et les insuffisants cardiaques où quelques œdèmes aigus pulmonaires ont été décrits.

2. Crampes musculaires (49 % des cas)

Les patients décrivent des crampes aux membres supérieurs et inférieurs, le plus souvent nocturnes et parfois surviennent à l'effort. Ils peuvent altérer la qualité de vie et être à l'origine des problèmes d'observance. Un soulagement peut être obtenu par une supplémentation en calcium et en magnésium.

3. Douleurs musculo-squelettiques

Les myalgies sont observées dans 40 % des cas. Elles sont dose-dépendantes et peuvent être très inconfortables. Les douleurs osseuses et articulaires sont plus rares (13 %) elles sont localisées aux membres inférieurs et nécessitent parfois la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

4. Les troubles digestifs

Les nausées sont des troubles fréquents mais sont nettement réduites lorsque l'imatinib est pris lors du plus gros repas de la journée avec un grand verre d'eau. Les nausées répondent bien au traitement anti-nauséeux mais en cas de persistance, la dose peut être fractionnée en deux prises notamment chez les patients recevant 800mg/ jour.

Les diarrhées sont dose-dépendantes, elles peuvent être très gênantes mais elles répondent bien aux anti-diarrhéiques.

5. Les rashes cutanés

Ils sont fréquemment rapportés (plus de 10 % des cas). Ce sont des lésions érythémateuses maculo-papuleuses souvent prurigineuses siégeant le plus souvent au niveau des avant-bras et du tronc. Dans la plupart des cas, ils sont d'intensité légère ou modérée et sont facilement contrôlés par les antihistaminiques et les dermocorticoïdes. Dans les cas les plus sévères, l'arrêt du traitement avec la prescription d'une corticothérapie par voie orale peut s'avérer nécessaire. L'apparition d'un rash cutané étendu avec desquamation impose l'arrêt immédiat du traitement et l'instauration d'une corticothérapie. Après résolution du rash, l'imatinib peut être repris à dose progressive de 100 mg /jour puis augmentation de 100 mg/ semaine. Si le rash cutané réapparaît à la reprise de l'imatinib, celui-ci doit être arrêté définitivement.

6. Perturbations hépatiques

Des élévations des transaminases et du taux de bilirubine totale ont été rapportés. Elles sont peu fréquentes et transitoires et habituellement contrôlées par des interruptions de dose dans les toxicités hépatiques de grade 2 jusqu'à diminution de l'effet secondaire à un grade < 2, ou en poursuivant pendant une semaine puis contrôler. Si répétition du grade 2 deux à trois fois, diminution de dose au pallier inférieur. En cas de toxicité de grade 3, suspendre le traitement jusqu'à un grade < 3 et reprendre à un pallier inférieur où suspendre jusqu'à un pallier <2 et reprendre la même dose. Si la résolution de la toxicité est supérieure à 4 semaines ou après 3 épisodes de grade 3 et en cas de toxicité de grade 4, il faut changer de traitement.

3.1.9. Ajustement thérapeutique

Cytopénies :

Pour des patients en phase chronique, recevant 400 mg/j, si le taux de PNN est < 1 G/L et /ou un taux de PLQ < 50 G/L, il faut arrêter l'imatinib jusqu'à ce que le taux de PNN ≥ 1.5 G/L et PLQ ≥ 75 G/L puis reprise de la dose totale de 400 mg/j. Si récurrence (PNN est < 1 G/L et /ou PLQ < 50 G/L) : Arrêt de l'imatinib jusqu'à ce que le taux de PNN ≥ 1.5 G/L et PLQ ≥ 50 G/L, puis reprise de l'imatinib à la dose de 300 mg/j.

Perturbations hépatiques :

En cas d'élévation de la bilirubine totale à un taux supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale, ou des transaminases supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale : arrêt de l'imatinib jusqu'à un taux inférieur à 1.5 fois la limite supérieure de la normale et des

transaminases jusqu'à un taux inférieur à 2.5 fois la limite supérieure de la normale.
L'imatinib peut alors être repris avec une réduction de dose à 300 mg/j.

Perturbations rénales :

L'imatinib et ses métabolites ne sont pas excrétés de façon significative par le rein. Il n'y a pas de nécessité de réduire la dose en cas d'insuffisance rénale. Cependant, la prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

3.1.10. Essais cliniques

Suite aux études pharmacocinétiques et de toxicité chez l'animal, la validation clinique du concept d'inhibition de BCR-ABL par l'imatinib fut apportée dès l'essai de phase I mené chez des patients atteints de LMC en échec de l'INF α et de LAL Ph+ [117-119].

3.1.10.1. Essai de phase I

Cet essai a concerné 83 patients atteints de LMC en phase chronique en échec de traitement par Interféron ou intolérants à l'Interféron. Pour une dose supérieure ou égale à 300 mg/jour, sur 54 patients 53 (98 %) ont obtenu une réponse hématologique complète et elle était durable chez 92 % d'entre eux. Trente et un pour cent des 54 patients ont obtenu une réponse cytogénétique majeure dont 7 (13 %) une réponse cytogénétique complète.

Par la suite, un essai a défini la dose de 400 mg par jour comme celle devant être proposée aux patients en phase chronique de la maladie [120].

3.1.10.2. Essais de phase II

Trois essais multicentriques internationaux ont débutés dès 1999. Les résultats de ces essais ont confirmé l'efficacité de l'imatinib et ont permis d'aboutir à l'enregistrement en 2001 de l'imatinib à la dose de 400 mg/jour dans la LMC en phase chronique en échec ou avec intolérance à l'INF α et 600 mg/jour dans la LMC en phase accélérée ou blastique [120-121-122-123-124].

3.1.10.3. Essai de phase III

Etude IRIS (International Randomized Study of Interferon and STI 571) : Cette étude a démontré la supériorité de l'Imatinib à 400 mg/j face à l'INF α en association à la cytarabine chez des patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée. Cette étude a permis également de codifier le suivi cytogénétique et moléculaire de la réponse au traitement

ainsi que de répertorier les effets secondaires et leur impact sur le suivi du traitement [125-126]. C'est un essai randomisé en ouvert multicentrique. Cent dix sept centres de 16 pays ont participé à cet essai. Il y avait une possibilité de cross-over entre les 2 bras dans les situations suivantes : absence de réponse hématologique complète à 6 mois, perte de la réponse déjà obtenue et intolérance sévère au traitement [127].

L'Imatinib reçut l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication en 2002 [125].

-Résultats de l'étude IRIS à 19 mois :

L'efficacité de l'imatinib est supérieure en terme de taux de réponse hématologique complète(RHC), de réponse cytogénétique majeure (RCyM) et complète (RCyC) et de réduction de l'évolution vers une phase d'accélération ou d'acutisation.

Tableau VI A : Résultats du protocole IRIS

	Imatinib	IFN + Ara-C	p
Réponse hématologique complète	95,3 %	55,5 %	< 0,001
Réponse cytogénétique majeure	85,2 %	22,1 %	< 0,001
Réponse cytogénétique complète	73,8 %	8,5 %	< 0,001
Passage en accélération ou TA	3,3 %	8,5 %	
Cross-over	11	318	

Tableau VI B : Résultats du protocole IRIS après Cross-over thérapeutique.

	Imatinib vers IFN + Ara-C	IFN + Ara-C vers imatinib
N	11	318
Réponse hématologique complète	27,3 %	82,4 %
Réponse cytogénétique majeure	0	55,7 %
Réponse cytogénétique complète	0	39,6 %

318 malades traités par le traitement de référence ont du changer de bras contre 11 seulement dans le bras imatinib, avec des possibilités de rattrapage très significativement meilleures avec l'imatinib (tableau VI A et VI B).

- Résultats de l'étude IRIS à 60 mois et à 72 mois :

Les taux de réponses cumulées s'améliorent dans le temps et sont durables **[118-128]**. Parmi les patients recevant l'imatinib, l'incidence cumulée de rémission cytogénétique complète est de 69 % à 12 mois et de 87 % 60 mois. A 5 ans, 7% de patients ont progressé vers les phases accélérées ou blastiques. La SSE, SSP et la SG à 60 mois sont estimées respectivement à 83 %, 93 % et 89 % (figure 12 ; 13).

Les effets secondaires de grade 3 ou 4 diminuent avec le temps et il n'y a aucun changement significatif dans le profil des effets secondaires.

La réponse moléculaire a été évaluée par RT PCR quantitative **[129-130-131]**.

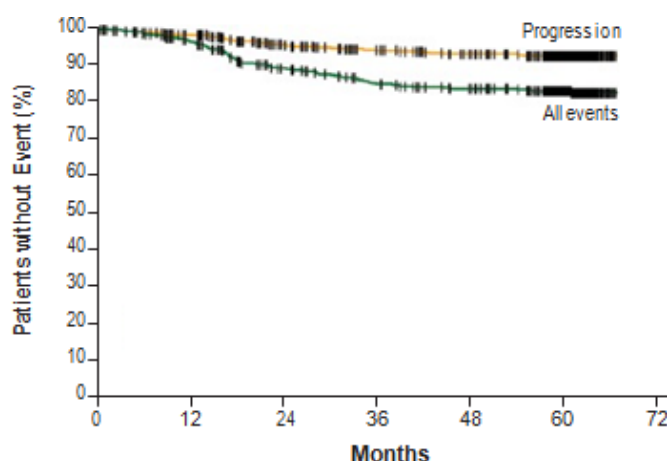


Figure 12. Survie sans événement, Survie sans progression

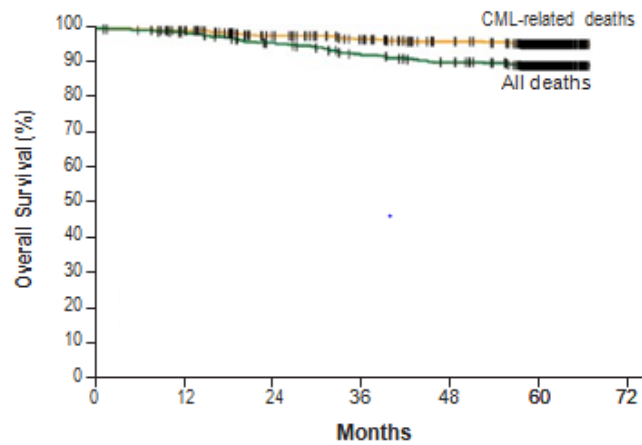


Figure 13 Survie globale

Brian J.Druker et al ; *N Engl J Med* 2006; 355: 2408-17.

La probabilité de progression après 6 ans est nulle chez le patient en RCyC.

Ce risque est de 63 % pour les patients qui n'obtiennent jamais de RCyC [132-133-134].

- Résultats de l'étude IRIS à 10 ans :

Après un suivi de 10.9 ans, parmi les patients du groupe imatinib, la SG à 10 ans est estimée à 83.3 % (Figure 14)

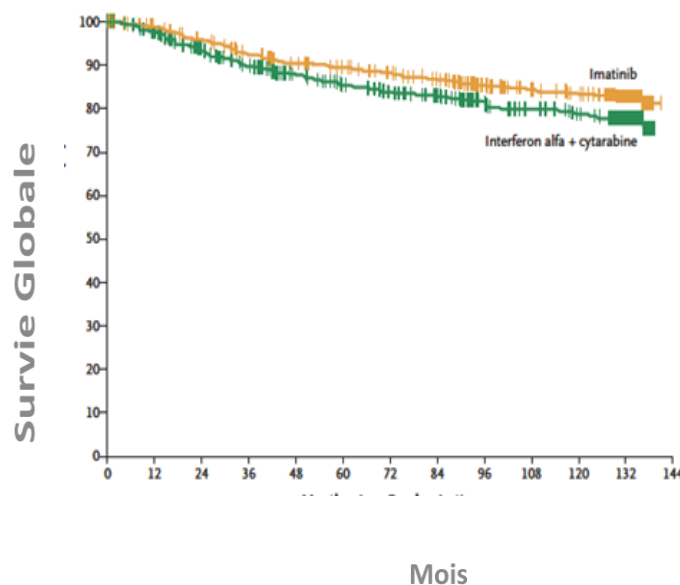


Figure 14 : Survie à 10 ans de la cohorte Imatinib (IM) de l'étude princeps IRIS

Hoshhaus A, *N Engl J Med* 2017; 376: 917-27

Au total, presque 11 ans de suivi montrent que l'efficacité de l'imatinib persiste tout le temps et son administration au long court n'est pas associée à une toxicité cumulative inacceptable [135-136].

Une étude britannique mono centrique a confirmé les résultats de l'étude IRIS. Elle a porté sur 204 patients traités en première intention par imatinib pour une LMC en phase chronique [137].

3.1. 11 Autres études

3.1.11.1. Essai SPIRIT

C'est une étude de phase III, multicentrique prospective randomisée dont le but est d'étudier l'intérêt de l'imatinib mesylate combiné avec d'autres médicaments ou de tester l'intérêt d'augmenter la dose à 600 mg/jour par rapport à 400 mg/jour dans le but d'augmenter la survie. Les patients sont randomisés en 4 bras :

Un bras sous Imatinib 400 mg/ jour, un bras imatinib 600 mg/ jour, un bras imatinib 400 mg/jour + Cytarabine (Ara-C) 20 mg/m²/j en sous cutanée de J15 à J28 de chaque cycle de 28 j et un bras associant imatinib 400 mg/j tous les jours et INF α 2a en sous cutanée à raison de 90 μ g /semaine puis 45 μ g une fois par semaine [138-139].

Les taux de RCyC à 6 mois sont de 68 % pour imatinib 600mg comparés à 49 % pour imatinib 400 mg ($P < 0.001$), tandis que les bras imatinib 400mg avec association obtiennent les même taux de réponse de 56 %. Le taux de RMM à 6 mois est de 39% dans le bras imatinib 400 mg + INF pégylé versus 20 % dans le bras imatinib 400 mg seul ($P < 0.0005$) et à 12 mois, ils sont respectivement de 57 % et de 38 % ($P = 0.0008$).

Après une observation médiane de 60 mois, la survie globale à 5 ans est de 94 % et la survie sans progression de 93 % [140-141-142].

3.1.11.2 Etudes Algériennes

En Algérie, une première étude prospective mono centrique faite au service hématologie CPMC sur le traitement de la LMC en première phase chronique par une copie de l'imatinib mesylate : Imatib * confirmant l'efficacité et la tolérance de cette molécule avec une SG à 4 ans de 93.4 % et une survie sans progression (SSP) à 4ans de 82.4 % [143].

Les résultats demeurent bons à long terme avec respectivement une SG et une survie sans événement (SSE) à 12 ans de 88.6% et 77 % [144].

Une autre étude Nationale multicentrique rétrospective sur 7 ans (2007-2013) faite par le groupe Algérien de travail sur la LMC (GAT-LMC) a montré des résultats similaires : 1007 patients ont été inclus. Après un suivi médian de 48 mois, la SG était de 84 %, la SSE de 76 % et la SSP était de 91 % [145].

3.1.12. Modalités du suivi et surveillance de l'efficacité et de la tolérance de l'imatinib

Les patients recevant un traitement par Imatinib pour LMC sont suivis régulièrement en consultation. La surveillance clinique repose essentiellement sur l'appréciation du débord splénique et des effets secondaires extra hématologiques.

La surveillance biologique consiste d'une part en la réalisation d'un hémogramme tous les 15 jours au moins pour déceler d'éventuelles cytopénies et pour évaluer la réponse hématologique complète (RHC) ainsi qu'un bilan hépatique, bilan rénal, le taux d'acide urique. En cas de toxicité hématologique ou extra-hématologique, la dose d'imatinib sera réduite ou interrompue temporairement selon les recommandations ELN de la gestion des effets secondaires [146] (Tableau VII).

Tableau VII: *Recommandations ELN de la gestion des effets secondaires*

Grade 1	➤ Pas de changement de ttt ni posologie, en revanche ttt spécifique éventuel
Grade 2	➤ Suspendre jusqu'à gr <2, ou poursuivre une semaine avec ttt spécifique ➤ Si répétition deux à trois fois, diminution posologie au pallier inférieur
Grade 3	➤ suspendre jusqu'à gr < 3, et reprendre pallier inférieur, ou suspendre jusqu'à gr < 2, et reprendre même dose ➤ Si résolution > 4 semaines, ou après 3 ^{ème} épisode de gr=3, changement de traitement
Grade 4	➤ Arrêt de l'ITK, et changement de traitement ➤ « manageable » si pas d'alternative thérapeutique

JL Steegmann, leukemia (2016)30,1648-1671

- La réponse moléculaire complète (RMC) est définie par un transcrit BCR-ABL indétectable (en précisant le nombre de copies) sur deux prélèvements successifs à 1 mois d'intervalle.
- La réponse moléculaire majeure (RMM) est définie par une diminution de 3 Log du ratio

BCR-ABL/ABL soit un ratio $\leq 0,1\%$ (IS).

. Les réponses moléculaires profondes sont définies comme suit :

.RM⁴ : diminution de 4 Log du ratio BCR-ABL / ABL, soit un ratio $\leq 0,01\%$ (IS).

.RM^{4.5} : diminution de 4,5 Log du ratio BCR-ABL / ABL, ratio $\leq 0,0032\%$ (IS).

.RM⁵ : diminution de 5 Log du ratio BCR-ABL / ABL, ratio $\leq 0.001\%$ (IS).

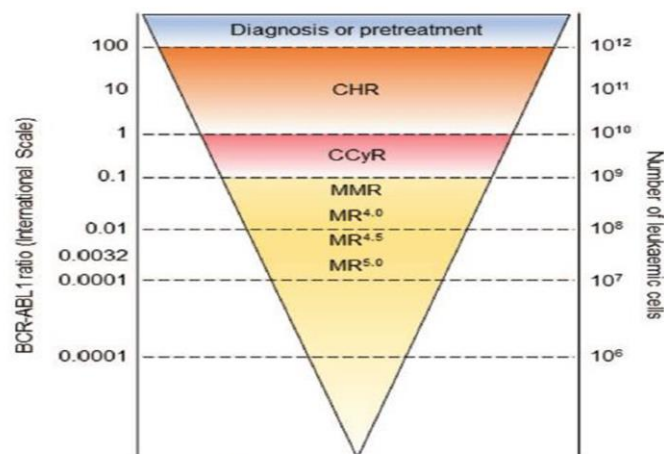


Figure 15 : Définition des réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires

L'échec est défini selon les recommandations de l'ELN 2013, par une absence de RHC à 3 mois, un taux du ratio BCR-ABL/ABL $>10\%$ à 6 mois et $>1\%$ à 12 mois, une absence de RMM à 18 mois et une perte de la RHC ou de la RMM à tout moment.

En cas d'échec ou d'intolérance à l'imatinib, celui-ci est remplacé par un ITK de deuxième génération : Dasatinib en cp à 50mg à raison de 100 mg/j en prise unique ou Nilotinib en gel à 200 mg à raison de 800 mg/j en 2 prises.

Par ailleurs, des examens cytogénétiques (caryotype médullaire) et de biologie moléculaire (RQ PCR en temps réel) sont régulièrement réalisés pour évaluer la réponse au traitement.

Le caryotype sera fait tous les 06 mois jusqu'à obtention d'une RCyC puis tous les 12 mois et la RQ PCR tous les 03 mois en évaluant le ratio BCR-ABL / ABL en pourcentage jusqu'à obtention d'une RMM stable, puis au moins tous les six mois.

Cette quantification du ratio BCR-ABL/ABL peut se faire également par un automate (GeneXpert) qui a été validé et qui respecte les règles de standardisation internationales (IS) [147].

Le traitement continu par Imatinib dans la LMC en phase chronique en traitement initial induit des réponses durables dans une grande proportion de patients [121].

Cependant, des échecs sont observés, rarement primaires, le plus souvent au cours de l'évolution. En 2006, un panel d'experts de l'European leukemia Net (ELN) a proposé des définitions d'échec, de rémissions sub-optimales et rémissions optimales après traitement par Imatinib et a établi des recommandations pour la prise en charge de la LMC ph + en phase chronique. Elles ont été modifiées par l'ELN en 2009 (Figure 15), puis en 2013 [148-149].

L'objectif du traitement est l'obtention et le maintien d'une réponse optimale. L'évaluation régulière de la réponse au traitement est donc fondamentale.

Selon les recommandations de l'ELN 2013, la réponse optimale est corrélée aux meilleurs résultats à long terme sans indication de changer le traitement. En cas d'échec, il y a nécessité de changer de traitement pour limiter le risque de progression et de décès. L'alerte, c'est lorsque les caractéristiques de la maladie et de la réponse au traitement nécessitent un monitoring plus fréquent pour permettre de changer de traitement à temps en cas d'échec (Tableau VIII).

L'importance de la réponse moléculaire précoce pour prédire les résultats a conduit à l'incorporation de ce cut off dans l'algorithme décisionnel publié par l'ELN et le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [150], pour limiter le risque de progression et de décès.

Une intervention thérapeutique est nécessaire quand certains critères de réponse ne sont pas atteints. Le point de divergence entre l'ELN et le NCCN est le temps de cette intervention thérapeutique (changement de traitement), basée sur la valeur du niveau de BCR-ABL.

Le NCCN préconise un changement de traitement à 3 mois si le taux du ratio BCR-ABL/ABL est $> 10\%$, alors que l'ELN suggère que la seule mesure à 3 mois est insuffisante pour définir un échec de traitement nécessitant un changement de la thérapeutique. Pour l'ELN, les patients ayant un ratio $> 10\%$ nécessitent d'autres tests et un changement de traitement quand ce taux est encore $> 10\%$ après 6 mois de traitement.

Tableau VIII : Définition des réponses selon les recommandations de l'ELN 2013

	Réponse optimale	Alerte	Echec
Diagnostic		Haut risque ou Anomalies clone Ph+	
3 mois	Ph+ ≤35% et/ou BCR-ABL ≤10%	Ph+ 36-95% et/ou BCR-ABL >10%	Pas de RCH et/ou Ph+ >95%
6 mois	Ph+ 0% et/ou BCR-ABL <1%	Ph+ 1-35% et/ou BCR-ABL 1-10%	Ph+ >35% et/ou BCR-ABL >10%
12 mois	BCR-ABL ≤0.1%	BCR-ABL >0.1-1%	Ph+ >0% et/ou BCR-ABL >1%
A tout moment	BCR-ABL ≤0.1%	Anomalie clone Ph- (-7, ou 7q-)	Perte de réponse Mutations – Anomalies clone Ph+

Baccarani M et al *Blood* 2013 ; 122(6): 872-88

3.1. 12 Les résistances à l'Imatinib

Les résistances à l'imatinib peuvent être primaires ou secondaires. Elles sont plus fréquentes en phase avancée qu'en phase chronique.

La résistance primaire à l'Imatinib (échec au traitement par imatinib) se définit par, l'absence de rémission hématologique après trois mois de traitement, absence de réponse cytogénétique (plus de 95 % de cellules Ph+) après trois mois d'Imatinib, absence de réponse cytogénétique complète à 12 mois et absence de RMM (ratio BCR-ABL/ABL > 0.1 %) à 18 mois.

La résistance secondaire à l'Imatinib correspond à une perte des réponses acquises par la thérapie. Il peut s'agir de la perte de la réponse hématologique associée à une progression de la maladie, de la perte de la réponse cytogénétique complète et /ou une augmentation du nombre de mitoses médullaires Ph +, de l'acquisition d'anomalies additionnelles au caryotype dans les clones cellulaires Ph + et enfin une augmentation du ratio BCR-ABL/ABL de plus de 0.5 Log confirmée au cours de deux examens successifs à moins d'un mois d'intervalle [151].

L'étude des mécanismes de la résistance à l'Imatinib a été menée principalement sur des lignées cellulaires rendues résistantes par des expositions à des doses croissantes d'Imatinib. Cette approche in vitro a été complétée par des études réalisées sur des prélèvements de cellules

sanguines ou médullaires de patients atteints de LMC, résistants ou ayant échappé au traitement par l'Imatinib. Plusieurs mécanismes biologiques impliqués dans la résistance au traitement par l'Imatinib ont été identifiés **[151-152-153]**.

Ils incluent des phénomènes pharmacocinétiques, diminuant les concentrations plasmatiques de l'Imatinib, des résistances multidrogues non spécifiques expulsant l'Imatinib hors de la cellule, des voies d'échappement indépendantes de BCR-ABL et des modifications de la cible BCR-ABL **[154-155]**.

La résistance à l'Imatinib peut donc être liée à une concentration plasmatique insuffisante d'Imatinib. Une étude de dosage plasmatique de l'Imatinib par spectrométrie de masse démontre que certains patients traités à la dose de 400 mg/ jour n'atteignent pas les concentrations plasmatiques efficaces **[156-157]**. Ceci s'explique par une variabilité interindividuelle des concentrations. Cet examen permet par ailleurs de dépister les éventuelles interactions médicamenteuses et les défauts d'observance.

Les mécanismes de résistance dépendants de BCR-ABL ont été les plus étudiés. Ils comprennent la duplication du chromosome Ph1 et l'amplification du gène BCR-ABL (mise en évidence par FISH) qui aboutissent à la surexpression de l'oncoprotéine et les mutations ponctuelles qui modifient la protéine BCR-ABL **[158]**.

Les mutations dans le domaine kinase de BCR-ABL constituent le mécanisme de résistance secondaire à l'Imatinib le plus fréquent (50 à 90 % des cas). Elles altèrent la fixation de l'Imatinib à sa cible et provoquent une réactivation de la tyrosine kinase. Elles sont plus fréquemment observées dans les échecs secondaires.

Ces mutations sont situées dans quatre régions fonctionnelles importantes de BCR-ABL :

- La boucle P (AA 248 à 255) qui forme une niche dans laquelle vient se nicher l'ATP. Elle est fréquente et grave. Elle déstabilise la conformation inactive de c.ABL vers une conformation active impropre à la fixation de l'Imatinib **[159-160]**.
- La mutation T315 I : c'est la plus grave avec un impact direct sur la survie. Elle résiste à tout les ITKs actuellement utilisés en clinique à l'exception du Ponatinib.
- La boucle A (AA 379 à 396) qui commande la conformation active ou inactive de BCR-ABL. Les mutations dans cette région affectent les changements de conformation de la boucle A en stabilisant la forme active. Elles sont associées à une faible résistance à l'Imatinib suggérant un bénéfice d'une augmentation de dose de l'Imatinib chez les patients mutés dans cette région.
- Le domaine catalytique (AA 351 à 359). La mutation de la méthionine 351 T déstabilise

l'interaction avec le domaine SH₂, abolit l'auto-inhibition partielle et déplace l'équilibre de conformation de la tyrosine kinase vers une forme active.

Dans la résistance à l'Imatinib, plus de 100 mutations ponctuelles du domaine tyrosine kinase de BCR-ABL ont été décrites. Sept AA sont plus particulièrement concernés, situés en position G250, Y253, E255, T315, M351, F359, et H 396 (figure 16).

Par ailleurs, dans les cellules leucémiques, l'activité du gène BCR-ABL peut être à l'origine d'une instabilité génétique en affectant les voies de réparation de l'ADN. L'activation d'autres voies kinases (Src, Ras) peut aboutir à des résistances thérapeutiques à l'Imatinib.

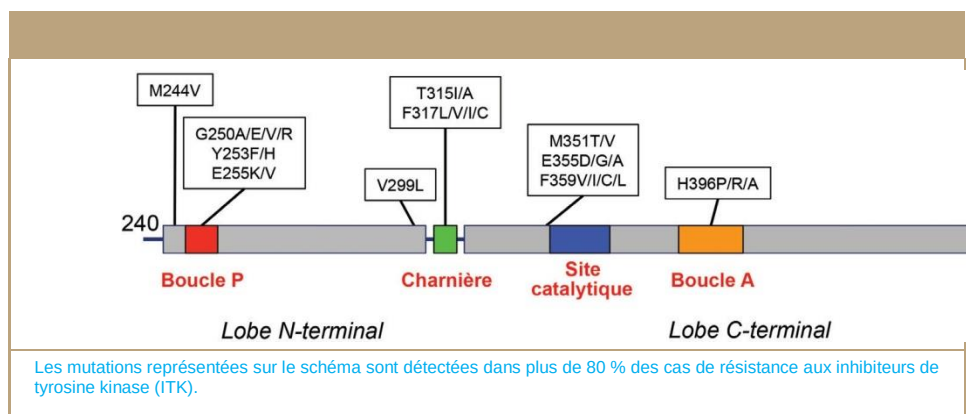


Figure 16: Les mutations du domaine kinase de BCR-ABL.

J-C Chomel *Revue francophone des laboratoires* - MAI 2017 - N°492

3. 2 Les inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération (ITK 2)

A partir de 2005, l'arsenal thérapeutique de la LMC s'est enrichi d'une nouvelle génération d'inhibiteurs de tyrosine kinase (dits de deuxième génération : ITK 2), ce qui représente une nouvelle alternative thérapeutique pour des patients intolérants ou résistants à l'Imatinib.

Trois ITK 2 (Dasatinib, Nilotinib et Bosutinib) ont d'abord été utilisés dans des essais cliniques dans le traitement de la LMC en phase chronique, intolérante ou résistante à l'Imatinib puis en première ligne thérapeutique depuis 2008 [161].

3.2.1 Les ITK2 en deuxième ligne de traitement

3.2.1.1 Dasatinib

Le Dasatinib est une molécule qui a trois caractéristiques essentielles qui le différencie de l'Imatinib :

- Son activité inhibitrice de BCR-ABL in vitro est plus puissante
- Son activité inhibitrice de kinases SRC qui sont intéressées dans la genèse de la maladie, tout au moins en situation de résistance à l'Imatinib.
- Une inhibition efficace de la plupart des formes mutées d'ABL (hormis les mutations Q252H, V299L, T315 I, F317L) [162].

Le dasatinib a obtenu l'AMM en deuxième ligne en 2006 pour les LMC en phase chronique, accélérée et blastique. Son efficacité à la posologie initiale de 70 mg deux fois par jour a été démontrée dans un large essai international de phase II [163] incluant 186 patients intolérants ou résistants à l'Imatinib. Après un suivi court de 8 mois, les taux de RHC et de RCyM étaient respectivement de 90% et 52 %, ces réponses étaient durables. Dans cet essai, 9 % des patients ont interrompu le traitement suite à des effets secondaires notamment des épanchements pleuraux. D'autres effets indésirables sont apparus mais ils restent mineurs : céphalées, nausées, diarrhée et parfois cytolysé hépatique. Les cytopénies grade 3 ou 4 étaient fréquentes mais généralement réversibles après des ajustements de dose [163].

Un essai de phase III a démontré qu'une posologie de 100 mg en une prise par jour est mieux tolérée et sans incidence significative sur l'efficacité avec une SSP à 2ans de 80 % dans le groupe 100 mg une fois par jour contre 75 à 76 % dans les groupes 50 mg deux fois par jour, 70 mg deux fois par jour et 140 mg une fois par jour.

La réduction de dose du dasatinib à 100 mg a permis en outre de réduire la fréquence des cytopénies et des épanchements pleuraux iatrogènes [164-165-166].

3.2.1.2 Nilotinib

Le Nilotinib est un inhibiteur des tyrosines kinases BCR-ABL, PDGF-R et c-kit. Sa puissance inhibitrice vis-à-vis de BCR-ABL et son affinité pour BCR-ABL sont supérieures à celles de l'Imatinib. De plus, il inhibe la plupart des mutants résistants à l'Imatinib in vitro à l'exception de la mutation T315 I [167].

Le Nilotinib a obtenu l'AMM en deuxième ligne dans la LMC en phase chronique et accélérée en 2007.

Une étude de phase II a démontré l'efficacité du Nilotinib à la posologie de 400 mg deux fois

par jour chez 321 patients résistants ou intolérants à l'Imatinib. Après un suivi de 24 mois, 59 % des patients étaient en RCyM dont 44 % en RCyC. De plus 28 % étaient en RMM.

La SSP était de 64 % et la SG de 87 % [168 -169-].

Le nilotinib est bien toléré. Les effets indésirables cliniques de grade 1 ou 2 les plus fréquents sont les éruptions cutanées, des douleurs osseuses, des céphalées, des nausées, une asthénie acceptable, 30 % de neutropénie et thrombopénie de grade 3 et 4, avec une fréquence de l'hyper bilirubinémie libre, hyperglycémie et hyperlipasémie [170].

3. 2. 1. 3 Bosutinib

Le Bosutinib est un inhibiteur puissant de tyrosine kinase ABL mais inhibe également avec une sélectivité importante la principale SRC kinase hyperexprimée en cas de résistance à l'imatinib et la kinase LYN.

Un essai de phase II a été conduit, concernant 283 patients intolérants ou résistants à l'imatinib traités par bosutinib 500 mg une fois par jour [171]. Après un recul maximal de 28 mois, parmi les patients résistants évaluable, on observait 79 % de RHC, 40 % de RCyM dont 24 % de RCyC et chez les patients intolérants évaluable 76 % de RHC, 59 % de RCyM dont 50 % de RCyC. Les effets indésirables du traitement sont principalement digestifs, éruptions cutanées et cytolysé hépatique.

3 .2 .2 Les ITK2 en première ligne de traitement

Le dasatinib et le nilotinib ont reçu en décembre 2010 l'AMM en première ligne de traitement de la LMC en phase chronique, suite à la publication de deux essais de phase III multicentriques randomisés évaluant l'efficacité d'un ITK2 en comparaison à l'imatinib.

L'étude Dasision [172] a évalué 519 patients porteurs de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, randomisés en deux groupes l'un traité par imatinib 400 mg/j, l'autre par dasatinib 100 mg/j. Dans le groupe dasatinib, on observait 77 % de RCyC confirmée sur deux prélèvements contre 66 % dans le groupe imatinib ($P = 0.007$) et 46 % de RMM à 12 mois dans le groupe dasatinib versus 28 % ($P = 0.0001$). Cependant les SSP et SG à 12 mois restaient similaires.

L'étude ENEST nd [173-174] a comparé de manière randomisée l'efficacité du Nilotinib 300 mg deux fois par jour et 400 mg deux fois par jour à l'imatinib 400 mg/j.

Les taux de RCyC à 1 an étaient respectivement de 80 %, 78 % et 65 % dans les groupes nilotinib 600 mg, nilotinib 800 mg et imatinib 400 mg ($P < 0.001$) et les taux de RMM étaient

respectivement de 44 %, 43 % et 22 % ($P < 0.001$). La SSP et la SG étaient similaires dans les trois groupes.

Le dasatinib et le nilotinib permettent d'obtenir des réponses plus rapides, plus profondes et diminuent le risque de transformation en phase accélérée ou crise blastique.

L'étude BELA a comparé le Bosutinib et l'imatinib : Un total de 502 patients ont été randomisés 1 : 1 pour le bosutinib 500 mg/j ou imatinib 400 mg/j. Le taux de RCyC à 12 mois n'est pas différent 70 % pour le bosutinib versus 68 % pour l'imatinib. Le taux de RMM à 12 mois est plus élevé dans le bras bosutinib 41 % vs 27 % ($P < 0.001$). La RCyC et la RMM sont obtenues plus rapidement avec le bosutinib [175].

3.3. ITK de troisième génération : Le Ponatinib

Le Ponatinib est un pan inhibiteur de BCR-ABL conçu pour se fixer sur la kinase en présence de la mutation T315 I.

Il a été évalué en essai de phase I à des doses allant de 2 à 60 mg/j en une prise orale chez des patients atteints de LMC ou LAL Ph⁺ résistants aux autres ITKs. Dans cet essai, des réponses hématologiques et cytogénétiques sont observées même chez les patients porteurs de la mutation T315 I. Actuellement, la posologie est de 45 mg par jour en une prise orale.

Des effets indésirables cardio-vasculaires sont fréquents et potentiellement graves.

3.4. Place de l'allogreffe dans le traitement de la LMC à l'ère des ITK.

Depuis l'avènement des inhibiteurs de tyrosine kinase d'abord de première génération (Imatinib) puis de deuxième génération (Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib) et de troisième génération (Ponatinib) et leurs résultats spectaculaires, le nombre de patients greffés pour LMC a considérablement diminué [176-177].

Selon une étude de l'EBMT, le nombre de greffe pour LMC est passé de 540 en 1990 pour atteindre 1386 en 1999, puis retomber à 802 en 2004 [178].

En Algérie, le bilan d'activité de l'unité de greffe de moelle du centre Pierre et Marie Curie a montré, sur une durée de 10 ans (mars 1998 à décembre 2008), d'abord un accroissement régulier du nombre de greffes pour LMC de 1999 jusqu'à 2006 avec un maximum en 2005 puis une diminution nette les années suivantes [179]. Depuis l'introduction des ITKs, l'indication d'une greffe allogénique est réservée en 2^{ème} intention en cas d'échec, ou d'intolérance aux différents ITKs et lors des phases de transformation blastique [180-181-182].

Actuellement, l'allogreffe permet certes d'éradiquer définitivement la maladie au prix d'une

mortalité liée à la greffe de 15 à 20 % au cours des deux premières années, alors que les ITKs permettent des rémissions moléculaires de plus en plus profondes pouvant espérer d'arrêter le traitement sans risque de rechute pour un certain nombre de patients.

3.5 Les facteurs influençant la réponse au traitement par ITKs.

3.5.1 Adhérence

Le traitement par ITKs pose parfois un problème d'observance chez certains patients surtout en début de traitement. Ceci peut être dû, soit à une intolérance du traitement, ou à une éducation thérapeutique insuffisante [183-184].

Une étude a évalué la relation entre le degré d'adhérence au traitement par imatinib dans la LMC et le niveau du transcrit BCR-ABL [185-186]. Les auteurs ont mesuré l'adhérence chez 87 patients, tous en RCyC et ont mesuré le taux plasmatique d'imatinib. Le taux médian d'adhérence était de 97,6 %. Chez 23 patients (26,4 %), le taux d'adhérence était ≤ 90 % et chez 12 patients (13,8 %) ≤ 80 %. Le taux d'adhérence ≤ 90 % et > 90 % est fortement corrélé à la probabilité d'atteindre une RMM à six ans de traitement (28.4% vs 94.5%). $p < 0.0001$) et une RMC (0 % vs 43,8 %, $p = 0.002$). Il n'y a pas de réponse moléculaire quand le taux d'adhérence ≤ 20 % ($p = 0.0001$).

3.5.2 Les scores pronostiques

La réponse au traitement de la LMC est significativement différente en fonction des facteurs pronostiques tel que ça a été démontré par Sokal en 1984. Les mêmes variations sont observées chez les patients traités à l'ère des inhibiteurs de tyrosine kinase.

Les bases de ces variations ne sont pas connues, mais elles sont attribuées à l'hétérogénéité biologique intrinsèque de la leucémie.

3.5.3 La réponse moléculaire précoce (RMP)

L'avènement de l'imatinib et la promesse de longues rémissions cytogénétiques pour beaucoup de patients atteints de LMC en phase chronique a conduit à des efforts d'exploration de facteurs à la baseline et les quelques premiers mois de traitement par imatinib pour prédire les résultats futures.

La RMP est définie par un niveau du ratio BCR-ABL/ABL ≤ 10 % à 3 mois et ≤ 1 % à 6 mois.

La RMP a une signification pronostique qui a été confirmée par plusieurs groupes. Les réponses

cytogénétiques et moléculaires précoces et leur impact sur les résultats des patients atteints de LMC en phase chronique traités par inhibiteurs de tyrosine kinase ont largement été étudiés et publiés **[187-188-189-190-191-192-193-194-195-196-197-198-199-200]**.

En effet, plusieurs groupes ont démontré que le niveau du ratio BCR-ABL/ABL à 3 mois et à 6 mois prédit fortement l'obtention d'une réponse cytogénétique, la réponse moléculaire, la survie sans événements, la survie sans progression et la survie globale.

L'évaluation moléculaire précoce est importante, elle permet d'individualiser les groupes de patients qui nécessitent une augmentation de dose de l'imatinib ou un changement de traitement de deuxième génération pour éviter le risque de progression de la maladie.

Dans l'expérience de l'Hammersmith Hospital, les patients ayant un niveau du ratio supérieur à 10 % à 3 mois ont un taux de survie sans progression, une incidence cumulée de RCgC et de RMC significativement inférieurs à ceux ayant un ratio ≤ 10 %.

Dans leur étude, 94% des patients en réponse précoce à 3 et 6 mois sont encore en vie à 8 ans contre 56% des patients étant en échec à ces deux temps de suivi ($P < 0.001$) **[188]**.

Dans une étude internationale multicentrique, les auteurs ont exploré l'impact de la réponse moléculaire précoce à 3 mois ou à 6 mois sur les résultats thérapeutiques des patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiqués traités par Nilotinib ou Imatinib après un suivi de 4 ans **[190]**. Dans les différents bras de cette étude, la réponse moléculaire précoce est associée à un risque de progression plus faible et un taux de survie globale plus élevé.

Une autre étude a relevé l'importance des deux temps d'évaluation à 3 mois et à 6 mois.

En effet, l'obtention d'une réponse moléculaire précoce permet d'obtenir de meilleurs résultats en termes de rémission moléculaire majeure et en termes de survie. Cependant, il n'y a pas de consensus pour changer de traitement à 3 mois si le ratio BCR-ABL/ABL est >10 %, certains de ces patients vont améliorer ce niveau à 6 mois et d'autres vont progresser **[191]**.

Le groupe Allemand CML study group a mené une étude sur l'évaluation des réponses moléculaires et cytogénétiques précoces et leurs valeurs prédictives sur le risque de progression de la maladie et le risque de décès **[194]**. Sur un total de 1340 patients randomisés en quatre groupes : imatinib 400 mg/j, imatinib 800 mg/j, imatinib associé à l'INF et imatinib associé à l'aracytine. La réponse moléculaire à 3 mois a été évaluée chez 743 patients.

La médiane de suivi était de 4,7 ans. Les repères de 1 % et 10 % du niveau du ratio BCR-ABL/ABL à 3 mois ont prouvé des différences significatives pour la SSP et la SG : Pour un taux du ratio $< 1\%$ versus $\geq 1\%$, $P = 0.041$ pour la SSP et $P = 0.048$ pour la SG.

Pour un taux $< 10\%$ vs $\geq 10\%$, $P = 0.004$ pour la SSP et $P = 0.001$ pour la SG.

La stratification en 3 groupes de risque après 3 mois de traitement, selon le ratio BCR-ABL/ABL $>10\%$ (haut risque), entre 1% et 10% (risque intermédiaire) et $<1\%$ (faible risque). La différence est significative entre les groupes à haut risque et à risque intermédiaire ($P=0.038$ pour la SSP et $P=0.012$ pour la SG). Elle n'est pas significative entre le groupe à faible risque et à risque intermédiaire. La probabilité de survie à 5 ans est de 97% , 94% et 87% respectivement pour les groupes à faible risque, risque intermédiaire et haut risque. Une étude Canadienne s'est intéressée à l'impact de la réponse moléculaire précoce à 3 mois et à 6 mois de traitement par imatinib dans la LMC en phase chronique en première intention [196]. Dans cette étude, Les patients qui n'atteignent pas la réduction du ratio BCR-ABL /ABL $<10\%$ à 3 mois ont un meilleur pronostic s'ils arrivent à atteindre une réponse avec un ratio $<1\%$ à 6 mois. Trois cents vingt patients sont inclus dans cette étude et deux cut off (évaluation à 3 mois et à 6 mois) sont retenus.

Les patients sont divisés en quatre groupes :

Groupe I : les patients qui atteignent la réponse moléculaire précoce à 3 mois (ratio BCR-ABL/ABL $<10\%$).

Groupe II : les patients qui n'atteignent pas la réponse moléculaire précoce à 3 mois (ratio BCR-ABL/ABL $>10\%$), mais atteignent un niveau $<1\%$ à 6 mois.

Groupe III : les patients qui n'atteignent pas la réponse moléculaire précoce à 3 mois, mais atteignent un niveau du ratio situé entre 1% et 10% à 6 mois.

Groupe IV : les patients qui n'atteignent pas la réponse moléculaire précoce ni à 3 mois ni à 6 mois.

L'analyse des résultats a montré une différence significative pour la SSP entre les groupes I et IV (97.7% vs 77.3% , $P < 0.001$) et pour la SG (98.3 vs 78.9% , $P < 0.001$).

La différence entre les groupes I et III est significative pour la SSP (98.3 vs 90.4% , $P = 0.013$) et la SG (97.7% vs 90.4% , $P = 0.037$).

Il n'y a pas de différence significative entre les groupes I et II.

Le niveau du t (BCR-ABL) à 6 mois peut identifier un sous groupe de bon pronostique parmi les patients qui n'atteignent pas la réponse moléculaire précoce à 3 mois.

Une étude du MD Anderson a montré que les réponses cytogénétiques et moléculaires précoces prédisent de meilleurs résultats, en terme de SSE et de survie sans échec chez des patients atteints de LMC en phase chronique, traités en première intention par imatinib 400 mg/j , imatinib 800 mg/j , nilotinib ou dasatinib. La SSE est de 95% dans le groupe à niveau du ratio BCR-ABL/ABL $<1\%$ à 3 mois, versus 98% dans le groupe à un niveau compris entre

1 et 10 %,versus 61 % dans le groupe à un niveau > 10 % (P = 0.001) [201].

Une étude rétrospective Chinoise, a par ailleurs montré que sur 206 patients traités pour LMC en phase chronique entre 2010 et 2018 par imatinib ou nilotinib, les patients qui ont atteint la réponse moléculaire précoce à 3 mois et à 6 mois, ont plus de chance d'atteindre une réponse moléculaire profonde RM4 que les patients en échec de la RMP [202].

3.6 Les arrêts de traitement par ITK

Le succès du traitement de la LMC par ITKs a conduit à des recherches sur les possibilités d'arrêt de traitement chez certains patients en réponse moléculaire complète ou profonde et durables. Les résultats préliminaires d'une étude pilote publiée en 2007 et du protocole STIM (Stop Imatinib) en 2010 publiés par l'intergroupe Français des leucémies myéloïdes chroniques (FiϕLMC) avaient montré la faisabilité d'un arrêt de traitement par l'Imatinib avec des résultats très encourageants d'un suivi à 2 ans [203-204].

Dans l'étude STIM [205], 100 patients ont été inclus de juillet 2007 à décembre 2009. Ces patients avaient arrêté l'Imatinib après 2 années sans maladie résiduelle détectable et la rechute moléculaire était définie par une positivité confirmée sur un deuxième examen avec augmentation d'1 log (ou la perte de la réponse moléculaire majeure).

Après un suivi médian de 77 mois (9-95 mois), le taux de survie sans rechute qui était à 43% à six mois se maintient à 38% à 60 mois avec un plateau à partir du 24^e mois.

Pour la quasi-totalité des patients qui rechutent, le transcrit BCR-ABL est de nouveau non détectable en moyenne quatre mois après la reprise du traitement et aucun patient n'a progressé vers une phase accélérée ou acutisée.

Les deux seuls facteurs associés à un risque plus élevé de rechute moléculaire sont un score de Sokal élevé et une durée totale de traitement par Imatinib plus courte.

Ainsi, pour le sous-groupe de patients défini par un score de Sokal faible ou intermédiaire et une durée de traitement par l'Imatinib > 54 mois, le plateau de survie sans rechute atteint 60%.

Dans l'étude d'une cohorte EURO-SKI chez 772 patients dans 11 pays européens, étaient éligibles les patients ayant une LMC en phase chronique suite à un traitement ITK d'au moins 3 ans et avec une réponse prononcée RMM⁴ (valeur BCR-ABL au seuil de 0,01 %) pendant au moins 1 an. La survie sans rechute moléculaire était de 62 % à 6 mois, de 56 % à 12 mois et de 51 % à 24 mois. L'ITK de première intention était l'imatinib dans 94 % des cas, suivi du dasatinib (2 %) et du nilotinib (2 %) [206].

D'autres études plus récentes ont recruté les patients candidats à l'arrêt de traitement sur des critères moins exigeants : rémission moléculaire moins profonde (RM^{4.5} ou RM⁴) et de plus courte durée (1 an).

Dans une étude britannique « Destiny » [207], les 174 patients inclus étaient traités par ITK depuis le diagnostic (imatinib, nilotinib ou dasatinib) ou un ITK2 pour intolérance. La durée de traitement était ≥ 3 ans et la durée de la RMM ou RMM⁴ était de 12 mois.

Une désescalade de la dose de l'ITK (Imatinib 200 mg/j, Nilotinib 200 mg 2 x /j et dasatinib 50 mg/j) pendant 12 mois suivie d'un arrêt complet de l'ITK. La rechute moléculaire est définie par la perte de la RMM à 2 tests consécutifs.

A 12 mois, le pourcentage de rechutes : 2.4 % pour les RM⁴ versus 19 % pour les RMM ($P < 0.001$) et à 36 mois, la survie sans rechute est de 72 % dans le groupe en RM⁴ et de 36 % dans le groupe en RMM ($P < 0.001$) [208].

PARTIE PRATIQUE

I. Patients et méthodes :

1. Patients : Il s'agit d'une étude prospective descriptive multicentrique concernant quatre centres et portant sur **107** patients atteints d'une LMC en première phase chronique traités par un inhibiteur de tyrosine kinase : l'imatinib* 400 mg/j , suivi de dasatinib 100 mg/j ou Nilotinib 800 mg/j en cas d'échec ou d'intolérance à l'imatinib.

Les patients sont recrutés de Janvier 2016 à Juin 2018 aux services d'hématologie des CHU de Tizi ouzou, du centre Pierre et Marie Curie d'Alger, du Centre Anti Cancer (CAC) de Blida et de l'hôpital central de l'Armée (HCA).

Tous les patients inclus sont diagnostiqués en consultation d'hématologie des différents services et sont suivis en ambulatoire.

L'évaluation des patients a été faite le 07 Décembre 2019 avec un recul maximum de 48 mois et minimum de 18 mois par rapport à la date du diagnostic.

1.1. Critères d'inclusion

- Patients âgés de 18 à 75 ans.
- Patients ayant une LMC en première phase chronique.
- Patients qui présentent une LMC confirmée par caryotype et/ou FISH ou une RT PCR.

1.2. Critères de non inclusion

- Patients âgés de moins de 18 ans et de plus de 75 ans
- Patients déjà traités pour LMC
- Patients ayant une LMC en phase accélérée ou en phase blastique
- Antécédents d'hémopathie maligne ou de cancer au cours des 5 dernières années
- Contre indication à l'Imatinib
- Insuffisance rénale (créatinine sanguine supérieure à 2 fois la normale)
- Insuffisance hépatique (transaminases et Phosphatases alcalines supérieure à 3 fois la normale)
- Patients ayant une sérologie hépatique ou HIV positive.

2. Méthodes :

2.1 Les étapes diagnostiques

2.1.1 L'examen clinique

Dès la première consultation, un interrogatoire minutieux est réalisé pour chaque patient afin de préciser :

- Les antécédents du patient et de sa famille
- L'état général du patient (ECOG)
- La date de l'apparition du premier symptôme
- La Recherche la présence d'une asthénie, d'un amaigrissement.
- Un examen clinique complet : rechercher une splénomégalie et mesurer le débord splénique (DS) en cm, une hépatomégalie et mesurer la flèche hépatique en cm (FH).

Rechercher un syndrome hémorragique.

2.1.2 Les examens biologiques

- **Un hémogramme** : La NFS permet d'évaluer les trois lignées : Le nombre de GB, le taux d'Hb, l'hématocrite et le nombre de plaquettes. Le frottis sanguin a permis de préciser la myélémie, le taux de polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles, le taux de blastes sanguins et le taux de lymphocytes.

- **Un Médullogramme** est pratiqué pour confirmer la phase chronique de la maladie.

Il a permis l'étude cytogénétique (FISH et/ou caryotype).

La phase chronique est définie selon l'ELN 2013 par la présence de moins de 15 % de blastes dans le sang ou la moelle, moins de 20 % de basophiles dans le sang périphérique et moins de 30 % de blastes plus promyélocytes dans le sang ou la moelle.

-Examens cytogénétiques :

• **Caryotype** : Il est fait sur prélèvement médullaire. L'analyse a comporté au moins 20 métaphases pour mettre en évidence le chromosome Philadelphie et rechercher d'éventuelles autres anomalies chromosomiques additionnelles (ACA).

• **Fish** : elle a été pratiquée avant la mise en route du traitement par Hydrea ou par Imatib*.

Elle a permis de détecter le signal de fusion BCR-ABL chez tous les patients qui ont bénéficié de cet examen.

Les examens cytogénétiques ont été réalisés au laboratoire de cytogénétique du service d'hématologie du CAC de Blida.

- Examens de biologie moléculaire :

Les examens de biologie moléculaire ont été pratiqués sur sang périphérique. La recherche par *reverse transcription polymérase chain reaction* (RT-PCR) qualitative multiplex des différents variants du transcrit de fusion *BCR-ABL* a été pratiquée et a permis d'affirmer le diagnostic et de préciser le type du transcrit.

Une RT-PCR quantitative du transcrit *BCR-ABL* a été également réalisée au diagnostic, de manière à servir de référence pour l'évaluation de la réponse au traitement.

2.1.3. Classification pronostique

Dès que le diagnostic est posé, les patients sont classés selon les scores pronostiques de *Sokal*, de *Hasford*, selon le score *Eutos* (*European treatment and outcome study for CML*) et le score *Eutos long Term survival* (ELTS).

2.2. Bilan préthérapeutique

Il a été fait avant tout traitement :

- Bilan biochimique : glycémie, urée sanguine, créatinémie, taux d'acide urique, taux de LDH, calcémie, phosphorémie, ionogramme sanguin, protides totaux, taux d'albumine.
- Transaminases (SGOT, SGPT), phosphatases alcalines, gamma GT, Taux de bilirubine.
- Radiographie du thorax, un électrocardiogramme et une échocardiographie avec mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche.
- Dosage des gonadotrophines (test de grossesse) chez les patientes en âge de procréer (β HCG).
- Sérologies virales des hépatites B et C, HIV.
- Bilan d'hémostase : TP, TCK.

2.3. Traitement :

Le traitement est réalisé en ambulatoire sous contrôle d'un hématologue. Les patients n'ont reçu aucun traitement antérieur pour la leucémie autre que l'Hydrea.

Le traitement par Hydroxyurée (Hydrea) à raison de 20 à 30 mg/kg est donné pendant quelques jours si nécessaire (en cas d'hyperleucocytose importante $> 200 \text{ G/L}$), associé à l'allopurinol en cp à la dose de 5 à 10 mg/Kg/jour avec des boissons abondantes.

Sinon, dès que le diagnostic est établi, l'imatib* à raison de 400mg/jour est administré par voie orale, soit une gélule à 400 mg par jour au milieu d'un repas principal avec un grand verre d'eau, en évitant la prise concomitante de jus de pamplemousse.

La dose d'imatib* est ensuite ajustée en fonction de la tolérance et des réponses.

2.4. Evaluation du traitement

Les paramètres à évaluer sont :

- **La réponse hématologique complète (RHC)** définie par un examen clinique normal (rate non palpable) et une normalisation de l'hémogramme : $\text{GB} < 10 \text{ G/mm}^3$; $\text{PLQ} < 450 \text{ G/mm}^3$, absence de myélémie et un taux de basophiles $< 5\%$. La RHC est évaluée entre 1 à 3 mois.

- **La réponse moléculaire** : Elle est évaluée par une PCR en temps réel (RT Q PCR) ou par un automate (GeneXpert –Cepheid) et les résultats sont exprimés en pourcentage par rapport à un gène ABL de contrôle. Pour une sensibilité meilleure (RMM^{4,5}), nous avons utilisé la forme améliorée de Kits BCR-ABL Ultra (G x V2).

L'évaluation moléculaire est faite à 3 et à 6 mois pour évaluer la réponse moléculaire précoce (RMP), puis à 12 mois ensuite tous les 6 mois pour évaluer la réponse au traitement et l'impact de la RMP sur les résultats thérapeutiques en calculant les incidences cumulées des réponses moléculaires majeures (RMM), des réponses moléculaires profondes (RM⁴, RM^{4.5}, RM⁵) et des réponses moléculaires complètes (RMC) et en estimant la SSP, SSE et la SG.

2.5. Evaluation des effets toxiques du traitement

Les effets indésirables rapportés par le patient ou constatés par le médecin, sont répertoriés et classés en grade de toxicité. La gestion de ces effets toxiques dépend de leur gravité :

Prescription d'un traitement symptomatique et/ou réduction des doses d'imatib* dans les grades 1 et 2 et des interruptions de traitement dans les grades 3 et 4.

2.6. Surveillance

La surveillance de l'efficacité et la tolérance du traitement se fait comme suit :

- Chaque mois , un examen clinique est effectué , une formule numération sanguine et un frottis sanguin sont pratiqués avec un contrôle des transaminases, du taux de bilirubine, des phosphatases alcalines , des gamma GT, de l'urée sanguine et de la créatinémie.

-Entre 1 et 3 mois, la rémission hématologique complète est évaluée.

-A 3 mois, 6mois, 12 mois et 18 mois puis tous les 6 mois, une évaluation de la rémission moléculaire par RT Q PCR en temps réel et/ou par un automate (l'appareil Gene Xpert) est réalisée.

Des examens biochimiques sont effectués régulièrement avec contrôle de tous les paramètres anormaux retrouvés au diagnostic.

2.7 Paramètres d'évaluation

- Le critère d'évaluation principal est l'évaluation de l'impact de la réponse moléculaire précoce à 3 mois sur l'obtention d'une RMM à 12 mois et sur la survie sans progression (SSP) qui est mesurée de la date de début du traitement jusqu'à la date des dernières nouvelles ou la date de progression vers la phase accélérée ou la phase blastique. La RMM à 12 mois et la SSP sont comparées en fonction des RMP à 3mois et à 6 mois.

- Les critères d'évaluation secondaire sont : la survie globale (SG) qui est calculée depuis la date de l'entrée dans l'étude à la date du décès quelque soit la cause, la survie sans événements (SSE) ainsi que les effets toxiques du traitement.

La SSE est évaluée de la date de l'entrée à l'étude à la date d'apparition de l'événement, qui est défini par la perte de la RHC, la perte de la RMM, la progression vers les phases accélérées ou phase blastique, l'arrêt du traitement par imatinib (en raison d'un échec ou d'une intolérance) ou le décès quelque en soit sa cause.

Les résultats sont comparés entre les différents risques pronostiques selon Sokal, Hasford, Eutos et ELTS.

3. Analyses statistiques

Les logiciels utilisés : SPSS version 21

Les courbes de survie ont été réalisées selon la méthode de Kaplan Meier et les différences entre les groupes pronostiques sont comparées en utilisant le test de Log- Rank.

La comparaison des pourcentages est effectuée par le test du Khi².

Les analyses multivariées (régression logistique) qui permettent d'estimer le risque de survenue d'un événement lié à un facteur de risque ont été effectuées par l'utilisation du modèle de Cox.

Les différences entre les groupes ont été considérées comme significatives pour des valeurs P inférieures à 0,05.

II. Résultats

1. Patients

1.1 Répartition selon le service d'hématologie (Tableau IX)

quarante deux patients soit (39 %) sont pris en charge au CHU Tizi Ouzou, 44 patients (41 %) au CPMC d'Alger, 16 patients (15 %) au CAC de Blida et 05 patients (4.6 %) à l'HCA.

Tableau IX : Répartition selon le service

	Nombre	Pourcentage
CHU de Tizi Ouzou	42	39.2
CPMC Alger	44	41
CAC de Blida	16	15
HCA	05	4.6
Total	107	100,0

1.2 Répartition selon les paramètres épidémiologiques

▪ Répartition selon l'âge

L'âge moyen des patients est de 47 ans, l'âge médian est de 45 ans avec des extrêmes de 21 et 75 ans. On note un plus grand effectif entre 30 et 40 ans (31 %). La moitié des patients ont un âge compris entre 30 et 50 ans (52 %).

Dix-neuf patients (17.7 %) sont âgés de plus de 60 ans.

Seulement 08 pts (7.5 %) sont âgés entre 70 et 75 ans (Tableau X, Figure 17)

Tableau X : Répartition selon l'âge

Age	Nombre	Pourcentage
21-30	13	12.1
31-40	31	29
41-50	23	21.5
51-60	21	19.5
61-70	11	10.2
71-75	08	7.5
Total	107	100.00

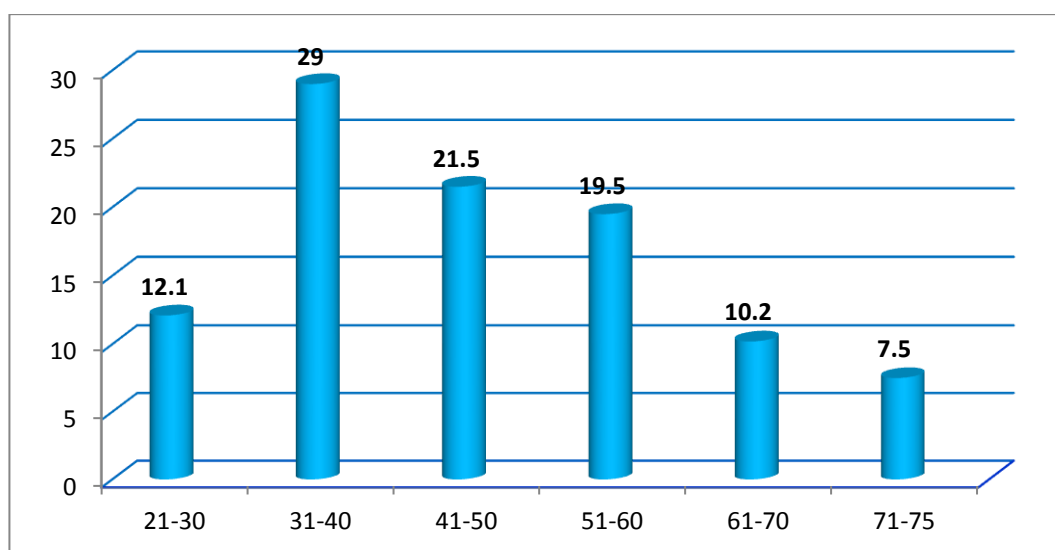


Figure 17: Répartition selon l'âge

▪ **Répartition des patients selon le sexe** (tableau XI, figure 18)

On note une légère prédominance masculine avec un sex ratio = 1.27

Tableau XI : répartition selon le sexe

Sexe	Nombre	Pourcentage
Hommes	60	56
femmes	47	44
Total	107	100.00

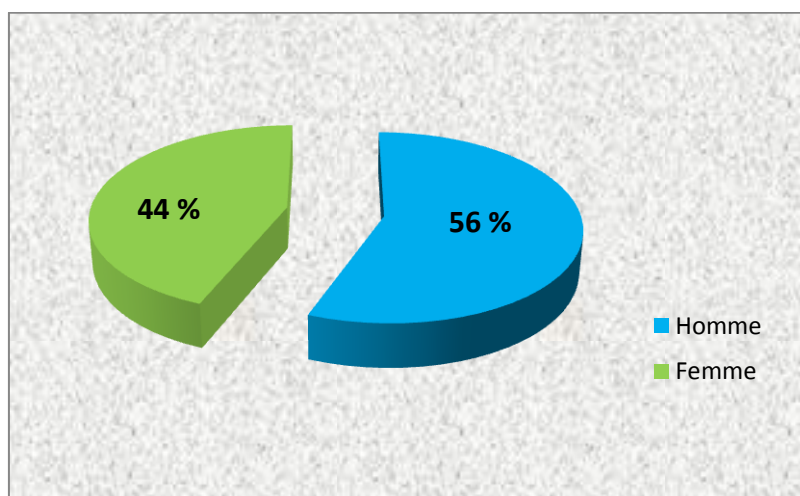


Figure 18 : Répartition selon le sexe

▪ **Antécédents**

Quarante patients (43 %) n'ont aucun antécédent pathologique particulier. Une patiente a un antécédent de néoplasie du col de l'utérus traité il y a 8 ans par chimiothérapie suivie de radiothérapie. Dix-neuf patients (18 %) ont des antécédents familiaux de néoplasies dont 5

des hémopathies malignes : 3pts ont des cousins suivis pour LMC, et 2 patients dont le père est décédé de leucémie aigue.

▪ **Répartition des patients selon la Profession** (Figure 19)

- Sans profession : 37 pts (34.6%)
- Employés : 31 pts (29 %)
- Profession exposée (peintre, chimiste) : 13 pts (12%)
- Commerçants : 7 pts (6.5 %)
- Ouvriers et techniciens : 7 (6.5 %)
- Enseignants : 4 (3.7 %)
- Etudiants ; lycéens : 4 (3.7 %)
- Profession de santé : 3 (2.8 %)
- Non précisés : 1 pts (0.9%)

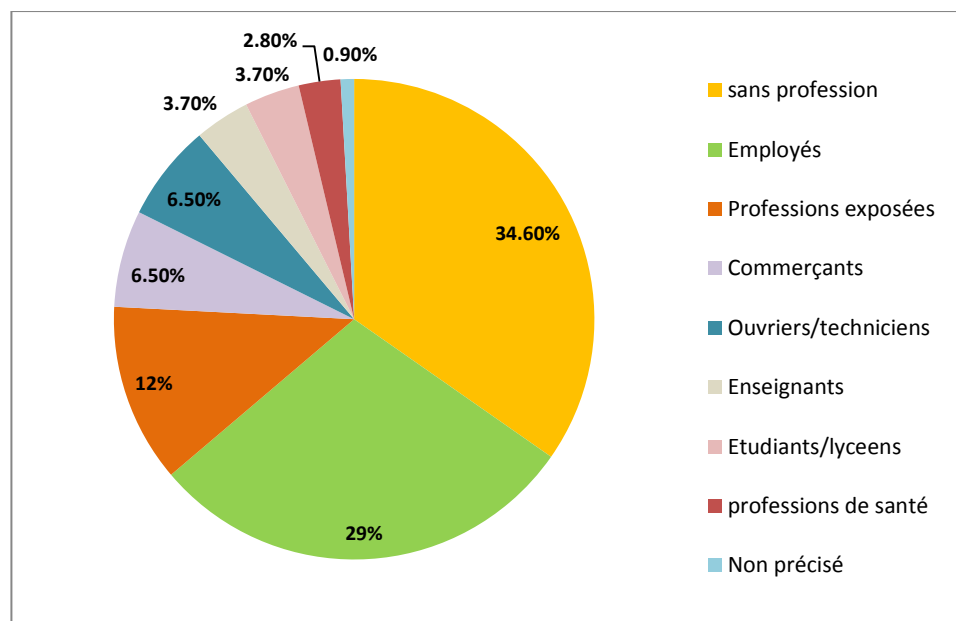


Figure 19 : Répartition des patients selon la Profession

2. Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic

2.1 Délai diagnostic

Le délai moyen du diagnostic est de 2 mois. Le délai médian est de 1 mois avec un minimum de 0 et un maximum de 24 mois.

2.2 Circonstances de découverte (Tableau XII)

Le diagnostic a été fortuit chez 41 patients (38.3 %) chez qui la découverte d'une hyperleucocytose lors d'un bilan de routine a conduit au diagnostic. La pesanteur et la douleur de l'hypochondre gauche était le mode de révélation de la maladie chez 27 patients (25.2 %). Le diagnostic a été posé au cours d'une grossesse chez 4 Patientes (3.7 %) à 20 semaines de gestation chez 2 patientes, 32 semaines chez 1 patiente et 36 semaines chez 1 patiente.

Tableau XII : Circonstances de découverte

Circonstance de découverte	Nombre	Pourcentage
Fortuite	41	38.3
Pesanteur de l'hypochondre gauche	27	25.2
Asthénie	22	20.6
Amaigrissement	3	2.8
Ecchymoses	3	2.8
Flou visuel	2	1.9
Grossesse	4	3.7
Autre	4	3.7

2.3 Répartition des patients selon L'ECOG.

La majorité des patients avaient un bon état général au diagnostic.

Cent deux patients (95 %) avaient un score ECOG 0-1 et 5 patients (4,6%) avaient un score ECOG = 2. Aucun patient n'avait un score ECOG > 2

2.4. Présentations cliniques initiales (Tableau XIII).

Parmi les 107 pts, 71 (66.4 %) ont une splénomégalie avec un débord splénique médian de 5 cm (0 - 22 cm) et parmi ces 71 pts qui ont une SPMG, près de la moitié soit 33 pts (47 %) ont un DS $\geq$ 10 cm.

Tableau XIII : Répartition des patients selon les signes cliniques

Signes cliniques	Nombre	Pourcentage
Splénomégalie	71	66.4
Pâleur cutanéomuqueuse	70	65.4
Amaigrissement	22	20.6
Ecchymoses	8	7.4
Hémorragie rétinienne	8	7.4
Hépatomégalie	6	5.6

2.5. Présentations des données hématimétriques initiales (Tableau XIV)

Tableau XIV : Les données hématimétriques initiales

Données hématimétriques (Taux médian)	Nombre	Extrêmes
GB (G/L)	152	22.2 - 540
Hb (g/dl)	10	6 - 14
PLQ (G/L)	422	100 - 1057
Myélémie (%)	40	16 - 69
Basophiles (%)	3	0 - 17
Blastes (%)	2	0 - 9

Le médullogramme a été fait chez tous les patients et a confirmé la phase chronique de la maladie.

2.6. Les données cytogénétiques

2.6.1 Caryotype

Douze patients (11 %) ont bénéficié d'un caryotype conventionnel au diagnostic retrouvant le chromosome Ph1. Parmi ces 12 patients, aucun cas d'anomalies cytogénétiques additionnelles n'a été retrouvé.

2.6.2 FISH

Quarante cinq patients (42 %) ont bénéficié d'une FISH au diagnostic. Parmi ces 45 patients, en plus du signal BCR-ABL, 4 patients ont une délétion du dérivé 9 et 3 patients ont des anomalies chromosomiques additionnelles (ACA) il s'agit d'un double Ph1 pour les 3 patients.

2.7. Les données de la PCR

Soixante treize patients (68 %) ont bénéficié d'une RT-PCR au diagnostic. Les 73 patients ont tous un transcrit typique M BCR-ABL de type b2a2 ou b3a2 ou les deux à la fois.

Nous n'avons retrouvé aucun cas de transcrit atypique.

On note une prédominance du type b3a2 du transcrit BCR-ABL chez 42 patients (57.5%) et chez 6 patients (8.2 %) nous avons retrouvé les deux types b2a2 et b3a2.

2.8. Classification des patients selon les groupes de risque

2.8.1 Score pronostique de Sokal

La moitié des patients sont classés de risque intermédiaire : 54 pts (50.5 %), 26 pts (24.3 %) de faible risque et 27 pts (25.2 %) de haut risque (*Figure 20*)

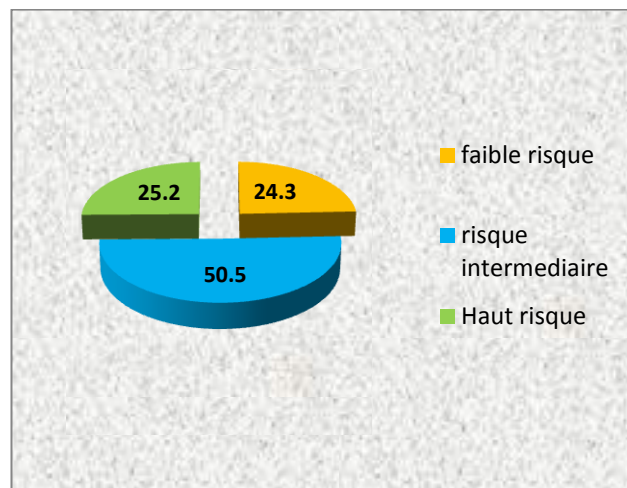


Figure 20 : Répartition des patients selon le score pronostique de Sokal

2.8.2 Score pronostique de Hasford

Près de la moitié des patients sont classés de faible risque selon le score pronostique de Hasford soit 52 pts (48.6 %), 41 pts (38.3 %) de risque intermédiaire et 14 pts (13.1%) de haut risque (*Figure 21*).

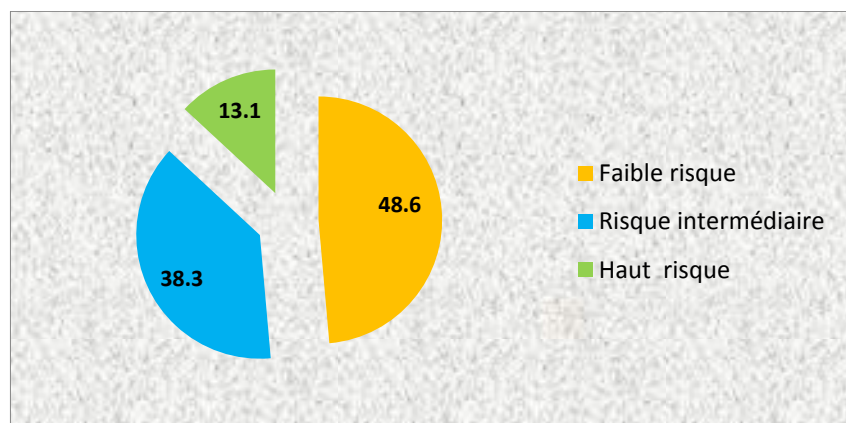


Figure 21: Répartition des patients selon le score pronostique de Hasford

2.8.3 Score pronostique Eutos

Quatre vingt douze patients (86 %) sont classés de faible risque selon le score Eutos et 15 pts (14 %) sont de haut risque (*Figure 22*)

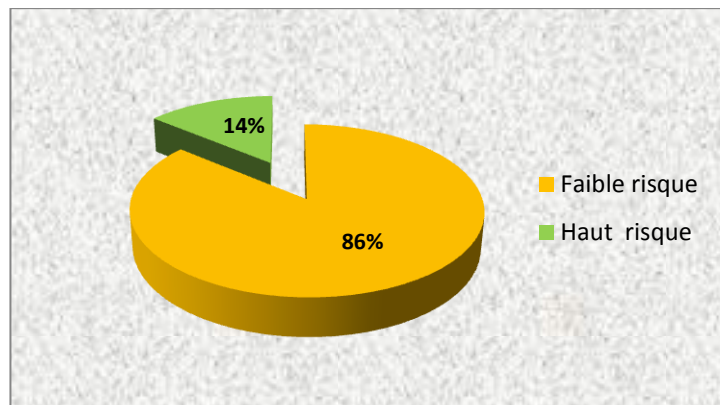


Figure 22 : Répartition des patients selon le score pronostique Eutos

2.8.4 Score pronostique ELTS (Eutos long Term Survival)

La moitié des patients sont classés de faible risque selon le score pronostique ELTS : 53 pts (49,5%), 34 pts (31.8 %) de risque intermédiaire et 19 pts (17.8 %) de haut risque. (*Figure 23*)

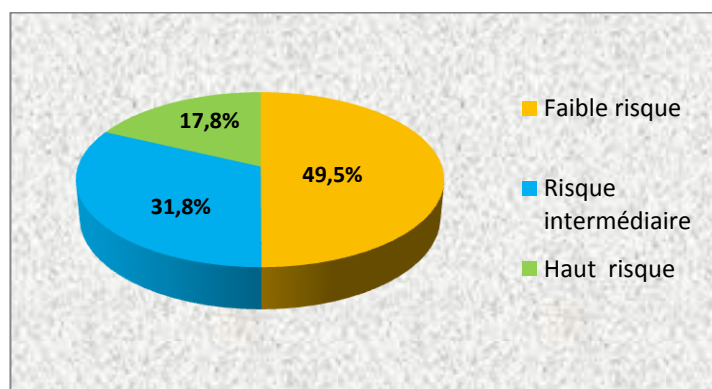


Figure 23 : Répartition des patients selon le score pronostique ELTS

3 Résultats thérapeutiques

Dès que le diagnostic a été établi, Tous les patients ont reçu de l'allopurinol par voie orale à la dose de 10 mg /Kg/jour avec des boissons abondantes.

Chez 4 patientes, le diagnostic a été fait au cours une grossesse évolutive et ces patientes ont été traitées par l'Interferon à raison de 90 µg /semaine pendant une durée de 1 mois pour 2 patientes, 4 mois et 6 mois pour les 2 autres patientes jusqu' à la date de l'accouchement.

L'hydroxyurée a été prescrit chez 71 patients (66,4%) à la dose de 20 à 50 mg/Kg/jour pour diminuer l'hyperleucocytose pendant une durée moyenne de 27 jours (5 à 180 jours) , puis tous les patients ont reçu l'Imatib* en cp à raison de 400 mg / jour au milieu d'un repas principal avec un grand verre d'eau.

3.1 Evaluation de la toxicité du traitement

La tolérance du traitement a été appréciée selon la cotation OMS des effets secondaires des traitements anti cancéreux de 1 à 4 (Voir annexe 2).

3.1.1 Toxicité hématologique (tableau XV)

Une toxicité hématologique a été notée chez 48 pts (45%), représentée par une anémie chez 35 patients (33%), une neutropénie chez 29patients (27 %) et une thrombopénie chez 21patients (19,6%).

Une toxicité concomitante sur 2 ou 3 lignées a été observée chez 18pts (17%).

Tableau XV : Toxicité hématologique

Toxicité Hématologique	Nombre	Pourcentage
Neutropénie	29	27
Anémie	35	33
Thrombopénie	21	19,6
Atteinte concomitante de 2 ou 3 lignées	18	17

3.1.1.1 Neutropénie (tableau XVI)

Quatre pts (3,7%) ont présenté une neutropénie sévère de grades 3 et 4.

Une neutropénie de grades 1 et 2 a été observée chez 25 pts (23,3%).

A noter qu'aucun cas d'épisode infectieux sévère n'a accompagné ces neutropénies

Tableau XVI : Neutropénie selon les grades

Neutropénie	Nombre	Pourcentage
Grade 1 - 2	25	23,3
Grade 3 - 4	4	3,7

3.1.1.2 Anémie (Tableau XVII)

- Trente quatre patients (32 %) ont présenté une anémie de grade 1 et 2
- Une seule patiente a présenté une anémie de grade 3. Cependant, Elle n'a pas nécessité de transfusion sanguine.

Tableau XVII : Anémie selon les grades

Anémie	Nombre	Pourcentage
G1	26	24,3
G2	8	7,5
G 3	1	0.9

3.1.1.3 Thrombopénie (Tableau XVIII)

- Trois pts (2,8%) ont présenté une thrombopénie sévère de grades 3 et 4 sans syndrome hémorragique sévère.

-Une Thrombopénie de grade 1 et 2 a été observée chez 18 pts (17 %).

Tableau XVIII : Thrombopénie selon les grades

Thrombopénie	Nombre	Pourcentage
G1	12	11,2
G2	6	5,6
G3	2	1.8
G4	1	0.9

3.1.2 Toxicités extra hématologiques (tableau XIX)

La toxicité extra hématologique est dominée par les œdèmes palpébraux (plus importants le matin) avec prise pondérale et les crampes musculaires avec douleurs musculo-squelettiques.

- **Œdèmes palpébraux** : rapportés chez 67pts (63 %)
- **Douleurs et crampes musculaires** : chez 47 pts (44 %)
- **Toxicité hépatique** : représentée par une élévation de la bilirubine totale et /ou élévation des transaminases chez 9 Pts (8.4 %) dont 4 pts de grade 3
- **Toxicité rénale** : Observée chez 5 pts (4.6 %) de grade 1, sans incidence thérapeutique.
- **Toxicité cutanée** : Observée chez 11 pts (10 %) dont 8 pts (7 %) de grade 3 et de grade 4 et un arrêt définitif a été nécessaire chez 4 patients (3.7 %).
- Les autres effets indésirables rapportés sont plus rares et de grade 1 ou 2 et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement :
 - Asthénie chez 22 pts
 - Vomissements chez 11 pts

- Douleurs abdominales 11 pts
- Diarrhée 12 pts
- Céphalées chez 3 patients
- Hypophosphorémie chez 12 patients (11.2 %)

Tableau XIX : Toxicités extra hématologiques

Toxicité extra-hématologique	Nombre	Pourcentage
Œdèmes palpébraux	67	63
Crampes et douleurs musculo-squelettiques	47	44
Toxicité digestive	34	32
Asthénie	22	20
Hypophosphorémie	12	11
Toxicité cutanée	11	10
Toxicité hépatique	9	8.4
Toxicité rénale	5	4.6

Le traitement a été interrompu transitoirement chez 24 pts (22 %), dont 4 arrêts définitifs. Soit pour cause d'effets secondaires liés à l'Imatinib, ou par un manque d'observance, pendant une durée moyenne de 19 jours (3 à 70 jours). (Tableau XX).

Un patient a présenté un cancer de vessie diagnostiqué à 4 mois de traitement par Imatib et traité par chimiothérapie intra-vésicale. L'imatib n'a pas été arrêté pendant le traitement de la néoplasie.

Tableau XX : Les interruptions de l'imatib*

Durée de l'interruption de l'imatib* (jour)	Nombre	Pourcentage
≤ 10	7	29.2
10 à 70	13	54.2
Arrêt définitif	4	16,6
Total	24	100

3.2 Evaluation de l'efficacité du traitement

3.2.1 Evaluation de la RHC

La réponse hématologique complète (RHC) a été constatée chez tous les patients (100%) dans un délai médian de 1 mois (1 - 3).

3.2.2 Evaluation de la réponse moléculaire

3.2.2.1 Evaluation de la réponse moléculaire précoce à 3 mois (RMP 3mois) (Figure 24)

La réponse moléculaire à 3 mois a été évaluée chez tous les patients (100 %).

Le taux médian du transcrit BCR-ABL à 3 mois est de 1.7% (0.00011 % à 80 %)

Le niveau de transcrit BCR-ABL à 3 mois est > 10 % chez 28 pts (26.1%), il est compris entre 1 et 10 % chez 39pts (36.5 %) et il est < à 1 % chez 40 pts (37.4 %) dont 25 pts entre 0.1 et 1 % et 15 pts < 0.1 %

Le ratio BCR-ABL /ABL1 est < 10 % chez 79 patients (73.8%).

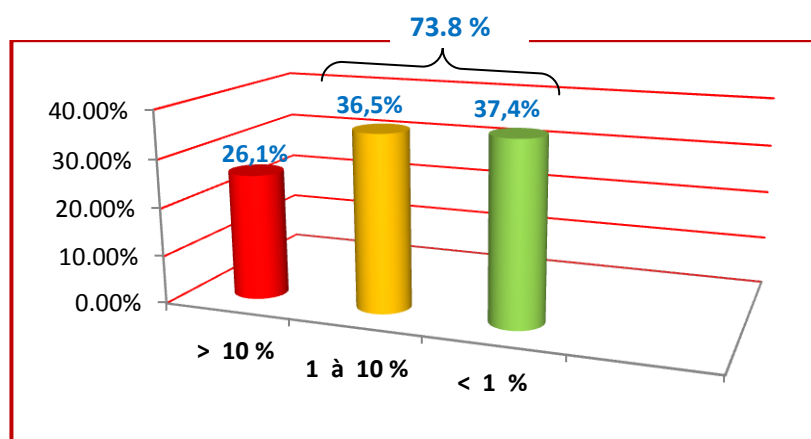


Figure 24 : Ratio BCR-ABL^{IS} à 3 mois

3.2.2.2. Evaluation de la réponse moléculaire précoce à 6 mois (RMP 6mois) (Figure 25)

La réponse moléculaire à 6 mois a été évaluée chez tous les patients (100 %).

Le taux médian du transcrit BCR-ABL à 6 mois est de 0.18 % (0 à 44 %)

Le niveau de transcrit BCR-ABL à 6 mois est > 10 % chez 11 pts (10.2 %), il est compris entre 1 et 10 % chez 24 pts (22.5 %) et il est < à 1 % chez 72 pts (67.3%), dont 44 pts (41 %) avec un taux de transcrit < 0.1 %

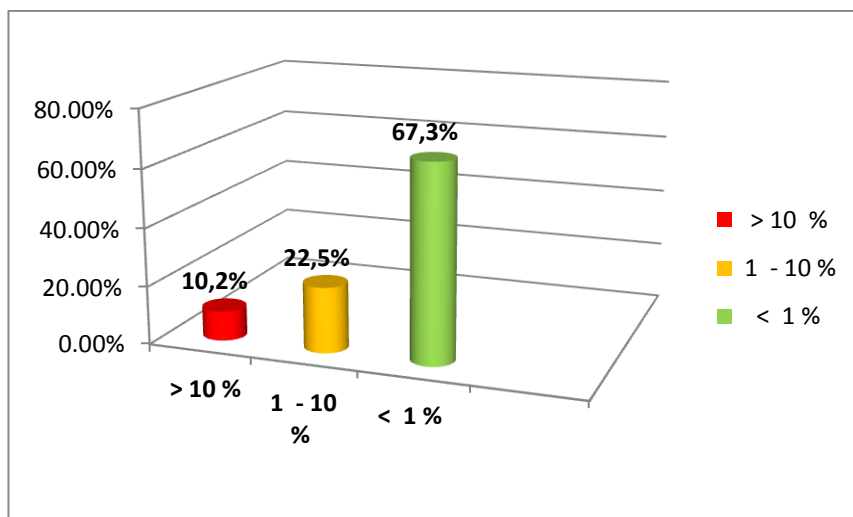


Figure 25 : Réponse moléculaire à 6 mois

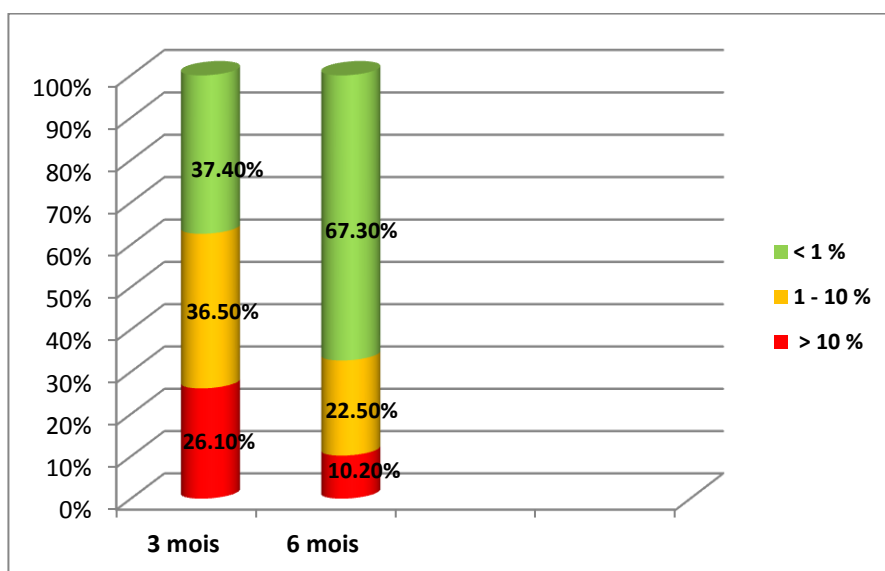


Figure 26 : Réponse moléculaire précoce à 3 mois et à 6 mois

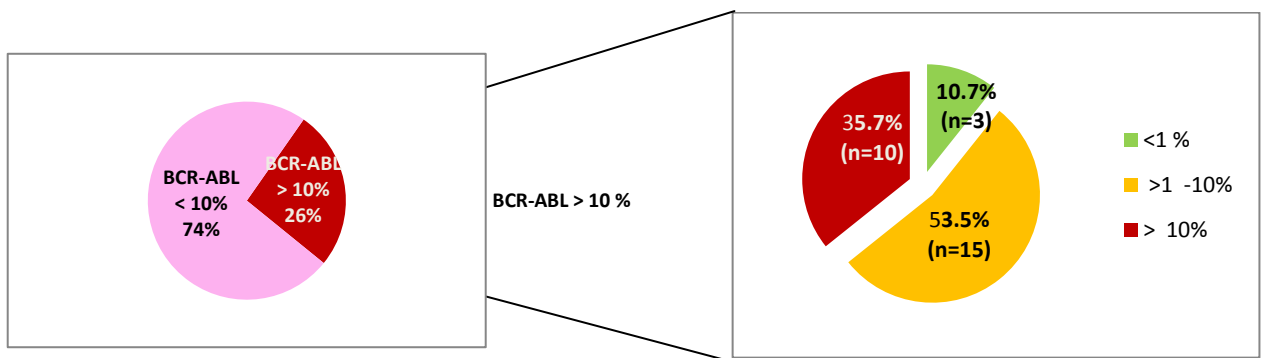


Figure 27 : Réponse moléculaire à 6 mois chez les pts en échec de RMP à 3 mois

Chez les 28 patients en échec de réponse moléculaire précoce à 3 mois (BCR-ABL > 10 %), seulement 3 pts (10.7 %) atteignent une réponse optimale à 6 mois (BCR-ABL < 1 %) (Figure 27).

3.2.2.3. Evaluation de la réponse moléculaire à 12 mois (Figure 28)

A 12 mois de traitement, l'évaluation moléculaire a été faite chez 100 pts (93.4 %)

Sept patients (6.5 %) ne sont pas évaluables : 1 pt est décédé après à 12 mois et 6 patients ont changé de traitement (ITK2) au cours de la première année (avant 12mois) pour cause d'échec ou de toxicité de grade 4.

Parmi les 100 patients évalués à 12 mois, Le niveau de transcrit BCR-ABL est > 1 % chez 12 pts (12 %), il est compris entre 0,1 et 1 % chez 29 pts (29 %) et il est < à 0,1 % chez 59 pts (59%).

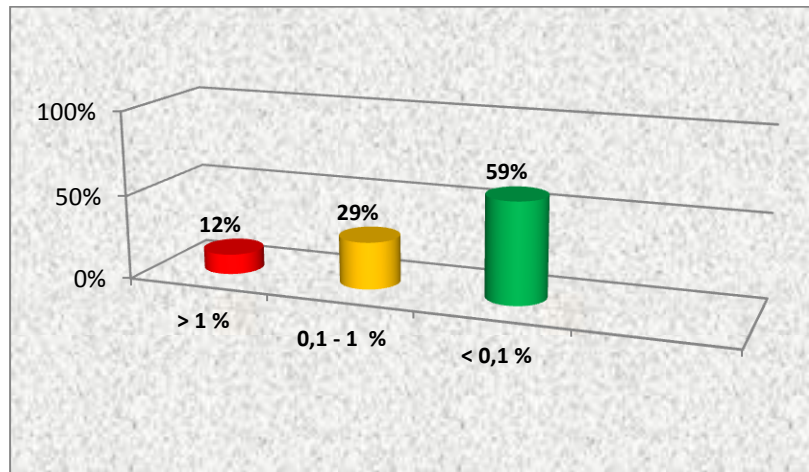


Figure 28 : Réponse moléculaire à 12 mois

3.2.2.4. Evaluation de la réponse moléculaire à 18 mois (Tableau XXI)

A 18 mois de traitement, l'évaluation moléculaire a été faite chez 98 pts (91.5 %).

Neufs patients (8.4 %) ne sont pas évaluables : 8 patients ont changé de traitement avant 18 mois de traitement par imatinib et 1 patient est décédé à 12 mois.

Parmi les 98 patients évalués à 18 mois, Le niveau du ratio BCR-ABL/ABL est > 1 % chez 10 pts (10.2 %), il est compris entre 0,1 et 1 % chez 20pts (20.4%), il est < à 0,1 % chez 68 patients (69.4 %).

Parmi les ces 68 patients, 27 (26.5 %) sont en rémission moléculaire profonde $\geq 4\text{Log}$.

Tableau XXI : Réponse moléculaire à 18 mois

Ratio BCR-ABL/ABL %	Nombre	Pourcentage
>1	10	10.2
0.1 - 1	20	20.4
< 0.1 (RMM)	41	41.8
< 0.01 (RM ⁴)	16	16.3
< 0.0032 (RM ^{4.5})	6	6.1
< 0.001 (RM ⁵)	3	3
Transcrit indétectable	2	2
Total	98	100

3.2.2.5. Evaluation de la réponse moléculaire à 24 mois (Tableau XXII)

A 24 mois de traitement, l'évaluation moléculaire a été faite chez 88 pts (82.2 %).

19 patients (17.7 %) ne sont pas évaluable : 11 patients ont changé de traitement avant le 24^{ème} mois de traitement par imatinib, 2 patients sont décédés à 12 et à 24 mois, 1 patient était en progression et 5 patients n'ont pas atteint 24 mois de traitement au moment de l'analyse.

Parmi les 88 patients évalués à 24 mois, Le niveau Du ratio BCR-ABL/ABL est > 1 % chez 4 pts (4.5 %), il est compris entre 0,1 et 1 % chez 15pts (17 %) et il est < à 0,1 % chez 69 pts (78.4 %). Parmi ces 69 pts, 28 pts (31.8 %) ont une RMM, 23 pts (26.1 %) une RM⁴, 8 pts (9 %) une RM^{4.5}, 7 patients (7.9 %) une RM⁵ et 3 patients (3.4 %) n'ont pas de transcrit détectable (RMC).

Tableau XXII : Réponse moléculaire à 24 mois

Ratio BCR-ABL/ABL %	Nombre	Pourcentage
>1	4	4.5
0.1 - 1	15	17
< 0.1 (RM)	28	31.8
< 0.01 (RM⁴)	23	26.1
< 0.0032 (RMM^{4.5})	8	9
< 0.001 (RMM⁵)	7	7.9
Transcrit indétectable	3	3.4
Total	88	100

3.2.2.6. Evaluation de la réponse moléculaire à 30 mois (Tableau XXIII)

A 30 mois de traitement, l'évaluation moléculaire a été faite chez 73 pts (68.2 %).

Parmi les 73 patients évalués à 30 mois, Le niveau du ratio BCR-ABL/ABL est > 1 % chez 4 pts (5.4%), il est compris entre 0,1 et 1 % chez 7 pts (9.5%) et il est < à 0,1 % chez 62pts (84.9 %).

Parmi les 62 pts en réponse moléculaire, 29 pts (39.7 %) ont une RMM, 20 pts (27.4 %) une RM⁴, 6 pts (8.2%) une RM^{4.5}, 5 pts (6.8 %) une RM⁵ et 2 pts (2.7 %) sont en RMC.

Tableau XXIII : Réponse moléculaire à 30 mois

Ratio BCR-ABL/ABL %	Nombre	Pourcentage
>1	4	5.4
0.1 - 1	7	9.5
< 0.1 (RMM)	29	39.7
< 0.01 (RMM⁴)	20	27.4
< 0.0032 (RMM^{4.5})	6	8.2
< 0.001 (RMM⁵)	5	6.8
Transcrit indétectable	2	2.7
Total	73	100

3.2.2.7. Evaluation de la réponse moléculaire à 48 mois (Tableau XXIV)

A 48 mois, 86 patients (80.3%) sont évaluable sur le plan moléculaire.

Parmi les 21 patients non évaluable, 5 patients sont décédés à 12 mois, 24 mois, 28 mois, 29 mois et à 32 mois d'évolution. Un patient est perdu de vue à 37 mois d'évolution et 15 patients ont été switché vers un ITK de deuxième génération à cause d'une intolérance ou d'un échec.

Parmi les 87 patients évalués à 48 mois, le niveau du ratio BCR-ABL/ABL est > 1 % chez 4 pts (4.6%), il est compris entre 0,1 et 1 % chez 9pts (10.4 %), et il est < à 0.1 % chez 73pts (83.9%).

Parmi les 73 pts en réponse moléculaire, 41 pts (**56.1%**) ont une RMM, 15 pts (**17.2 %**) une RM⁴, 6 pts (6.8%) une RM⁴, 6 pts (6.8 %) une RM⁵ et 5 pts (**5.7 %**) sont en RMC.

Tableau XXIV : Réponses moléculaires à 48 mois

Ratio BCR-ABL/ABL %	Nombre	Pourcentage
>1	4	4.6
0.1 - 1	9	10.4
< 0.1 (RMM)	41	47.1
< 0.01 (RM⁴)	15	17.2
< 0.0032 (RM^{4.5})	6	6.8
< 0.001 (RM⁵)	6	6.8
Transcrit indétectable	5	5.7
Total	87	100

- Un échec tel qu'il a été défini par l'ELN a été observé chez 17 patients (16 %).
- une progression de la maladie durant le traitement a été rapportée chez 6 patients (5.5 %) dont 2 patients ont progressé vers une phase blastique : une acutisation extra-médullaire et une acutisation en leucémie aigue bi phénotypique et 4 patients ont progressé vers une phase d'accélération (Tableau XXV).

Nous avons augmenté la dose d'imatinib chez 25 patients pour une réponse moléculaire non optimale ou pour un échec. Parmi ces 25 patients, 13 ont atteint la RMM après augmentation de dose.

Au total, 21 (19.6 %) patients ont arrêté définitivement l'imatib, soit pour intolérance (4pts), pour décès (5 patients), pour échec ou réponse non optimale (12 patients) et un patient est perdu de vue. A noter que parmi les 5 décès, 1 patient avait arrêté pour intolérance. Après arrêt de l'imatinib, 17 patients (15.8 %) ont reçu un ITK de deuxième génération (Nilotinib : 10 patients et Dasatinib : 7 patients).

Tableau XXV : Réponses au traitement

Réponses	Nombre	Pourcentage
RHC à 3 mois (n=107)	107	100
RMP à 3 mois (ratio < 10 %) (n=107)	79	73.8
RMP à 6 mois (ratio <1 %) (n=107)	72	67.3
RMM à 12 mois (n=100)	59	59
RMM à 18 mois (n=98)	68	63.6
RMM à 24 mois (n=88)	69	64.5
RMM à 48 mois (n=87)	73	83.9
Echec (n=107)	17	15.8
Progression (n=107)	6	5.5

3.2.2.8 Incidence cumulée des réponses moléculaires

Le monitoring régulier a permis de montrer une incidence cumulée des réponses moléculaires optimales en nette progression à partir de 3 mois de traitement, puis atteint un plateau à partir de 30 mois (*Figure 29*)

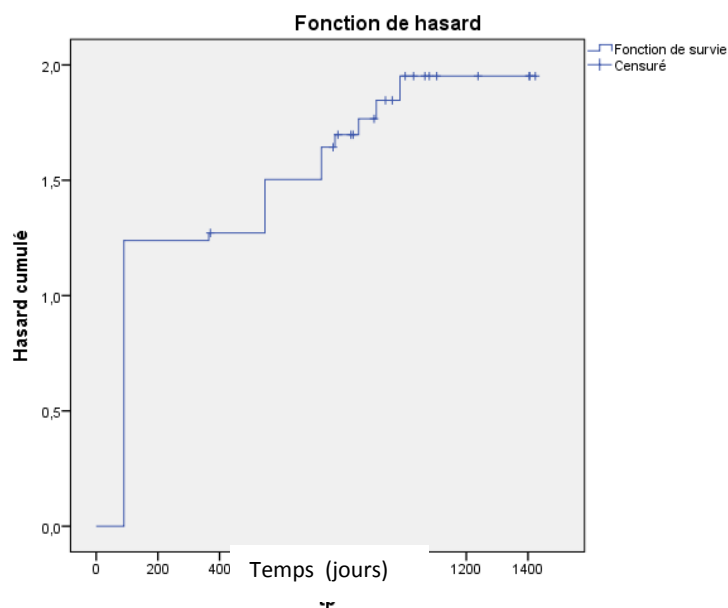
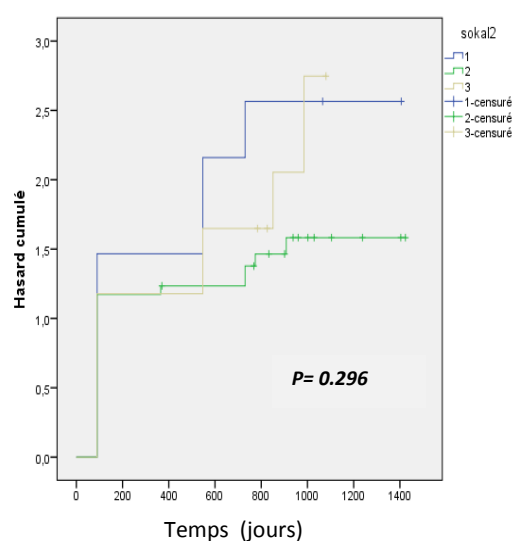


Figure 29 : Incidence cumulée des réponses moléculaires optimales

L'incidence cumulée des réponses moléculaires optimales est différente selon les groupes pronostiques. Cette différence est non significative selon le score pronostique de Sokal, elle est à la limite de la significativité selon le score de Hasford (Figure 30 A et B), à la limite de la significativité selon le score Eutos et elle est significative selon le score ELTS (Figure 31 C et D).

(A) IC des RM selon le score de Sokal



IC des RM selon le score de Hasford (B)

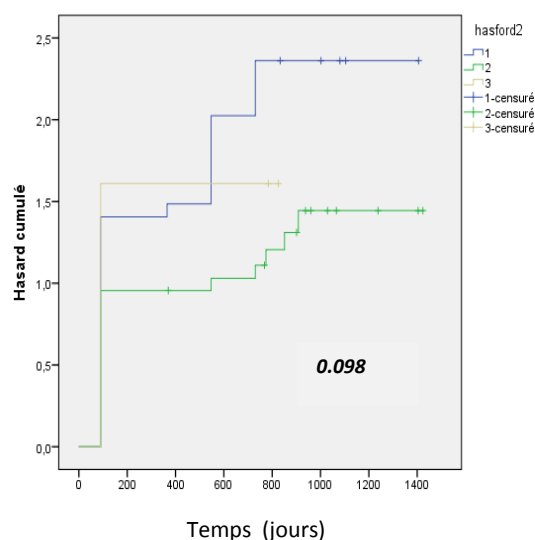
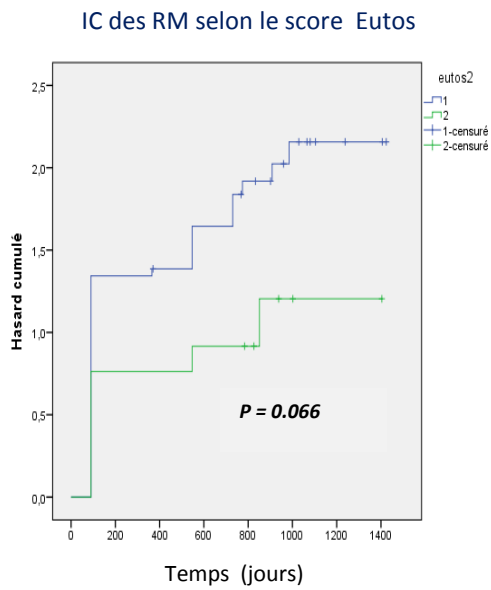


Figure 30: IC des RM selon le score de Sokal (A) et selon le score de Hasford (B)

(C)



(D)

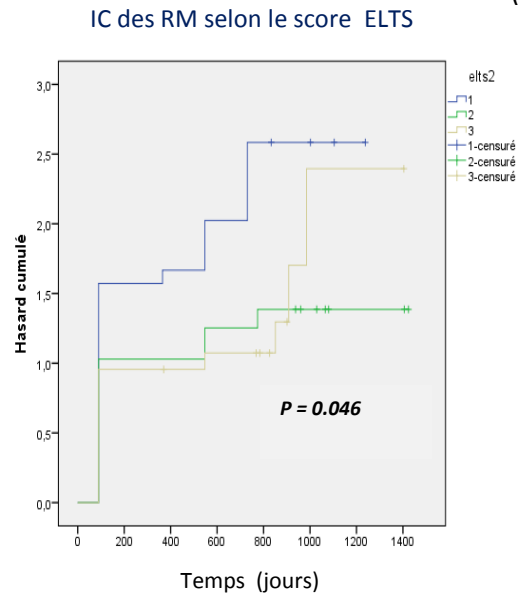


Figure 31 : IC des RM selon le score Eutos (C) et selon le score ELTS (D)

3.2.2.8.1. IC des RMM

L'incidence cumulée des réponses moléculaires majeures évolue également de façon ascendante à partir de 3 mois, puis atteint un plateau entre 30 et 48 mois. (Figure 32).

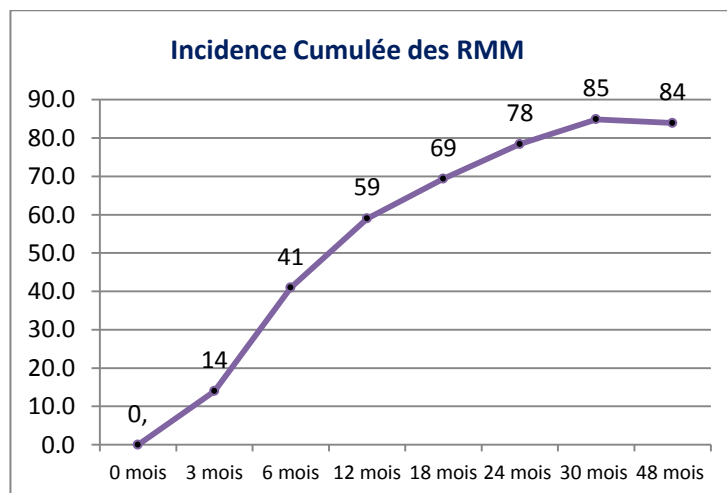


Figure 32: Incidence cumulée des RMM

3.2.2.8.2. IC des réponses moléculaires profondes $\geq 4\text{Log}$

Le taux d'incidence cumulée des réponses moléculaires profondes évolue aussi en augmentant progressivement avec le temps ; il est de 5.6 % à 3 mois, 18.7 % à 6 mois, 26 % à 12 mois, 27.5 % à 18 mois, 44.3 % à 24 mois, 45.2 % à 30 mois et 42 % à 48 mois.

3.2.2.9. Les réponses moléculaires précoces selon la SPMG (Figure 33)

Parmi les patients qui avaient une SPMG (71 patients), 48 patients (**67.6%**) ont obtenu une RMP (BCR-ABL < 10 %) à 3 mois et parmi ceux qui n'avaient pas de SPMG (36 patients), 31 patients (**86.1 %**) ont obtenu une RMP à 3 mois.

La différence entre les groupes avec ou sans SPMG qui atteignent la RMP à 3 mois est à la limite de la significativité ($P = 0.061$).

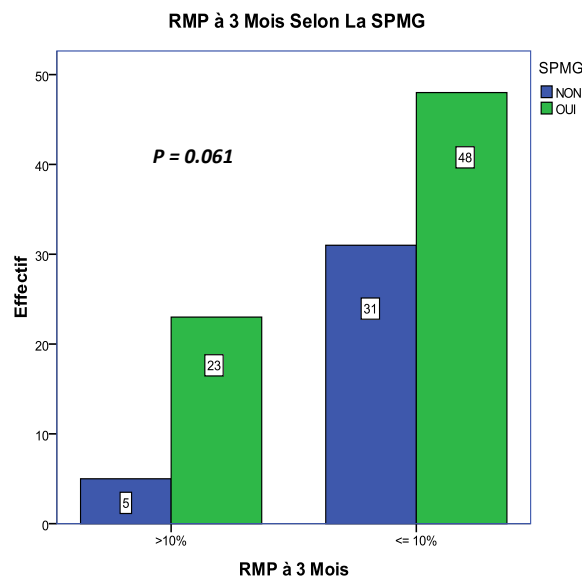


Figure 33 : Réponse moléculaire précoce selon la SPMG

3.2.2.10. Evaluation des réponses moléculaires selon les facteurs pronostiques

3.2.2.10.1 Réponses selon le score de Sokal

- Réponse moléculaire précoce à 3 mois et à 6 mois

Pour la réponse moléculaire précoce à 3 mois, le nombre de patients qui n'a pas atteint la RMP (BCR-ABL > 10 %), est respectivement de 21.4 %, 25.9% et 29.6 % pour les groupes à

faible risque, à risque intermédiaire et à haut risque de Sokal

La différence n'est pas significative ($P=0.8$) (Figure 34)

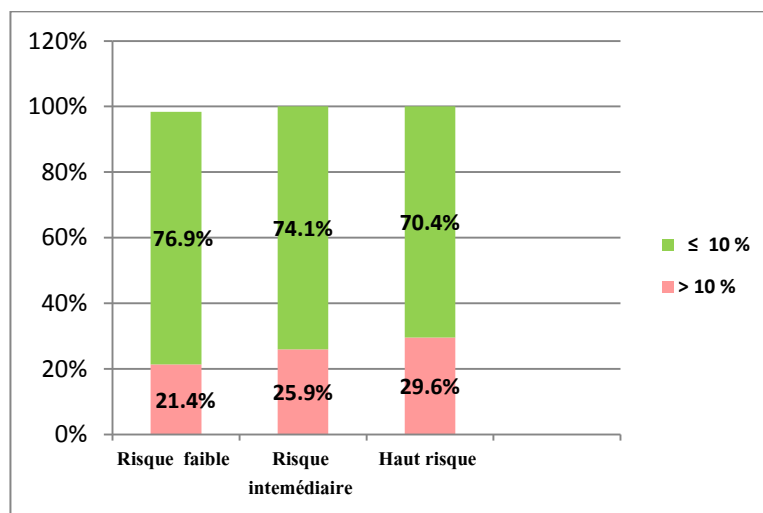


Figure 34 : RMP à 3 mois selon le score pronostique de Sokal

La réponse moléculaire précoce (RMP) à 6 mois, c'est-à-dire un ratio

BCR-ABL / ABL1 < 1% , est atteinte chez 76.9 % , 66.6 % et 59.3% respectivement dans les groupes à faible risque, à risque intermédiaire et à haut risque (Figure 35 ; Figure 36).

La différence entre les 3 groupes pronostiques est non significative ($P= 0.4$)

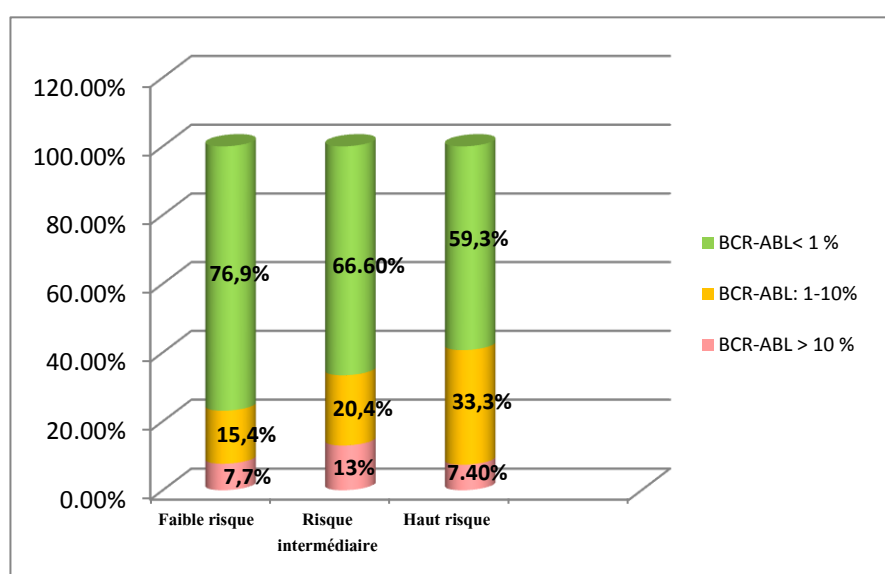


Figure 35 : RMP à 6 mois selon le score pronostique de Sokal

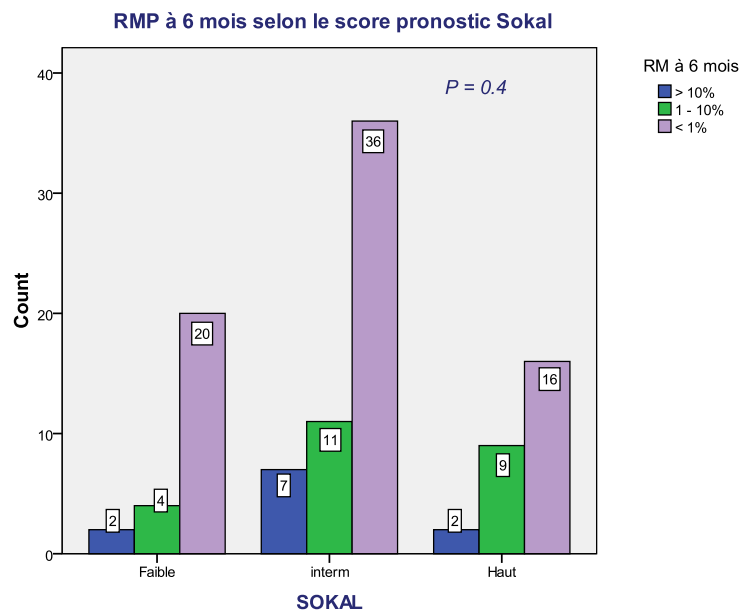


Figure 36 : RMP à 6 mois selon le score pronostique de Sokal

- Réponse moléculaire à 12 mois selon le score de sokal (Figure 37)

Dans le groupe à faible risque (26 patients), 18 (69.2%) ont obtenu une RMM à 12 mois et 8 (30.8%) ne l'ont pas atteinte. Dans le groupe à risque intermédiaire (54 patients), 28 (51.9%) ont obtenu la RMM à 12 mois et 26 (48.1%) ne l'ont pas atteinte et enfin dans le groupe à haut risque (27 patients), 13 (48.1%) ont atteints la RMM à 12 mois et 14 (51.9%) ne l'ont pas atteinte. La différence est non significative ($P=0.3$).

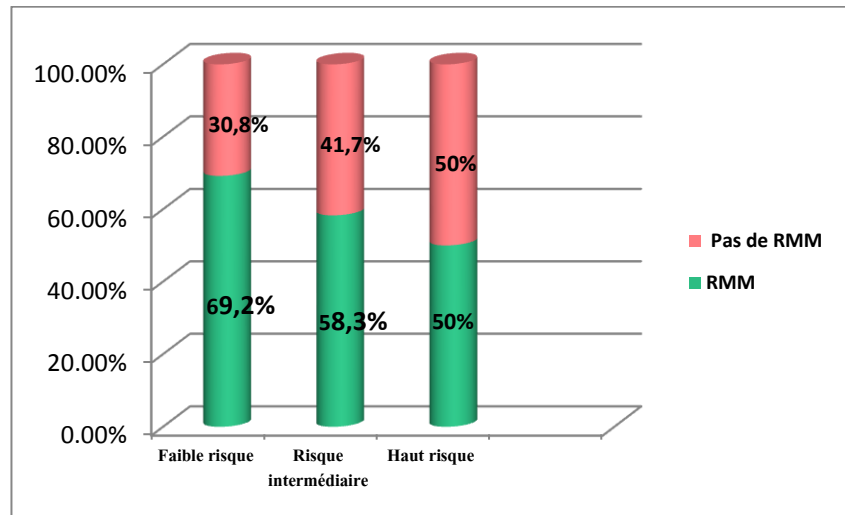


Figure 37 : Réponse moléculaire à 12 mois selon le score de Sokal

- Réponse moléculaire à 18 mois selon le score de Sokal (Figure 38)

Dans le groupe à faible risque (26 patients), la majorité des patients a atteint la RMM à 18 mois soit 22 patients (84.6%).

Dans les groupes à risque intermédiaire (54 patients) et à haut risque (27 patients), la RMM à 18 mois est respectivement de 65.2 % et 61 %.

La différence entre les groupes n'est pas significative ($P=0.137$)

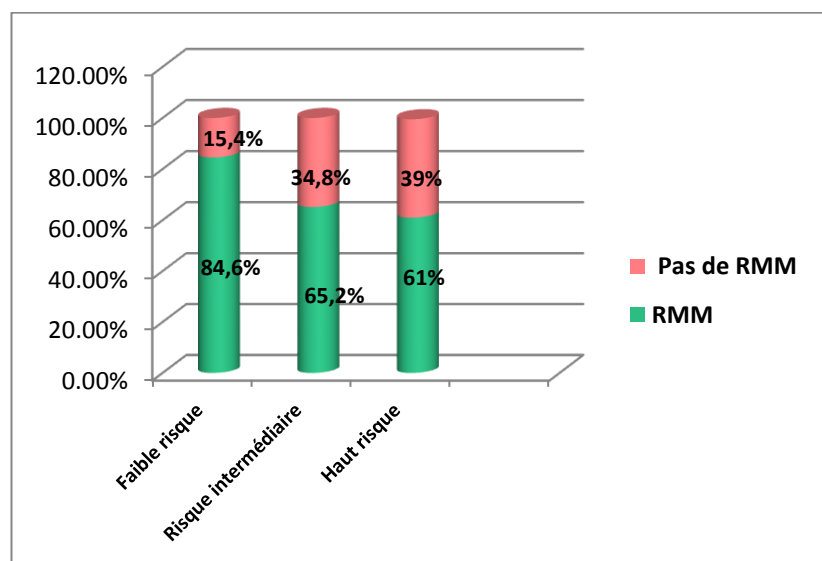


Figure 38 : Réponse moléculaire à 18 mois selon le score de Sokal

- Réponse moléculaire à 24 mois selon le score de Sokal (Figure 39)

Concernant la réponse moléculaire à 24 mois, dans le groupe à faible risque de Sokal (26 pts), la RMM est atteinte dans 96 % des cas. Dans les groupes à risque intermédiaire (54 pts) et à haut risque (27 pts) le taux de RMM à 24 mois est respectivement de 75 % et 64 %. La différence est significative ($P = 0.02$).

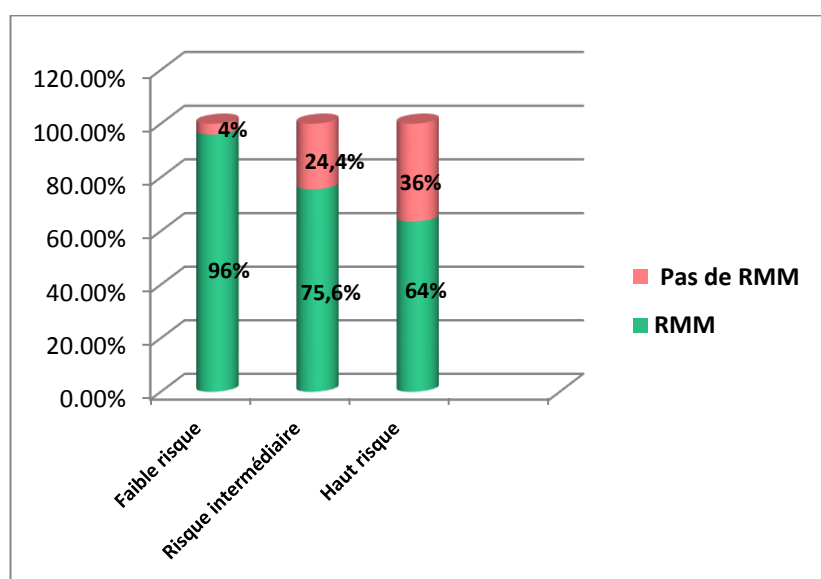


Figure 39 : Réponse moléculaire à 24 mois selon le score de Sokal

- Réponse moléculaire à 48 mois selon le score de Sokal (Figure 40)

A près un suivi médian de 36 mois (11-48 mois), tous les patients évalués qui étaient de faible risque de sokal (26 pts) sont en RMM (**100 %**). Les patients à risque intermédiaire de Sokal (54 pts) et de haut risque (27 pts) ont respectivement **87.2 %** et **75 %** de RMM à 48 mois. La différence est significative ($P = 0.03$).

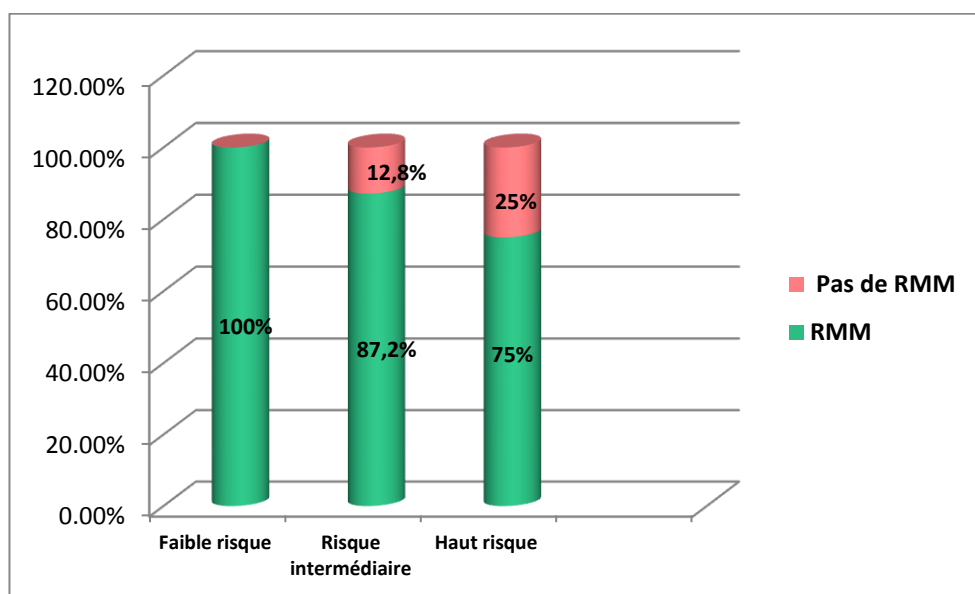


Figure 40 : Réponse moléculaire à 48 mois selon le score de Sokal

3.2.2.10.2. Réponses moléculaires selon le score EUTOS

- RMP à 3 mois selon le score EUTOS (Tableau XXVI)

Selon le score pronostique Eutos, parmi les 15 patients (14 %) classés de haut risque 8 patients (53.3 %) ont atteint la RMP à 3 mois ($\text{BCR-ABL} < 10\%$) et 7 patients (46.7%) ne l'ont pas atteinte. Dans le groupe de faible risque (92 patients), 71 patients (77.2%) ont atteint la RMP à 3 mois et 21 patients (22.8 %) ne l'ont pas atteinte.

La différence entre les groupes est significative ($P = 0.05$).

Tableau XXVI : RMP à 3 mois selon le score pronostique EUTOS

BCR-ABL à 3mois	Haut risque (N=15)	Faible risque (N=92)
	n(%)	n(%)
BCR-ABL > 10 %	7 (46.7)	21 (22.8)
BCR-ABL < 10 %	8 (53)	71 (77.2)

- La réponse moléculaire à 12 mois selon le score EUTOS (Tableau XXVII)

Le taux de RMM à 12 mois est de 60.5 % dans le groupe classé faible risque EUTOS et de 50 % dans le groupe haut risque.

La différence entre les groupes n'est pas significative ($P= 0.4$)

Tableau XXVII : Réponse moléculaire à 12 mois selon le score EUTOS

Réponse moléculaire à 12mois	Haut risque (N=14) n(%)	Faible risque (N=86) n(%)
Pas de RMM (n=41)	7(50)	34(39.5)
RMM (n=59)	7(50)	52(60.5)

- La réponse moléculaire à 18 mois selon le score EUTOS (Tableau XXVIII)

Le taux de RMM à 18 mois est de 72.6 % dans le groupe classé faible risque EUTOS et de 50 % dans le groupe haut risque.

La différence entre les groupes est à la limite de significativité ($P= 0.08$)

Tableau XXVIII : Réponse moléculaire à 18 mois selon le score EUTOS

Réponse moléculaire à 18mois	Haut risque (N=14) n(%)	Faible risque (N=84) n(%)
Pas de RMM (n=30)	7(50)	23(27.4)
RMM (n=68)	7(50)	61(72.6)

- La réponse moléculaire à 24 mois selon le score EUTOS

Le taux de RMM à 24 mois est de 80.5 % dans le groupe classé faible risque EUTOS et de 63.6 % dans le groupe haut risque.

La différence n'est pas significative (P=0.2)

3.2.2.10.3. Réponses selon le score de Hasford (Tableau XXIX)

Concernant les réponses moléculaires à 3 mois, 6 mois, 12 mois, 18 mois, 24 mois et la dernière évaluation, la différence est non significative entre les patients classés de faible risque, de risque intermédiaire et de haut risque de Hasford.

Tableau XXIX : Réponses selon le score de Hasford

Réponses moléculaires	Faible risque	Risque intermédiaire	Haut risque	P
RMP à 3 mois	76.9%	65.9%	85.7%	(P= 0.1)
RMP à 6 mois	51.9%	34.1%	35.7%	(P=0.1)
RMM à 12 mois	63.3%	56.8%	50%	(P= 0.6)
RMM à 18 mois	75.5%	65.7%	57.1%	(P= 0.3)
RMM à 24 mois	80.9%	76.7%	72.7%	(P= 0.8)
RMM à la dernière évaluation	88.9%	89.7%	76.9%	(P= 0.4)

3.2.2.10.4. Réponses selon le score ELTS (Tableau XXX)

Pour ce qui est des réponses moléculaires précoces à 3 mois et 6 mois, de la RMM à 12 mois, 18 mois et 24 mois, la différence entre les groupes faible risque, risque intermédiaire et haut risque ELTS est non significative.

La différence est significative dans les réponses moléculaires des dernières évaluations (P=0.04).

Tableau XXX : Réponses selon le score ELTS

Réponses moléculaires	Faible risque	Risque intermédiaire	Haut risque	P
RMP à 3 mois	79.2%	64.7%	75%	(P= 0.3)
RMP à 6 mois	57.7%	44.4%	25.9%	(P=0.06)
RMM à 12 mois	67.3%	44.8%	57.9%	(P=0.1)
RMM à 18 mois	78.4%	62.1%	55.6%	(P=0.11)
RMM à 24 mois	86%	70.8%	64.3%	(P=0.12)
RMM à 48 mois	91.7%	91.3%	68.8%	(P=0.04)

3.2.2.11. Les réponses moléculaires selon la RMP à 3 mois (Tableau XXXI) (Figure 41)

Cents patients ont été évalués à 12 mois. Parmi les 76 patients évalués qui ont atteint une réponse moléculaire à 3 mois, 57 (**75%**) ont obtenu une RMM à 12 mois.

Dans le groupe des 24 patients évalués qui n'avait pas atteint la RMP à 3 mois 2 patients (**8.3%**) ont obtenu une RMM à 12 mois. La différence est significative ($P < 0.0001$).

Tableau XXXI : RMM à 12 mois selon la RMP à 3 mois

Réponse moléculaire à 12mois	BCR-ABL > 10% à 3mois n (%)	BCR-ABL ≤ 10% à 3mois n (%)	P < 0.0001
Pas de RMM (n=41)	22 (91.7%)	19 (25%)	
RMM (n=59)	2 (8.3%)	57(75%)	

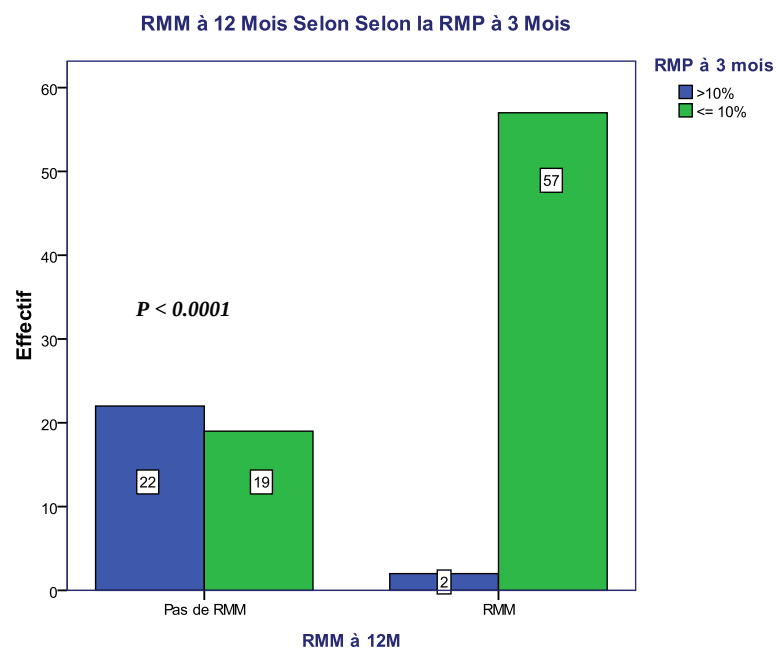


Figure 41 : Réponse moléculaire à 12 mois selon la RMP à 3 mois

A 18 mois, 98 patients ont été évalués. Parmi les 75 patients qui étaient en RMP à 3 mois, 61 patients (81.3%) ont atteint la RMM à 18 mois versus 7 patients (30.4%) parmi les patients en échec de RMP à 3 mois. La différence est significative ($P < 0.0001$) (Tableau XXXII).

Tableau XXXII : RMM à 18 mois selon la RMP à 3 mois

Réponse moléculaire à 18 mois	BCR-ABL > 10% à 3 mois (N = 23) n (%)	BCR-ABL ≤ 10% à 3 mois (N = 75) n (%)	P < 0.0001
Pas de RMM (n=30)	16 (69.6%)	14 (18.7%)	
RMM (n=68)	7 (30.4%)	61 (81.3%)	

A 24mois, 88 patients ont été évalués. Dans le groupe qui a atteint la RMP à 3 mois (69 pts), 60 pts (**87 %**) ont atteint la RMM à 24 mois versus 9 pts (**47.4 %**) dans le groupe en échec de RMP à 3 mois. La différence est significative ($P < 0.0001$) (Tableau XXXIII) (Figure 42).

Tableau XXXIII : RMM à 24 mois selon la RMP à 3 mois

Réponse moléculaire à 24mois	BCR-ABL > 10% à 3mois n (%)	BCR-ABL ≤ 10% à 3mois n (%)	$P < 0.0001$
Pas de RMM (n=19)	10 (52.6%)	9 (13%)	
RMM (n=69)	9 (47.4%)	60 (87%)	

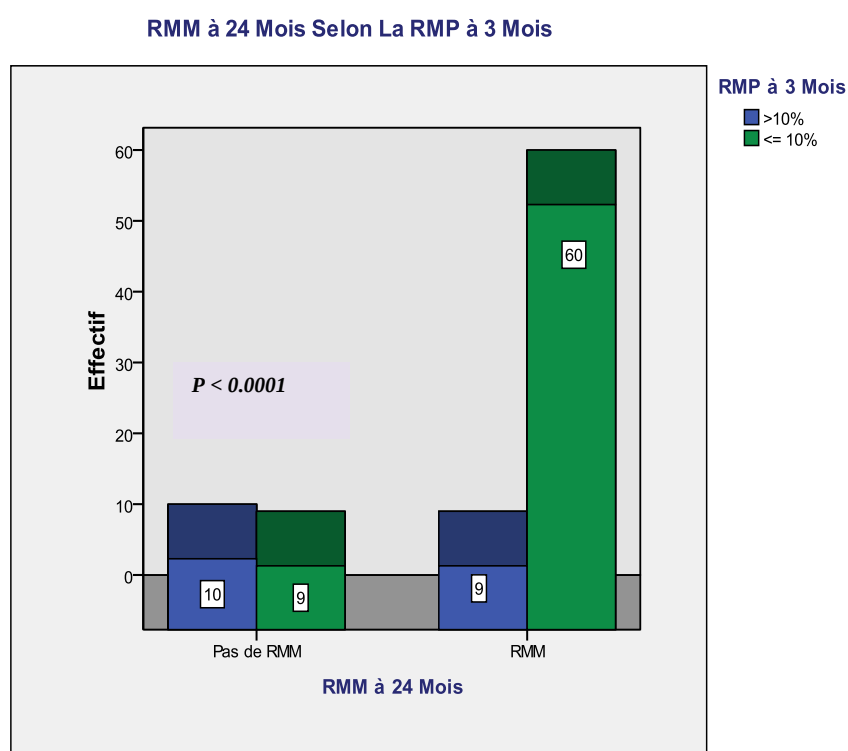


Figure 42: Réponse moléculaire à 24 mois selon la RMP à 3 mois

A la dernière évaluation moléculaire (48 mois), 87 patients ont été évalués.

La RMM est atteinte dans **94.3 %** dans le groupe qui a obtenu une RMP à 3 mois, et dans **58.8 %** dans le groupe en échec de la RMP à 3 mois (Tableau XXXIV) (Figure 43).

La différence est significative ($P < 0.0001$).

Tableau XXXIV : RMM à 48 mois selon la RMP à 3 mois

Réponse moléculaire à la dernière évaluation	BCR-ABL > 10% à 3mois n (%)	BCR-ABL ≤ 10% à 3mois n (%)	$P < 0.0001$
Pas de RMM (n=11)	7 (41.2%)	4 (5.7%)	
RMM (n=76)	10(58.8%)	66 (94.3%)	

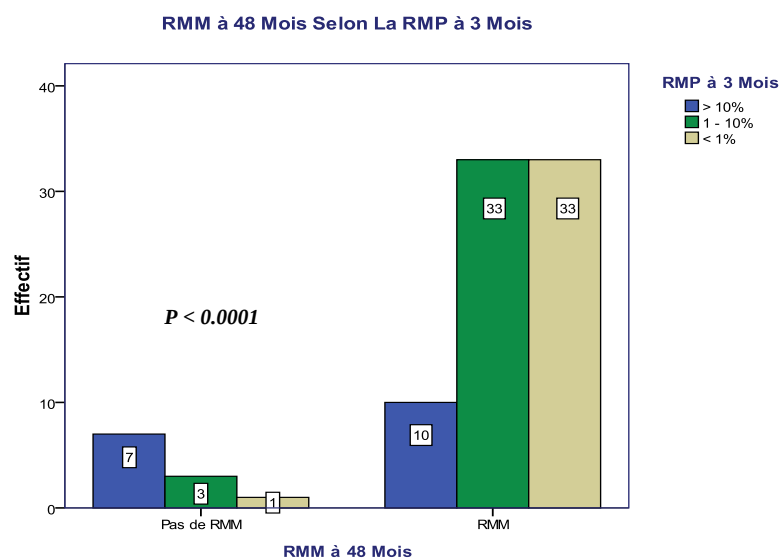


Figure 43 : RMM à 48 mois selon la RMP à 3 mois

3.2.2.12. Les réponses moléculaires selon les interruptions de traitement

Le traitement a été interrompu chez 24 pts (22 %) ; soit pour cause d'effets secondaires liés à l'Imatinib ou par un manque d'observance, pendant une durée moyenne de 19 jours (3 à 70 jours). Le taux de RMM à la dernière évaluation est de **91.5 %** dans le groupe de patients qui n'ont jamais arrêté leur traitement versus **68.8 %** dans le groupe de patients qui ont eu des interruptions de traitement. La différence est significative ($P=0.013$).

Pour ce qui est des RMP à 3 mois et 6 mois, elles sont meilleures chez les patients qui n'ont jamais arrêté leur traitement.

- A 3 mois, le taux d'échec de la RMP est de **19.3 %** pour ceux qui n'ont pas arrêté le traitement vs **50 %** pour ceux qui ont fait des arrêts.

La différence est significative ($P = 0.004$) (Figure 44).

- A 6 mois, dans le groupe de patients qui n'a pas fait d'interruption de traitement, **10.8 %** ont un transcrit $> 10 \%$, **15.7 %** un transcrit entre 1 et 10 % et **73.5 %** un taux $< 1 \%$.

Dans le groupe de patients qui ont fait des interruptions, **8.3 %** ont un taux $> 10 \%$, **45.8 %** un taux entre 1 et 10 % et **45.8 %** un taux $< 1 \%$. La différence est significative ($P = 0.005$) (Figure 45).

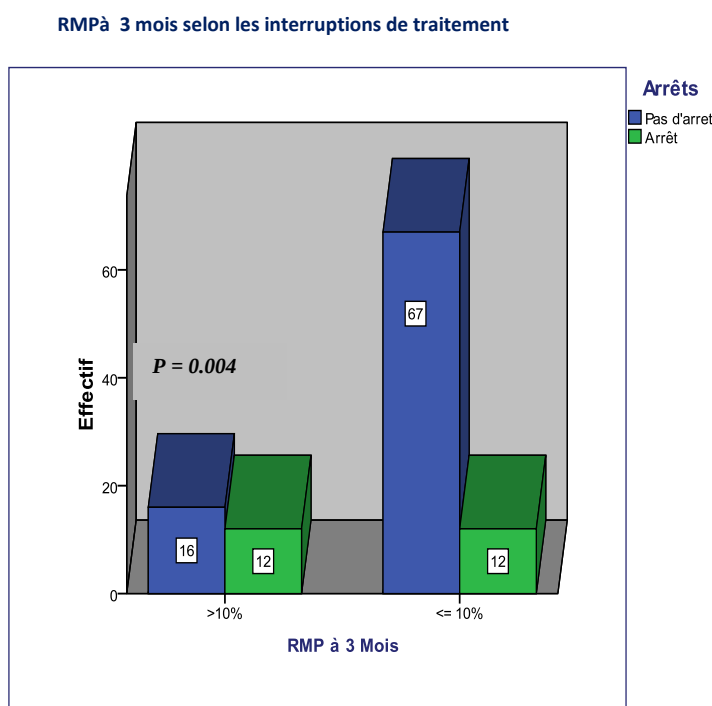


Figure 44 : RMP à 3 mois selon les interruptions de traitement

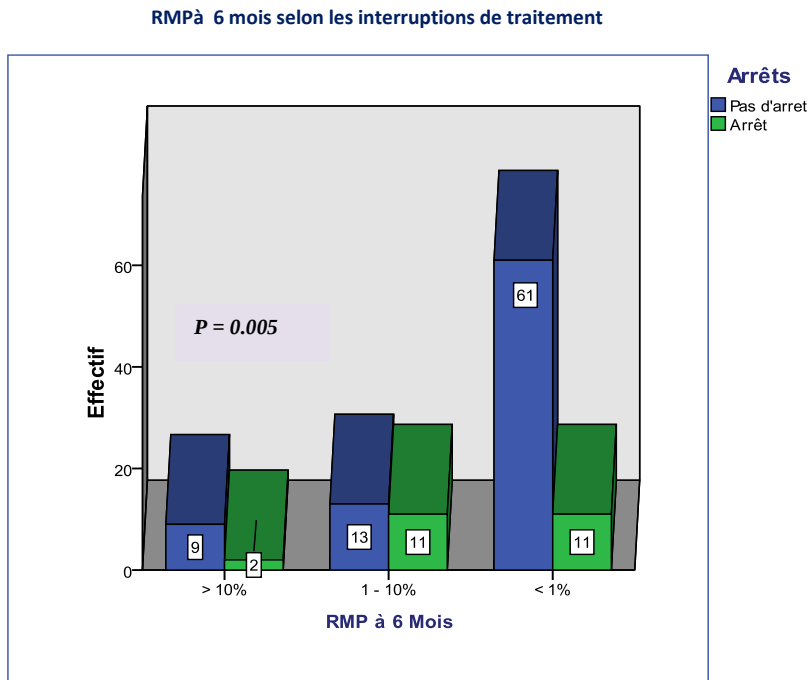


Figure 45 : RMP à 6 mois selon les interruptions de traitement

- Dans le groupe de patients qui n'ont pas interrompu le traitement, le taux de RMM à 12 mois est de **67.1 %** vs **28.6 %** de RMM à 12 mois dans le groupe de patients qui ont fait des interruptions de traitement. La différence est significative ($P= 0.001$). (Figure 46)

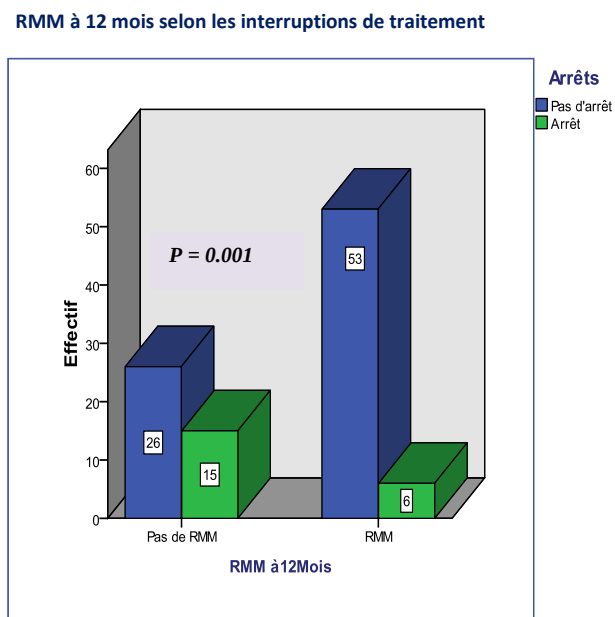


Figure 46 : Réponse moléculaire à 12 mois selon les interruptions de traitement

3.3 Devenir des patients

Sur les 107 patients, 102 sont vivants, 76pts (74.5%) sont en rémission moléculaire majeure, 15 (15 %) sont vivants sous traitement par un ITK de deuxième génération, 5 sont décédés, 10 ont rechuté et un patient est perdu de vue en rémission moléculaire majeure après un suivi de 37 mois.

3.3.1 Les rechutes

Parmi les 107 patients inclus, 10 patients soit **9.3 %** ont rechuté dans un délai médian de 21 mois avec des extrêmes de 11 et 36 mois.

Nous avons noté 4 rechutes moléculaires, dont 3 ont réobtenu une RMM après augmentation de dose à 600 mg d'imatinib et 1 patient est vivant sous Nilotinib depuis 6 mois mais toujours en échec moléculaire.

Six patients (60 %) sur les 10 rechutes ont présenté des rechutes hématologiques avec progression vers la phase blastique de la maladie chez 2 patients, une patiente en leucémie aigue bi phénotypique, décédée à 12 mois de suivi et un patient en transformation extra-médullaire décédé à 28 mois de suivi. 4 patients ont progressé vers une phase accélérée de la maladie, deux d'entre eux sont traités par un ITK2 depuis 10 et 14 mois, ils sont en échec, les deux autres sont en attente d'un changement de traitement pour un ITK2.

3.3.1.1 Caractéristiques des patients en rechute

Parmi les 10 patients en rechute, 80 % ont rechuté au cours des deux premières années après le diagnostic et 20 % au cours de la troisième année.

3.3.1.2 Rechutes selon les scores pronostiques (Tableau XXXV).

Selon le score pronostique de Sokal, 10 % des rechutes avaient un score faible, 50 % un score intermédiaire et 40 % avaient un score élevé.

Deux patients (20 %) parmi les 10 qui ont rechuté avaient un score Eutos élevé et 8 patients (80 %) un score Eutos bas.

La moitié des patients qui ont rechuté avaient un score faible selon le score de Hasford et seulement 2 patients avaient un haut risque.

Les taux de rechute ont été répartis de façon équivalente dans les groupes pronostiques de faible risque, de risque intermédiaire et de haut risque selon EL

Tableaux XXXV: Répartition des rechutes selon les scores pronostiques

Scores pronostiques	Score de Sokal n(%)	Score Eutos n(%)	Score de Hasford n(%)	Score ELTS n(%)
Faible risque	1(10)	2(20)	5(50)	3(30)
Risque intermédiaire	5(50)	/	3(30)	4(40)
Haut risque	4(40)	8(80)	2(20)	3(30)

3.3.2 Les échecs

L'échec tel que défini par l'ELN en 2013 a été observé chez 17 patients (15.9 %).

Les 17 échecs étaient tous des échecs sur le plan moléculaire. Parmi eux, 12 patients ont changé de traitement pour un ITK2 : 4 patients sont en RMM profonde, 1 patient en RMM 3, trois patients sont toujours en échec, dont 2 switchés pour un deuxième ITK2 (non encore évalués) et 3 patients ne sont pas encore évalués (switchés depuis moins de 6 mois).

Cinq patients parmi les 17 en échec ont bénéficiés d'une augmentation de dose d'imatinib, dont 1 est en RMM et 4 patients sont toujours en échec.

Parmi les 17 patients qui ont changé de traitement par un ITK2, 10 patients ont été switchés vers nilotinib : un patient switché pour une rechute avec progression vers une phase blastique (décédé), 4 patients sont en RMM profonde, un patient est toujours en échec après 6 mois de traitement et 4 patients ne sont pas encore évalués (switch depuis moins de 6 mois).

Sept patients ont reçu le dasatinib, parmi eux, 2 sont en progression, un patient est décédé d'une décompensation cardiaque, 3 patients sont en RMM et un patient est en échec, en attente d'un deuxième switch.

Au total, à la dernière évaluation, 17 patients sont en échec dont 7 patients sous ITK 2 depuis 1 mois chez 2 patients, 2 mois chez 1 patient, 6 mois chez 2 patients, 10 mois chez 1 patient et 15 mois chez 1 patient.

3.3.3 Les décès

Cinq patients (4.7%) sont décédés. Deux décès sont liés à la progression de la maladie et 3 décès ne sont pas en relation avec la LMC ou son traitement.

- Une patiente âgée de 69 ans est décédée précocement sous traitement à 12 mois.

Elle n'est pas évaluable. Elle a progressé vers une phase blastique à 11 mois alors qu'elle était en RHC et son niveau du transcrit BCR-ABL à 6 mois était de 2.9 %.

- Un patient âgé de 42 ans, décédé à 28 mois après une rechute et progression à 18 mois, il a présenté une transformation extra-médullaire : Sarcome myéloïde de l'os iliaque qui n'a pas répondu à la chimiothérapie ni à la radiothérapie. Ce patient était en RMM à 12 mois.

- Une patiente âgée de 65 ans est décédée à 24 mois d'une embolie pulmonaire après intervention chirurgicale pour péritonite aiguë. Elle était en RMM profonde.

- Un patient âgé de 65 ans est décédé à 32 mois d'un cancer du pancréas. Il était en RMM.

- Une patiente âgée de 69 ans est décédée à 29 mois d'une décompensation cardiaque. Elle avait des antécédents d'HTA et diabète, l'imatinib a été arrêté à 9 mois à cause d'une toxicité cutanée grade 4 récidivante et remplacé par le dasatinib. Elle a présenté des effets secondaires au dasatinib à type de neutropénie grade 2, épanchement pleural et péricardique de petite abondance. Elle est décédée en RMM profonde à 18 mois de traitement par dasatinib.

3.4 Courbes de survie

Après une médiane de suivi de 36 mois (12 mois - 48 mois), nous avons observé 24 événements.

3.4.1 Courbes de survie globale (Figure 47)

Nous avons noté 2 décès à 2 ans et 3 décès entre 24 et 48 mois.

- La survie globale à 2 ans est de **99.1 %** avec un intervalle de confiance IC à 95% [93.3 % - 100 %].

- La survie globale à 48 mois est de **94.2 %** avec un IC à 95% [89.3 % – 99.1 %].

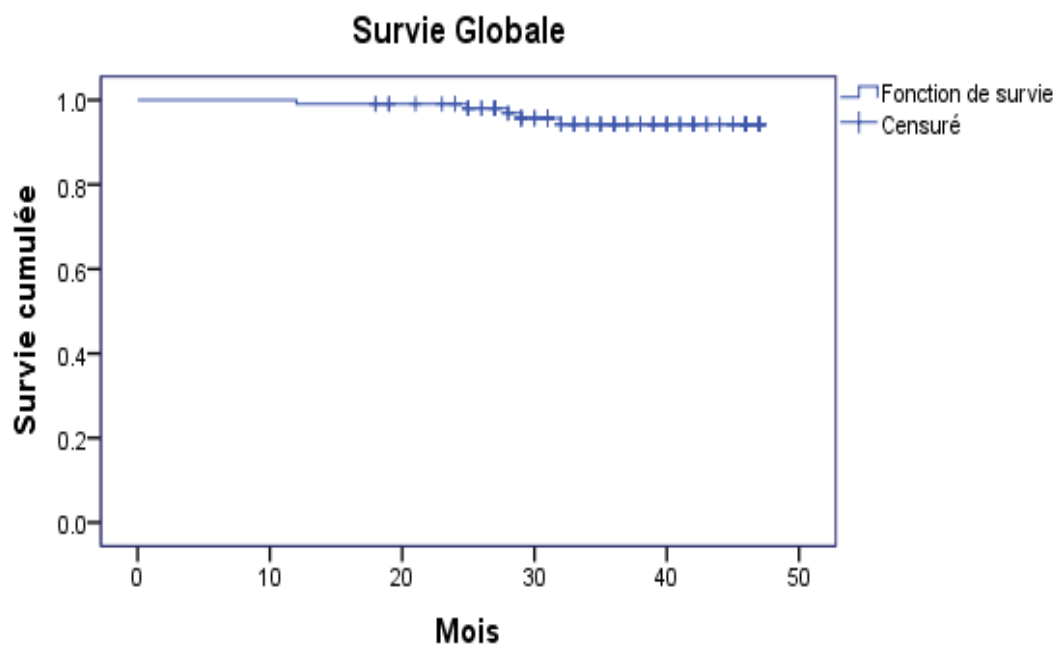


Figure 47 : Survie globale à 48 mois

3.4.2 Survie sans événements (Figure 48)

24 événements ont été observés.

La survie sans événements à 2 ans est de **85.8 %** avec un IC à 95 % [79 % - 92.4 %].

La survie sans événements à 48 mois est de **73.4 %** avec un IC à 95 % [65 % - 82 %].

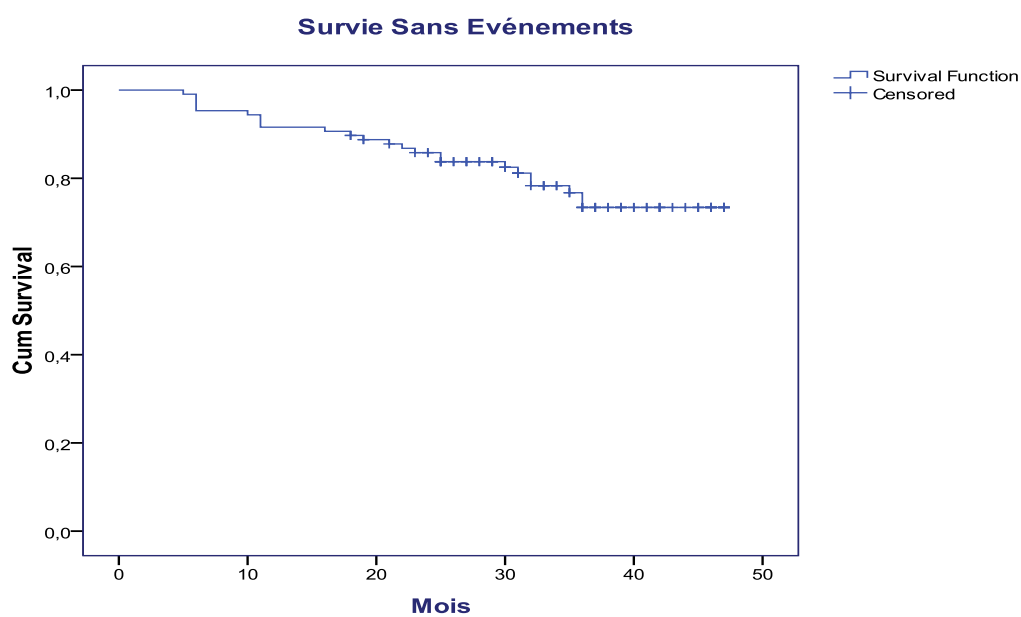


Figure 48 : Survie sans événement à 48 mois

3.4.3 Survie sans progression (Figure 49)

Nous avons noté que 6 patients ont progressé vers des phases avancées de la maladie (phase accélérée et phase blastique).

- La survie sans progression à 2 ans est de **97.1 %** avec IC à 95 % [94 % - 100 %].
- La survie sans progression à 48 mois est de **89.4 %** avec IC à 95 % [83 % - 96%].

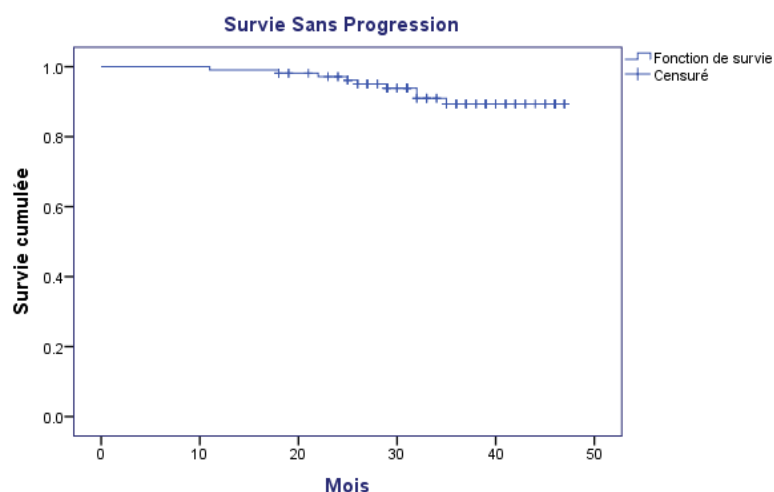


Figure 49 : Survie sans progression à 48 mois

3.4.4 Comparaison des survies selon les facteurs pronostiques

3.4.4.1 Comparaison des survies selon l'âge < 60 ans et ≥ 60 ans

- Survie globale selon l'âge (Figure 50)

Dans la tranche d'âge inférieure à 60 ans, nous avons observé un seul décès et 4 décès dans la tranche d'âge supérieure ou égale à 60 ans (Tableau XXXVI).

Tableau XXXVI : Nombre de décès selon l'âge

Age	Nombre patients	Nombre de décès à 48 mois
< 60 ans	88	1
≥ 60 ans	19	4
Global	107	5

- Pour les sujets < 60 ans, le taux de SG est de **98.6 %** avec un IC de 95 % [95.8 % - 100 %].
- Le taux de SG pour les sujets ≥ 60 ans est de **73.3 %** avec un IC de 95 % [50.5 % - 96 %].

La différence est significative dans la SG à 48 mois ($P < 0.0001$).

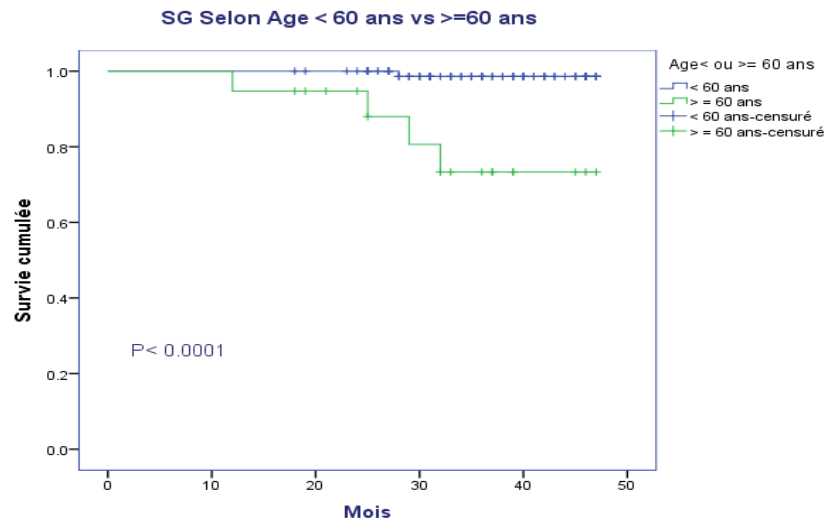


Figure 50 : SG à 48 mois selon l'âge < 60 ans vs ≥ 60 ans

- Survie sans événements selon l'âge < 60 ans et ≥ 60 ans (Figure 51)

Chez les sujets < 60 ans nous avons observé 17 événements et chez les sujets ≥ 60 ans, 7 événements.

-La SSE à 2 ans est de **87.4 %** ; IC à 95 % [80.5 % - 94 %] chez les sujets < 60 ans versus **78.6 %** ; IC à 95 % [60 % - 97 %] chez les sujets ≥ 60 ans.

-La SSE à 48 mois est de **77.3%** ; IC à 95% [67.3 % - 87.2 %] pour l'âge < 60 ans vs **54.4%** avec un IC à 95% [28 % - 80.8 %] pour l'âge ≥ 60 ans.

En comparant la SSE à 48 mois selon l'âge, il existe une différence proche de la significativité ($P = 0.065$).

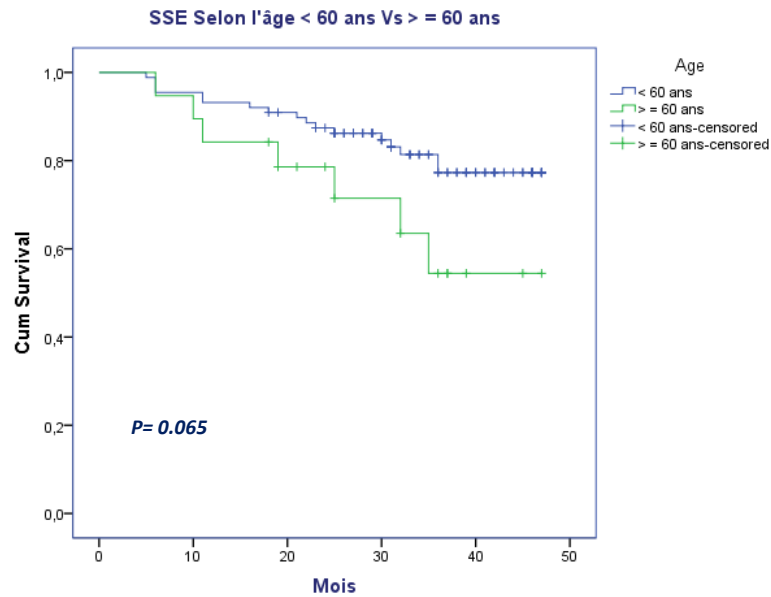


Figure 51 : SSE à 48 mois selon l'âge < 60 ans vs ≥ 60 ans

- Survie sans progression selon l'âge < 60 ans et ≥ 60 ans (Figure 52)

La SSP à 48 mois chez les patients < 60 ans est de **95.9 %** avec un IC à 95 % [91% - 100%], chez les patients de 60 ans ou plus, elle est de **57.7 %** ; IC à 95 % [32% - 84%].

En réalisant un test de Log Rank, la différence est significative ($P < 0.0001$).

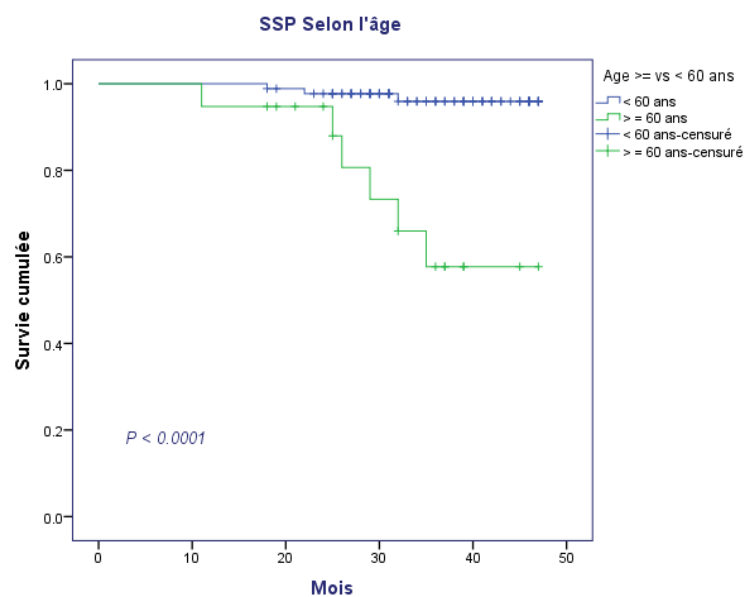


Figure 52 : SSP à 48 mois selon l'âge < 60 ans vs ≥ 60 ans

3.4.4.2 Comparaison des survies selon le sexe

- Survie globale selon le sexe (Figure 53)

- La SG à 2 ans chez l'homme est de **100 %**, chez la femme, elle est de **97.9 %** ; IC à 95 % [93.7 % - 100 %].

- La SG à 48 mois est de **95.2%**; IC à 95 % [88.5 % - 100 %] chez l'homme et de **93 %** ; IC à 95 % [85.3 % - 99.8 %] chez la femme.

La différence dans la SG selon le sexe est non significative ($P = 0,487$).

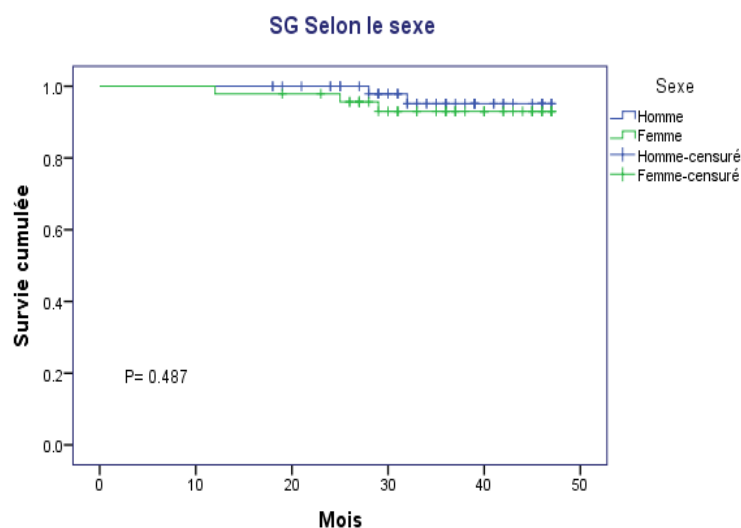


Figure 53 : SG à 48 mois selon le sexe

- Survie sans événements selon le sexe (Figure 54)

Nous avons observé 14 événements parmi les 60 hommes ; parmi les 47 femmes, nous avons observé 10 événements.

- La SSE à 2 ans chez la femme est de **82.9%** ; IC à 95 % [72 % - 93.6 %] vs **88.2 %** ; IC à 95 % [80 % - 96.4 %] chez l'homme.

- La SSE à 48 mois est de **77.6 %** ; IC à 95% [65.2 % - 90 %] chez la femme vs **68.5%** ; IC à 95% [53.8 % - 83.2 %] chez l'homme. La différence dans la SSE à 48 mois entre les deux sexes est non significative ($p = 0,7$).

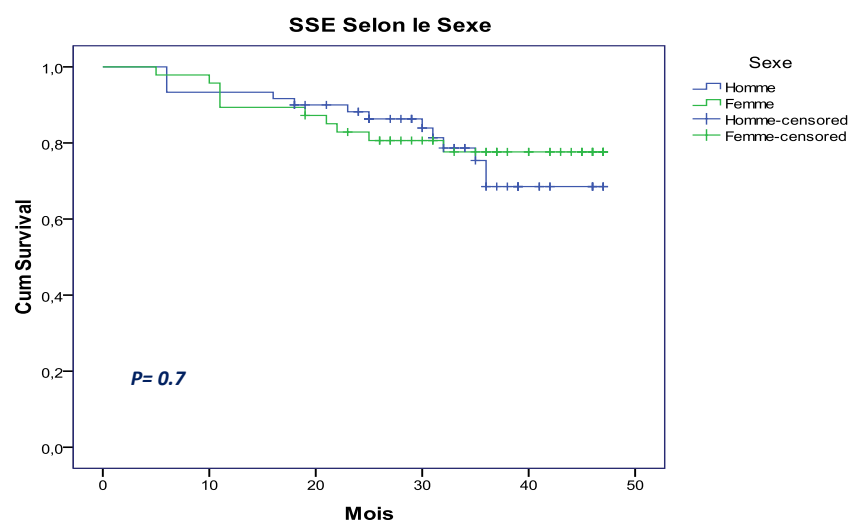


Figure 54 : SSE à 48 mois selon le sexe

- Survie sans progression selon le sexe (Figure 55)

Le taux de SSP à 2 ans chez l'homme est de **98.3 %** ; IC à 95% [95 % - 100 %] ;
chez la femme, il est de **95.7 %** ; IC à 95% [89.8 % - 99.5 %].

Le taux de SSP à 48 mois est de **92.3 %** ; [IC à 95% [83.6% - 100 %] chez l'homme
versus **85.6 %** ; IC à 95% [75 %- 96 %] chez la femme.

La différence dans la SSP entre les deux sexes est non significative ($P = 0.192$).

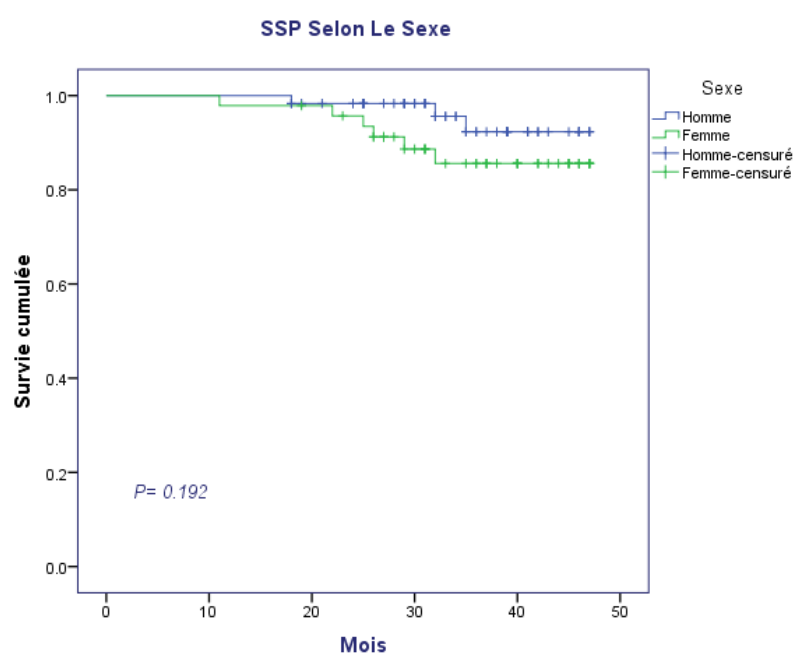


Figure 55 : SSP à 48 mois selon le sexe

3.4.4.3 Comparaison des survies selon la splénomégalie

- Survie globale selon la SPMG (Figures 56, 57)

Aucun décès n'a été noté chez les patients qui n'avaient pas de SPMG au diagnostic.

Parmi les patients avec une SPMG, nous avons enregistré 5 décès, 3 patients avaient un DS < 10 cm et 2 patients avaient un DS > 10 cm.

La SG à 48 mois est de **100 %** chez les patients qui n'avaient pas de SPMG, elle est de **90.6 %** chez les patients qui avaient une SPMG ; IC à 95% [82.5 % - 98.6 %].

La différence dans la SG entre les sujets avec ou sans SPMG est à la limite de la significativité ($P = 0.075$).

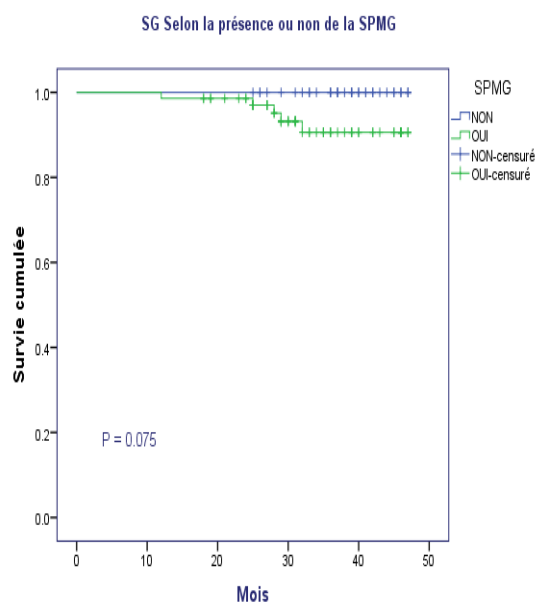


Figure 56 : Survie globale à 48 mois selon la SPMG

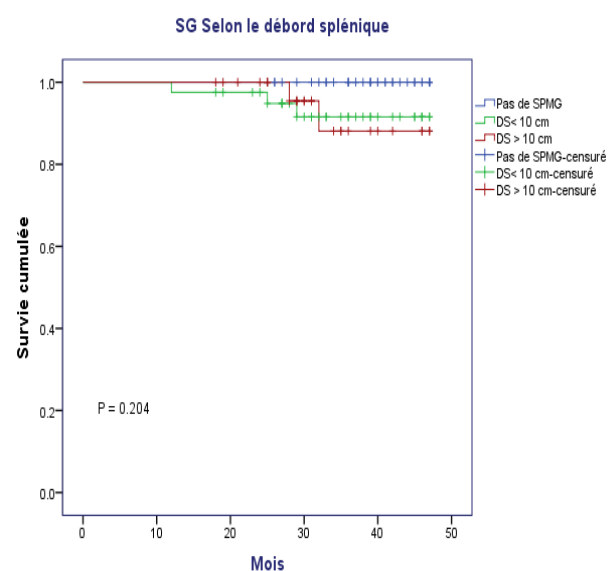


Figure 57: Survie globale à 48 mois selon le DS < 10 ou > 10 cm

- Survie sans événements selon la SPMG (Figure 58)

Les patients qui n'avaient pas de SPMG ont une SSE à 48 mois supérieure à celle des patients qui avaient une SPMG, **83.5 %** IC à 95% [69.9 % - 97 %] versus **68 %** ; IC à 95% [55.2 % - 80.7 %], avec une différence à la limite de la significativité ($P = 0.057$).

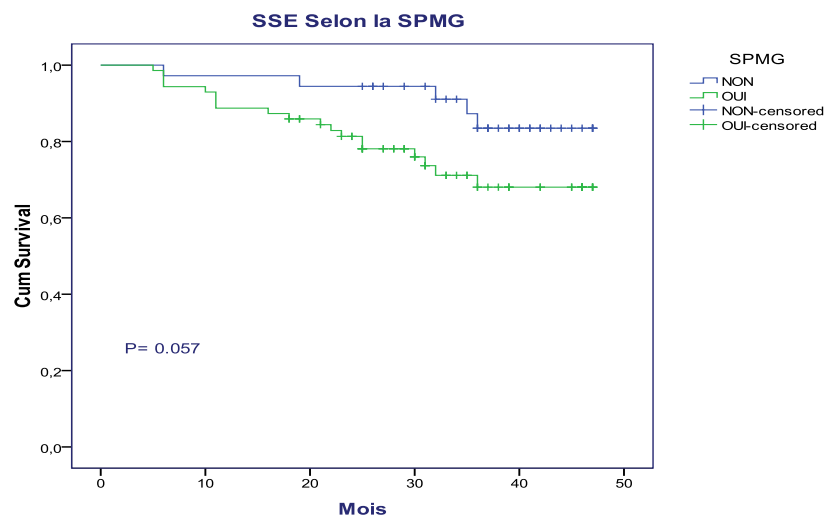


Figure 58 : SSE à 48 mois selon la SPMG

- Survie sans progression selon la SPMG (Figure 59)

Pour ce qui est de la SSP à 48 mois, elle est de **90 %** ; IC à 95% [79 % - 100 %] chez les patients sans SPMG et de **89.6 %** ; IC à 95% [81 % - 98 %] chez les patients avec SPMG.

La différence dans la SSP entre les patients avec ou sans SPMG n'est pas significative (P= 0.716).

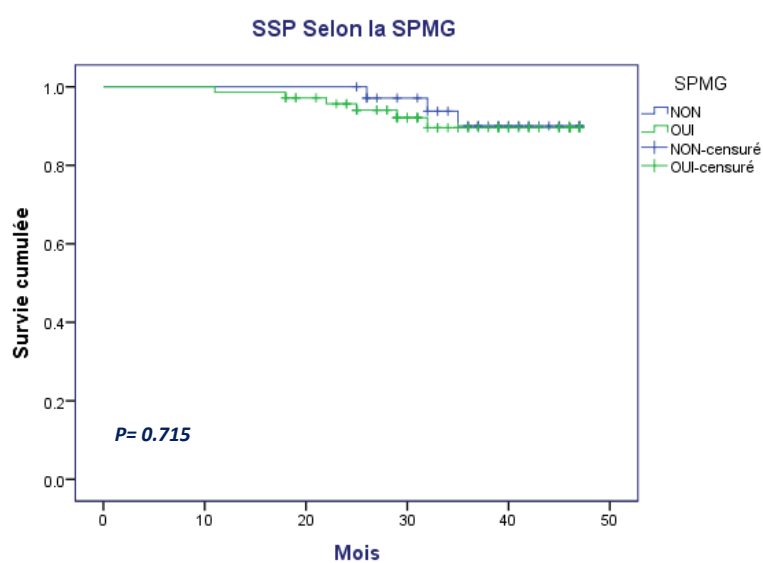


Figure 59 : SSP à 48 mois selon la SPMG

3.4.4.4 Comparaison des survies selon le score pronostique de Sokal

- Survie globale selon le score de Sokal (Figure 60)

Parmi les patients qui avaient un score de Sokal faible, nous n'avons observé aucun décès.

La SG à 48 mois chez les patients à score de Sokal faible est de **100 %**, elle est de **93.9 %** ; IC à 95% [87.2 % - 100 %] chez les patients à risque intermédiaire et de **87.7 %** ; IC à 95% [71.4 % - 100 %] chez les patients de haut risque.

La différence dans la SG entre les groupes pronostic de Sokal est non significative ($P = 0.379$).

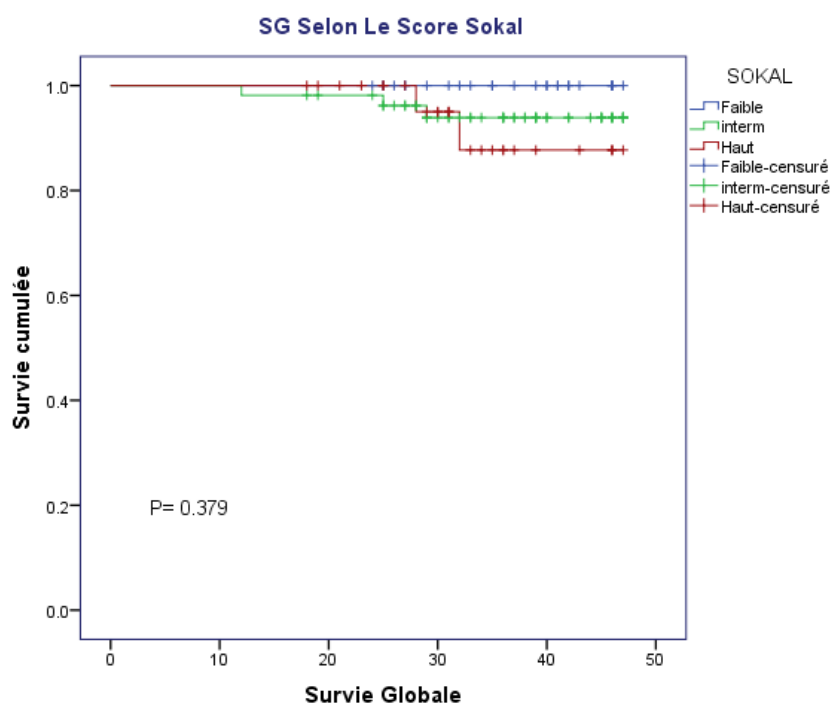


Figure 60 : SG à 48 mois selon Le score pronostique de Sokal

- Survie sans événements selon le score pronostique de Sokal (Figure 61)

Nous avons noté 2 événements pour le groupe à faible risque, 16 événements pour le groupe risque intermédiaire et 6 événements pour le groupe à haut risque.

La médiane de SSE pour les trois groupes pronostiques n'est pas atteinte.

La SSE à 48 mois est de **89.7 %** ; IC à 95% [75.7 % - 99.7 %] pour le groupe à faible risque, **66.2 %** ; IC à 95% [52.2 % - 80.1 %] pour le groupe à risque intermédiaire et **72.5 %** ; IC à 95% [52.7 % - 92.2 %] pour le groupe à haut risque. La différence dans la SSE à 48 mois entre les 3 groupes pronostiques est non significative ($P= 0.101$).

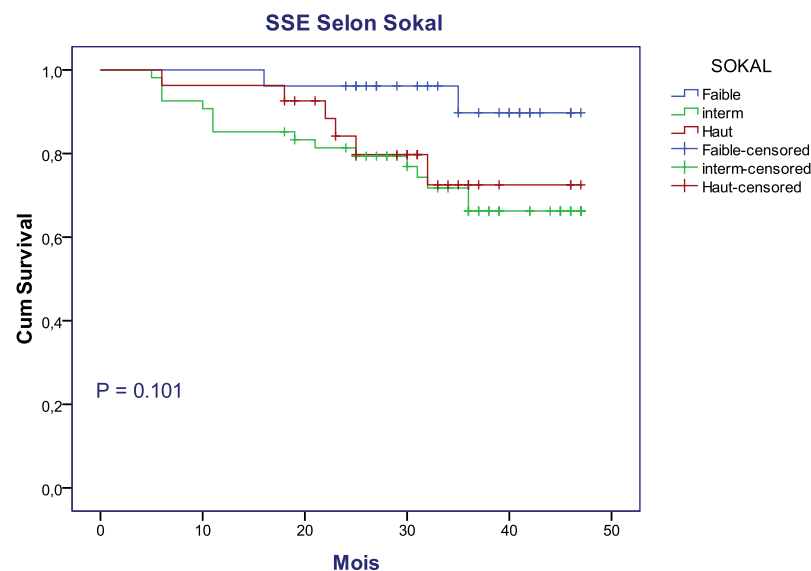


Figure 61: SSE à 48 mois selon Le score pronostique de Sokal

- Survie sans progression selon le score pronostique de Sokal (Figure 62)

La médiane de SSP dans les trois groupes pronostiques est non atteinte.

Le taux de SSP est plus élevé dans le groupe pronostique faible risque **93.8 %** ; IC à 95% [82 % - 100 %] que dans les groupes à risque intermédiaire **89.1 %**; IC à 95% [80 % - 98 %] et à haut risque **85 %** ; IC à 95% [68.6 % - 100 %].

La différence entre les groupes pronostiques est non significative ($P=0.514$).

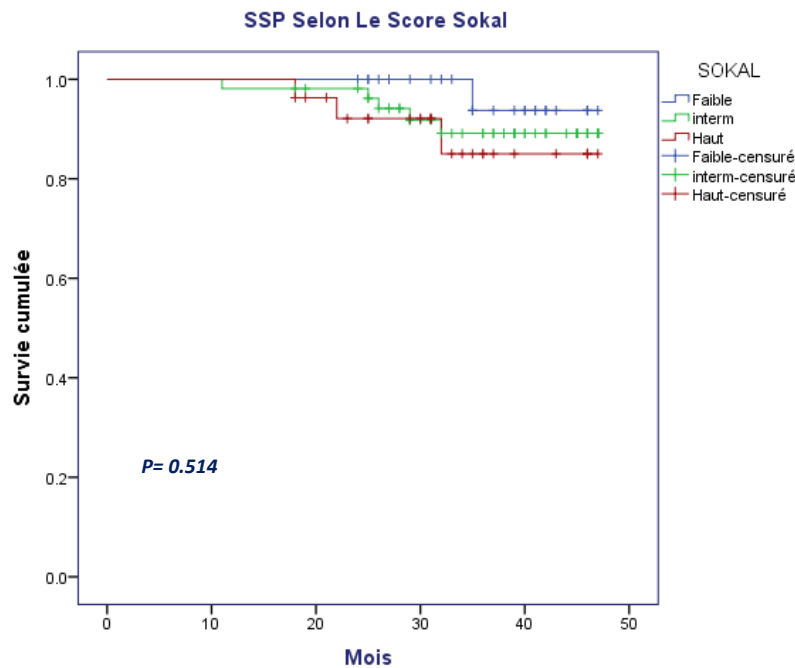


Figure 62 : SSP à 48 mois selon Le score de Sokal

3.4.4.5 Comparaison des survies selon le score pronostique EUTOS

- Survie globale selon le score pronostique EUTOS (Figure 63)

La SG à 48 mois est légèrement plus élevée chez les patients classés à faible risque EUTOS que chez ceux classés à haut risque EUTOS.

La SG à 48 est de **94.8 %** ; IC à 95% [89.7 % - 99.8 %] chez les patients à faible risque versus **90.9 %** ; IC à 95% [73.8 % - 100 %] chez les patients à haut risque.

La différence de SG à 48 mois entre les groupes pronostiques EUTOS est non significative ($P = 0.585$)

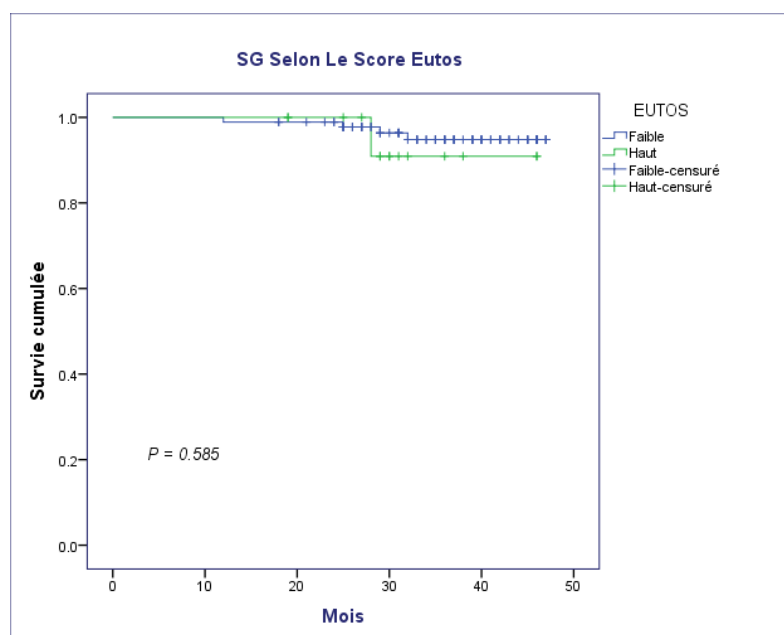


Figure 63 : SG à 48 mois selon Le score pronostique EUTOS

- Survie sans événements selon le score pronostique EUTOS (Figure 64)

La SSE à 48 mois est de **75.6 %** ; IC à 95% [65.6 % - 85.5 %] dans le groupe faible risque versus **56.7 %** ; IC à 95% [25.1 % - 88.2 %] dans le groupe haut risque.

La différence entre les groupes pronostiques EUTOS n'est pas significative ($P = 0.143$).

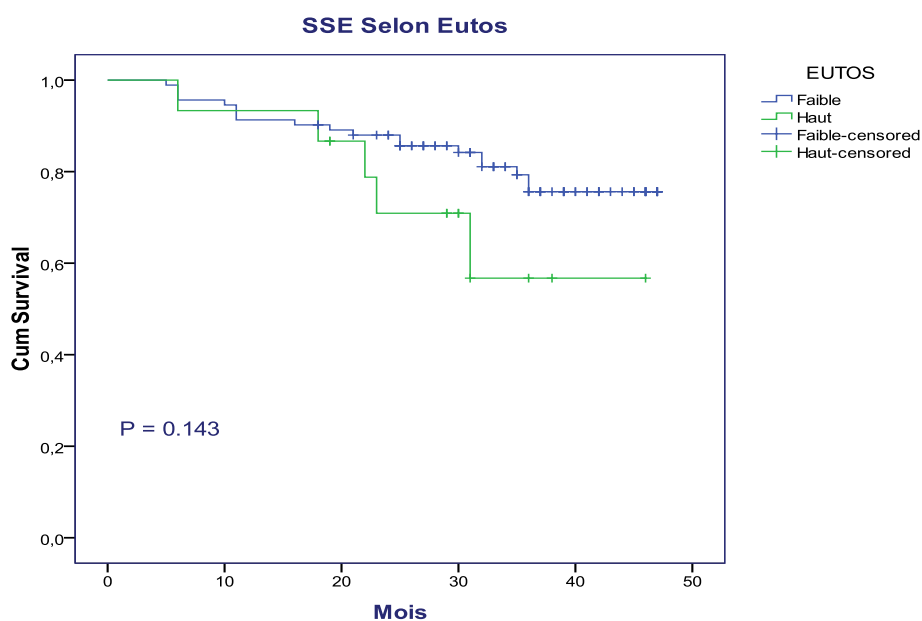


Figure 64 : SSE à 48 mois selon Le score EUTOS

- Survie sans progression selon le score pronostique EUTOS (Figure 65)

La SSP à 48 mois est de **90.2 %** ; IC à 95% [83 % - 97 %] dans le groupe à faible risque EUTOS versus **85.6 %** ; IC à 95% [67 % - 100 %] dans le groupe à haut risque.

La différence dans la Survie sans progression à 48 mois entre les deux groupes pronostiques EUTOS est non significative (P=0.272).

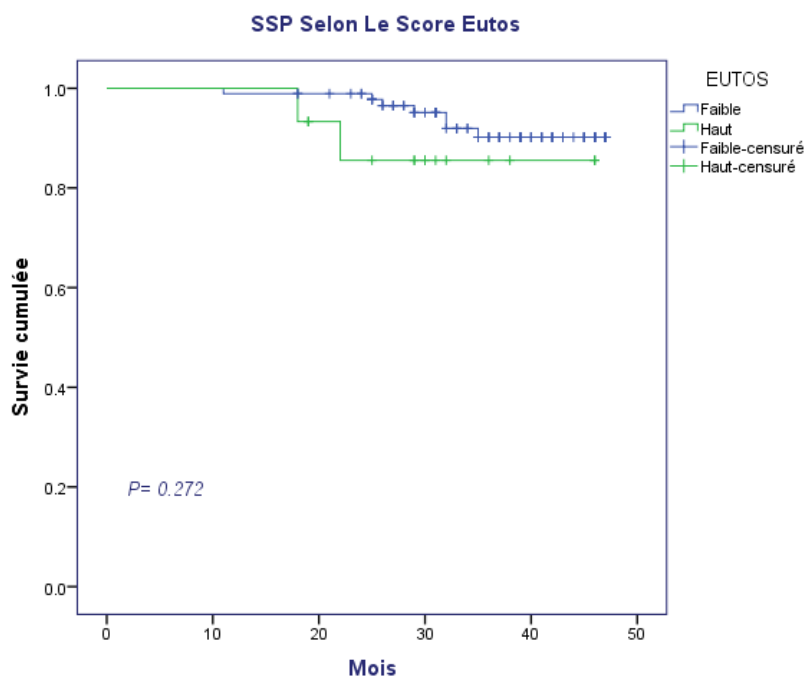


Figure 65 : SSP à 48 mois selon Le score pronostique EUTOS

3.4.4.6 Comparaison des survies selon le score pronostique Hasford

- Survie globale selon le score pronostique de Hasford (Figure 66)

Nous n'avons noté aucun décès dans le groupe à faible risque, 4 décès dans le groupe à risque intermédiaire et un seul décès dans le groupe à haut risque.

La SG à 48 mois est de **100 %**, dans le groupe à faible risque, versus **88.9 %** ; IC à 95% [78.5 % - 99.2] dans le groupe à risque intermédiaire versus **80 %** ; IC à 95% [44.9 % 99.8 %] dans le groupe à haut risque.

La différence dans la SG à 48 mois entre les groupe pronostique de Hasford est à la limite de la significativité (P=0.061).

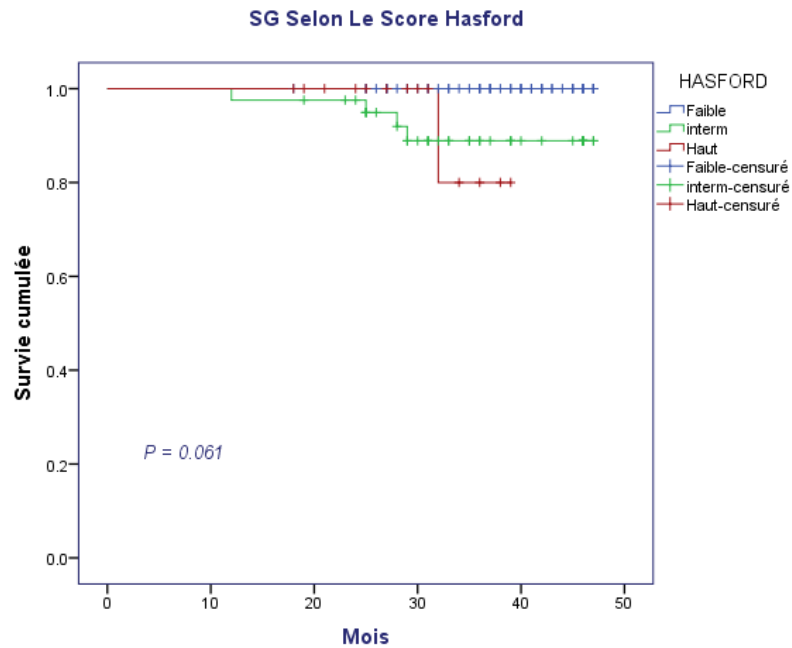


Figure 66 : SG à 48 mois selon Le score pronostique de Hasford

- Survie sans événements selon le score pronostique de Hasford (Figure 67)

Dans le groupe à faible risque, nous avons relevé 9 événements, dans le groupe à risque intermédiaire 12 événements et dans le groupe à haut risque 3 événements.

La SSE à 48 mois est de **78.7 %** ; IC à 95% [66 % - 91.4 %] dans le groupe faible risque, versus **68.3 %** ; IC à 95% [53 % - 83.5 %] dans le groupe à risque intermédiaire, versus **65.5 %** ; IC à 95% [31.6 % - 99.4 %] dans le groupe à haut risque.

La différence entre les groupes pronostiques est non significative (P=0.257).

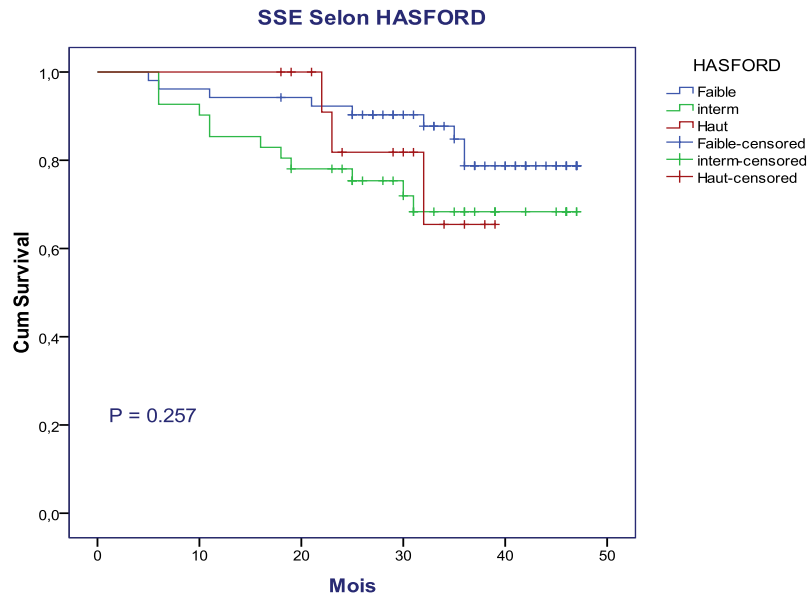


Figure 67 : SSE à 48 mois selon Le score pronostique de Hasford

- Survie sans progression selon le score pronostique de Hasford (Figure 68)

La survie sans progression est plus élevée chez les patients à faible risque que chez les patients à risque intermédiaire et à haut risque.

-La SSP à 48 mois est de **94.4 %** ; IC à 95% [87 % - 100 %] dans le groupe à faible risque, versus **86.5 %** ; IC à 95% [75 % - 97.6 %] dans le groupe à risque intermédiaire, versus **72.7 %** ; IC à 95% [38 % - 100 %] dans le groupe à haut risque.

La différence dans la SSP entre les groupes pronostique de Hasford n'est pas significative ($P = 0.126$).

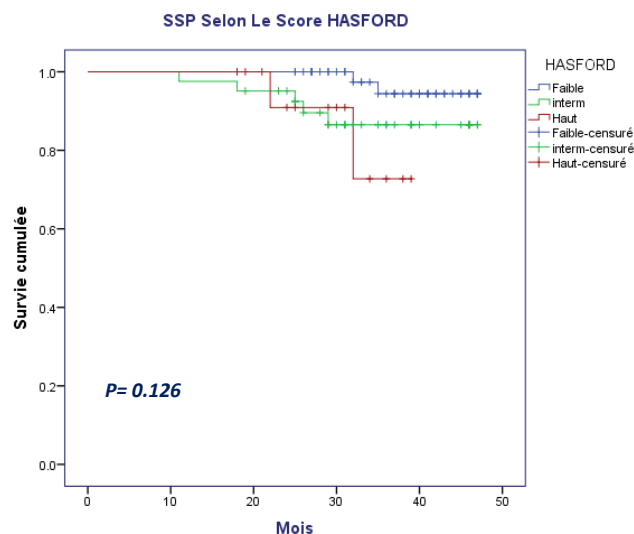


Figure 68: SSP à 48 mois selon Le score pronostique de Hasford

3.4.4.7 Comparaison des survies selon le score pronostique ELTS

- Survie globale selon le score pronostique ELTS (Figure 69)

Parmi les 53 patients du groupe faible risque, nous n'avons noté aucun décès. 2 décès ont été observés dans le groupe à risque intermédiaire et 3 décès dans le groupe haut risque.

La SG à 48 mois est de **100 %**, dans le groupe à faible risque versus **94 %** ; IC à 95% [83.9 % - 100 %] dans le groupe à risque intermédiaire, versus **68.6 %** ; IC à 95% [39 % - 98 %] dans le groupe à haut risque.

La différence dans la SG à 48 mois entre les groupes pronostiques ELTS est significative ($P=0.005$).

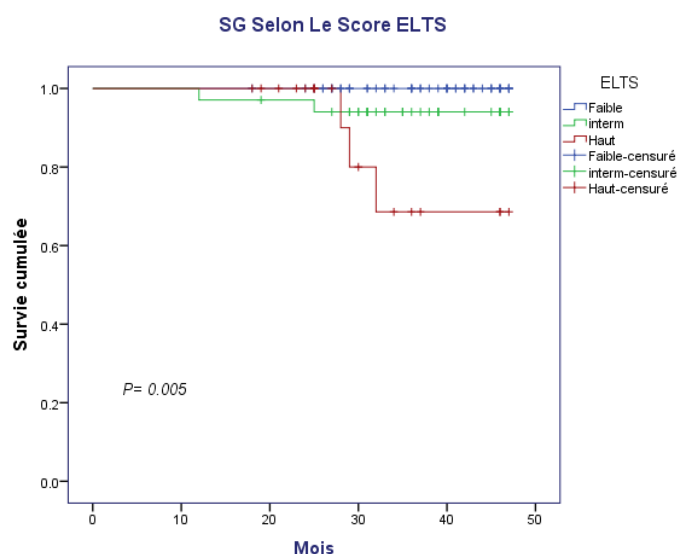


Figure 69: SG à 48 mois selon Le score pronostique ELTS

- Survie sans événements selon le score pronostique ELTS (Figure 70)

Nous avons noté 7 événements dans le groupe à faible risque, 11 événements dans le groupe à risque intermédiaire et 6 événements dans le groupe à haut risque

- La SSE à 48 mois est de **84 %** ; IC à 95% [72.8 % - 95 %] dans le groupe à faible risque, versus **63.3 %** ; IC à 95% [45 % - 81.5 %] dans le groupe à risque intermédiaire, versus **60.7%**; IC à 95% [33 % - 88.3 %] dans le groupe à haut risque.

La différence dans la SSE à 48 mois entre les groupes pronostiques ELTS est significative ($P=0.041$).

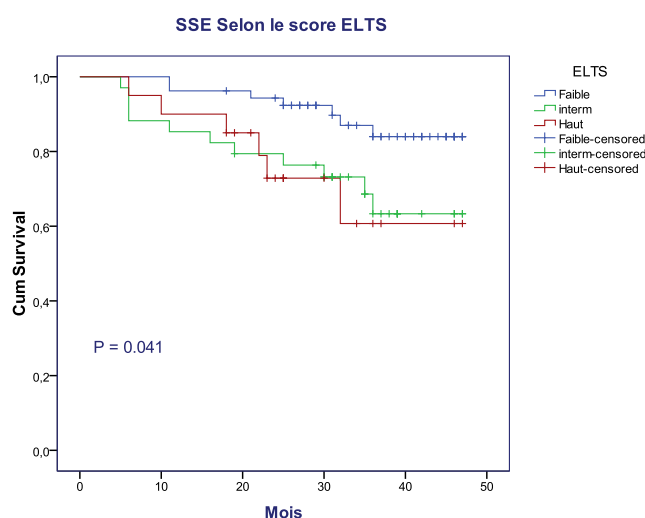


Figure 70 : SSE à 48 mois selon Le score pronostique ELTS

- **Survie sans progression selon le score pronostique ELTS** (Figure 71)

Le taux de SSP dans le groupe faible risque ELTS est de **97.3 %** ; IC à 95% [92 % - 99 %], versus **86.2 %** ; IC à 95% [73 % - 98 %] dans le groupe à risque intermédiaire, versus **67.9 %** ; IC à 95% [40 % - 96 %] dans le groupe à haut risque ELTS.

La différence dans la SSP entre les groupes de risque ELTS est significative ($P = 0.006$).

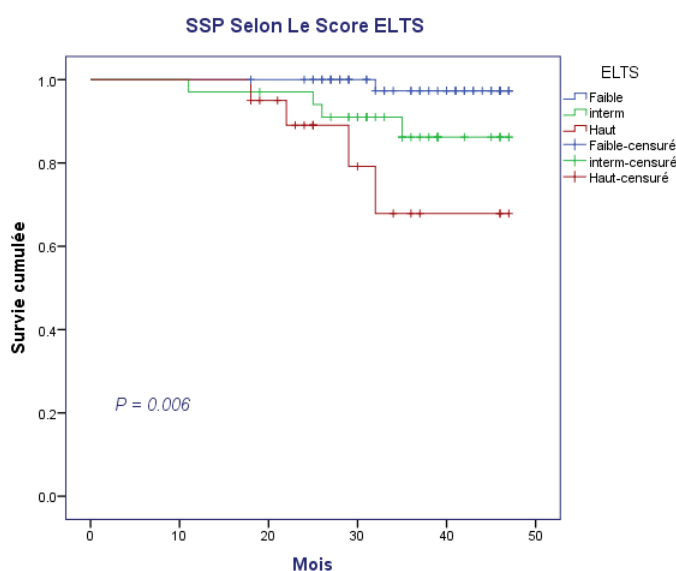


Figure 71 : SSP à 48 mois selon Le score pronostique ELTS

3.4.5 Comparaison des survies selon les interruptions de traitement

- Comparaison de la SG selon les interruptions de traitement (Figure 72)

Dans le groupe des 24 patients qui ont eu des interruptions de traitement à cause des effets secondaires, le taux de SG est de **91%** ; IC à 95% [79 % - 100 %]. Dans le groupe de patients qui n'ont jamais arrêté leur traitement, le taux de SG est de **95.2 %** ; IC à 95% [90 % -100 %].

La différence dans la SG entre les 2 groupes est non significative ($P=0.254$).

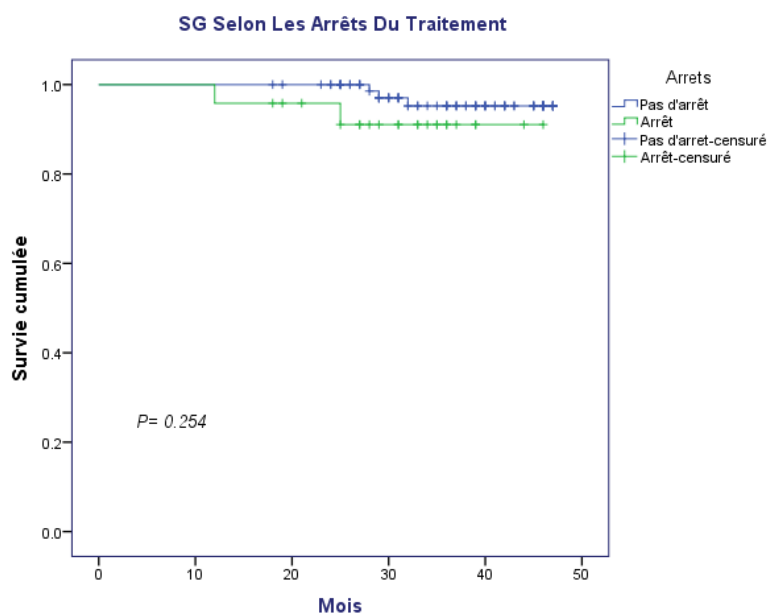


Figure 72 : SG selon Les interruptions de traitement

- Comparaison de la SSE selon les interruptions de traitement (Figure 73)

Le taux de SSE chez les patients qui n'ont pas arrêté le traitement est de **81.1 %** ; IC à 95% [71.5% - 90.7%]. Le taux de SSE dans le groupe des patients qui ont eu des arrêts le traitement est de **44 %** ; IC à 95% [19.6 % - 68.3 %].

La différence dans la SSE à 48 mois entre les deux groupes est significative ($P < 0.0001$).



Figure 73 : SSE selon Les interruptions de traitement

- Comparaison de la SSP selon les arrêts de traitement (Figure 74)

Pour ce qui est de la SSP, son taux est de **95.5 %** ; IC à 95% [90.4 % - 98 %] dans le groupe de patients qui n'ont jamais arrêté le traitement, versus **64.6 %** ; IC à 95% [40 % - 89 %] dans le groupe de patients qui ont eu des arrêts de traitement. La différence dans la SSP à 48 mois entre les deux groupes est significative ($P < 0.0001$).

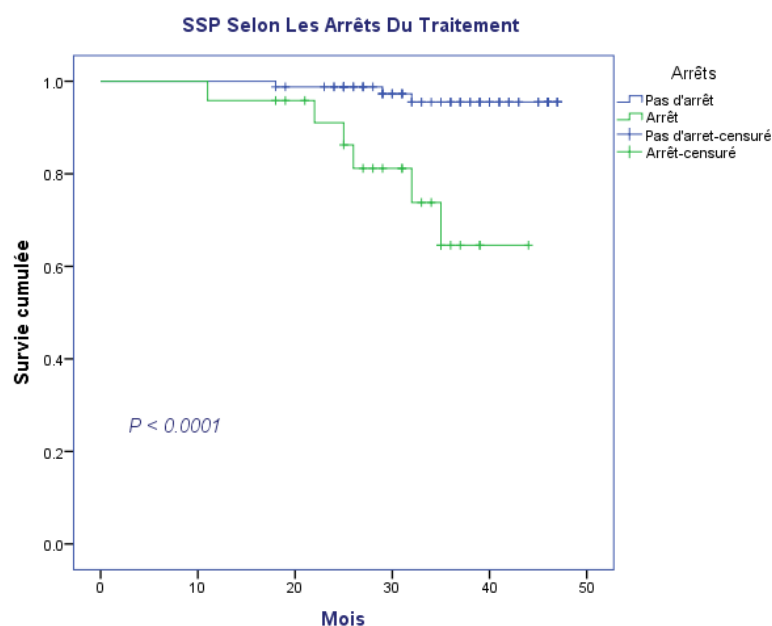


Figure 74: SSP selon Les interruptions de traitement

3.4.6 Comparaison des survies selon la réponse au traitement

3.4.6.1 Comparaison des survies selon la RMP à 3 mois $>10\%$ ou $\leq 10\%$

- La SG selon la RMP à 3 mois $> 10\%$ ou $\leq 10\%$ (Figure 75)

Dans le groupe des 79 patients qui ont atteint la RMP à 3 mois (BCR-ABL $\leq 10\%$), le taux de SG est de **95.2 %** ; IC à 95% [90 % - 100 %], versus **91.6 %** ; IC à 95% [80.2 % - 100 %] dans le groupe de patients qui étaient en échec de RMP à 3 mois (BCR-ABL $> 10\%$).

La différence entre les deux groupes est non significative (P=0.381).

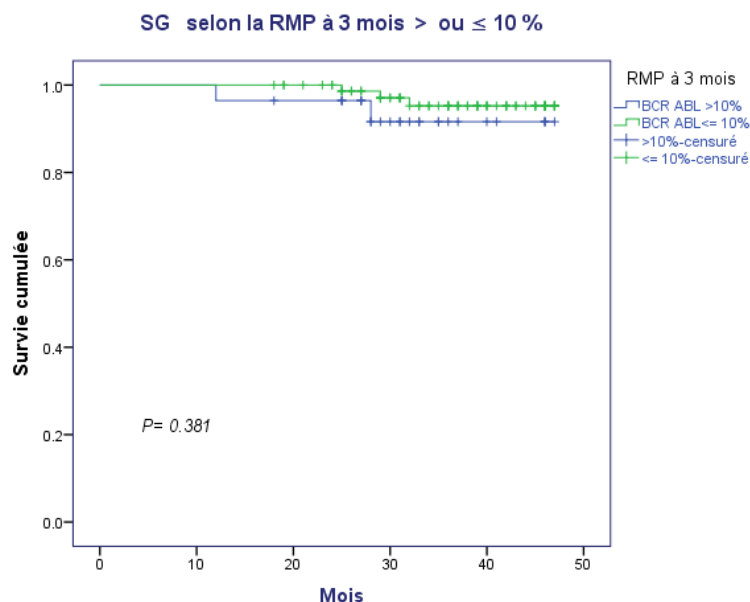


Figure 75 : SG selon la RMP à 3 mois $> 10\%$ ou $\leq 10\%$

- La SSE selon la RMP à 3 mois (Figure 76, 77)

Dans le groupe de patients qui n'ont pas atteint la RMP à 3 mois (BCR-ABL $> 10\%$), la médiane de survie est de 32 mois. Dans le groupe de patients qui ont atteint cette RMP, la médiane n'est pas atteinte.

- Le taux de SSE chez les patients qui ont atteints la RMP à 3 mois est de **84.9 %** ; IC à 95% [76 % - 93.7 %], versus **35.3 %** ; IC à 95% [12 % - 59 %] chez les patients qui n'ont pas atteint cette RMP.

La différence dans la SSE entre les deux groupes de patients, est significative ($P < 0.0001$).

Si l'on considère les 3 groupes de patients ceux qui ont à 3 mois un taux du transcrit BCR-ABL $< 1\%$, entre 1 et 10% et $> 10\%$, leur taux de SSE est respectivement de **81.1 %** ; IC à 95% [68.4 % - 93.8 %], **89.6 %** ; IC à 95% [77.6 % - 99.8 %] et **35.3 %** ; IC à 95% [12 % - 59 %]. La différence est significative ($P < 0.0001$).

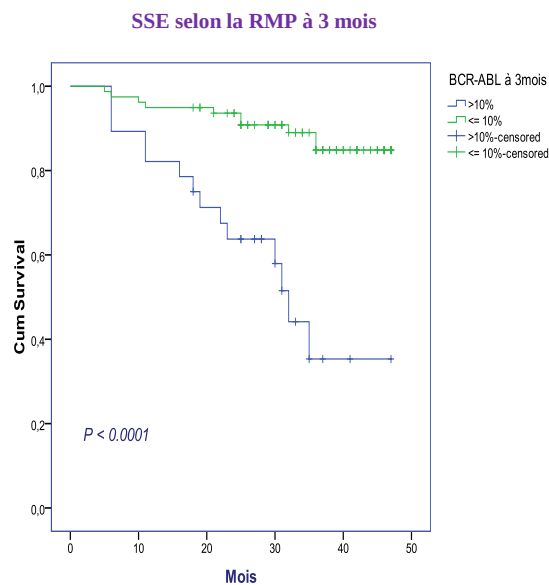


Figure76 : SSE selon la RMP à 3 mois $>10\%$ ou $\leq 10\%$

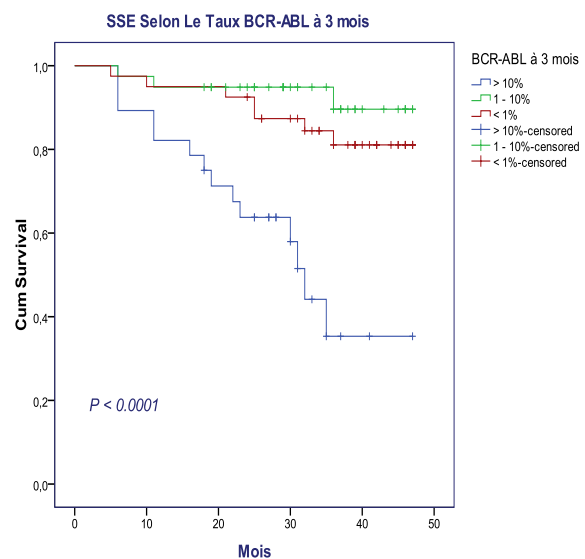


Figure77: SSE selon la RMP à 3 mois $>10\%$, entre 1 et 10% et $\leq 10\%$

- La SSP selon la RMP à 3 mois (Figure 78, 79)

Le taux de SSP dans le groupe qui a atteint la RMP à 3 mois est de **95.2 %** ; IC à 95% [90 % - 100 %], dans le groupe qui n'a pas atteint la RMP à 3 mois, le taux de SSP est de **69.2 %** ; IC à 95% [46.5 % - 92 %]. La différence est significative ($P = 0.001$).

Si l'on considère les 3 groupes de patients ceux qui ont à 3 mois un taux du transcrit BCR-ABL $< 1\%$, entre 1 et 10% et $> 10\%$, leur taux de SSP est respectivement de **91.6 %** ; IC à 95% [82.4 % - 100 %], **100 %** et **69.2%** ; IC à 95% [46.5 % - 92 %], La différence est significative ($P = 0.003$).

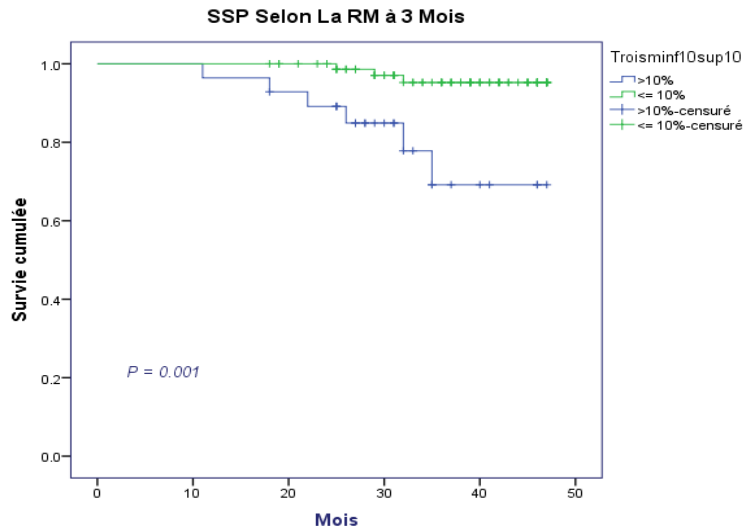


Figure 78: SSP selon la RMP à 3 mois $>10\%$ ou $\leq 10\%$

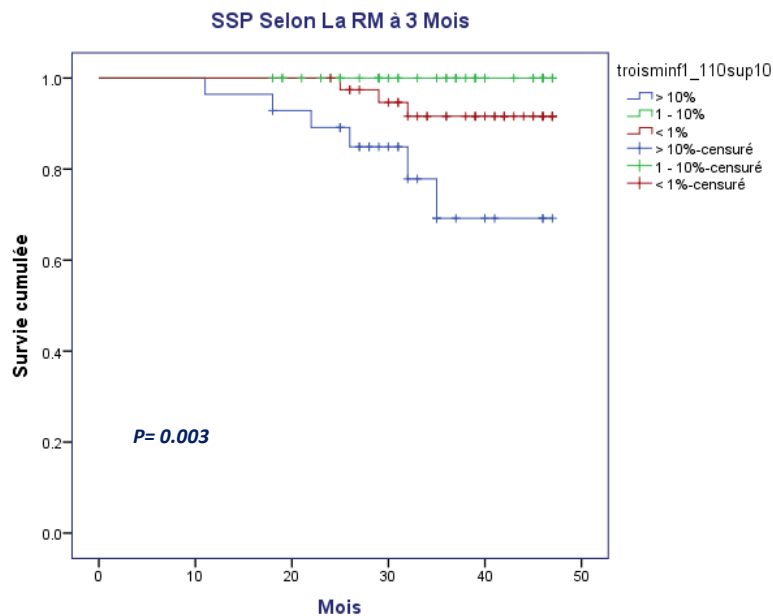


Figure 79 : SSP selon la RMP à 3 mois $<1\%$, de 1 à 10% et $> 10\%$

3.4.6.2 Comparaison des survies selon le niveau du transcrit BCR-ABL à 6 mois

- La SG selon le niveau du transcrit BCR-ABL à 6 mois (Figure 80)

Nous avons séparé les patients en 3 groupes selon leur niveau de transcrit BCR-ABL Après 6 mois de traitement. Le premier groupe avec un niveau de transcrit $> 10\%$, le deuxième un niveau situé entre 1 et 10% et le troisième groupe un niveau de transcrit $< 1\%$.

La SG dans le premier groupe est de **100 %**, dans le deuxième groupe, de **90.2 %** ; IC à 95% [77 % - 99.8 %] et dans le troisième groupe, elle est de **94.6 %** ; IC à 95% [88.5 % - 100 %].

La différence dans la SG à 48 mois entre les 3 groupes est non significative (P=0.458).

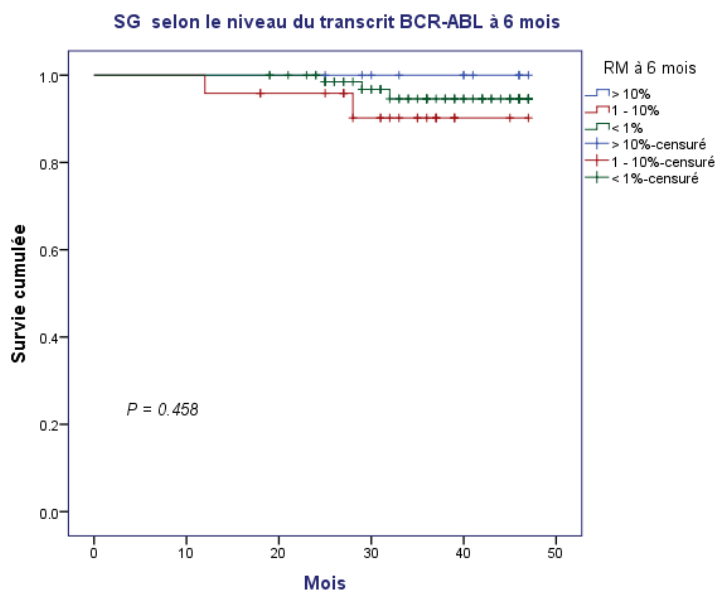


Figure 80 : SG selon le niveau du transcrit BCR-ABL à 6 mois

- **La SSE selon le niveau du transcrit BCR-ABL à 6 mois (Figure 81)**

Sept événements ont eu lieu dans le groupe avec transcrit > 10 %, 10 dans le groupe avec un transcrit compris entre 1 et 10 % et 7 événements dans le groupe < 1 %.

Concernant le taux de SSE à 48 mois, il est de **30.3 %** ; IC à 95% [18 % - 61.4 %] dans le groupe > 10 %, versus **48.4 %** ; IC à 95% [12 % - 72 %] dans le groupe avec transcrit situé entre 1 et 10 %, versus **88.2 %** ; IC à 95% [79.7 % - 96.6 %] dans le groupe avec transcrit < 1%.

La différence dans la SSE à 48 mois entre les trois groupes est significative (P < 0.0001).

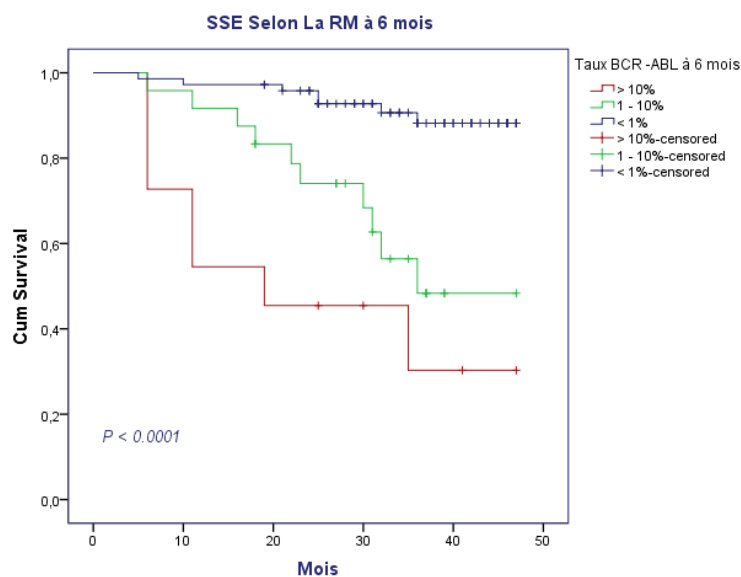


Figure 81: SSE selon le niveau du transcrit BCR-ABL à 6 mois

- **La SSP selon le niveau du transcrit BCR-ABL à 6 mois (Figure 82)**

Le taux de SSP est de **77.1 %** ; IC à 95% [49 % - 100 %] dans le groupe avec transcrit BCR-ABL > 10%, versus **80.4 %** ; IC à 95% [62.6 % - 98 %] dans le groupe avec un transcrit compris entre 1 et 10 %, versus **94.6 %** ; IC à 95% [88.5 % - 100 %] dans le groupe avec un transcrit < 1 %. La différence dans la SSP à 48 mois entre les 3 groupes, est à la limite de la significativité (P=0.069).

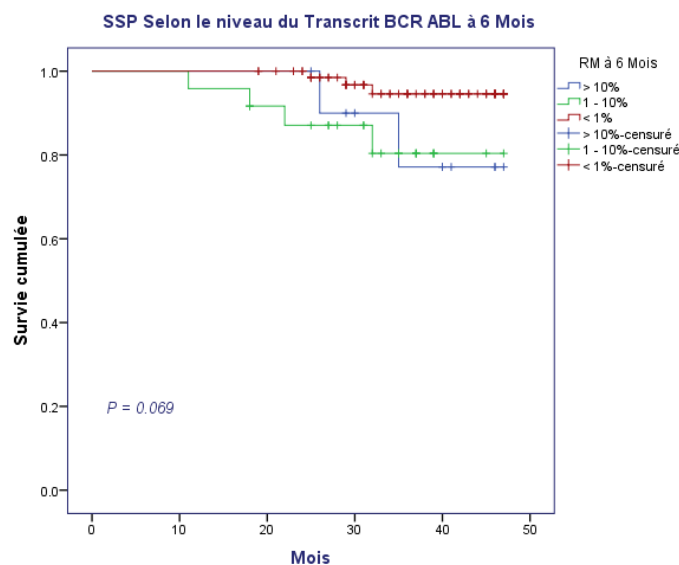


Figure 82 : SSP selon le niveau du transcrit BCR-ABL à 6 mois

3.4.6.3 Comparaison des survies selon la RMM à 12 mois

- La SG selon la RMM à 12 mois (Figure 83)

Parmi les 5 patients décédés, un patient n'a pas été évalué parce qu'il est décédé à 12 mois de traitement. Les 4 autres décès étaient en RMM à 12 mois, 3 patients sont décédés de cause non liée à la LMC et un patient a rechuté à 18 mois et a progressé vers une phase blastique.

Le taux de SG à 48 mois est de **91.6%** ; IC à 95% [83.7 % - 99.4 %] chez les patients en RMM à 12 mois, versus **100%** chez les patients qui n'avaient pas atteint la RMM à 12 mois.

La différence de SG entre les deux groupes est non significative (P=0.109).

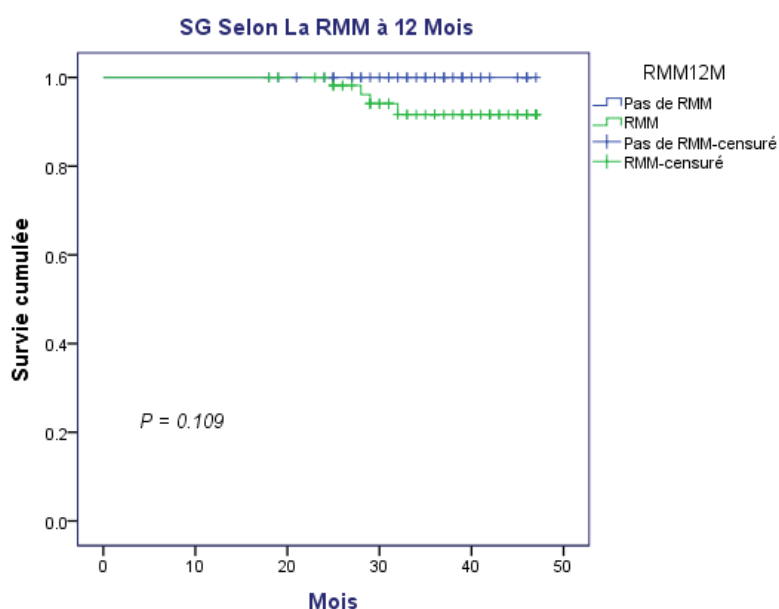


Figure 83: SG selon La RMM à 12 mois

- La SSE selon la RMM à 12 mois (Figure 84)

Le taux de SSE à 48 mois pour les patients qui ont obtenu une RMM à 12 mois de traitement est de **87.5 %** ; IC à 95% [78 % - 97 %], versus **64.7 %** ; IC à 95% [47 % - 74 %] pour les patients qui n'ont pas atteint la RMM à 12 mois.

La différence est significative (P=0.019).

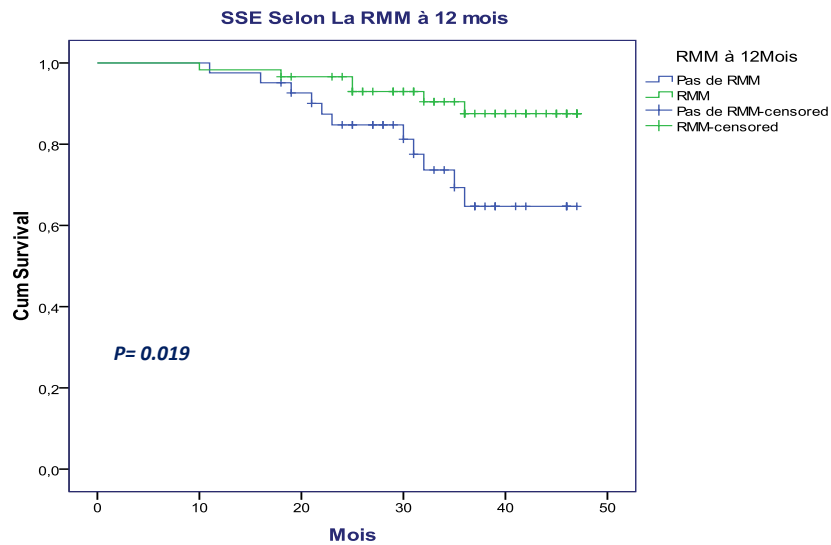


Figure 84 : SSE selon La RMM à 12 mois

- **La SSP selon la RMM à 12 mois** (Figure 85)

Le taux de SSP à 48 mois est plus élevé chez les patients qui ont obtenu une RMM à 12 mois ; il est de **92 %** ; IC à 95% [84 % - 99 %], versus **85.6 %** ; IC à 95% [72 % - 95 %] chez les patients qui n'ont pas atteint la RMM à 12 mois.

La différence est non significative ($P=0.515$).

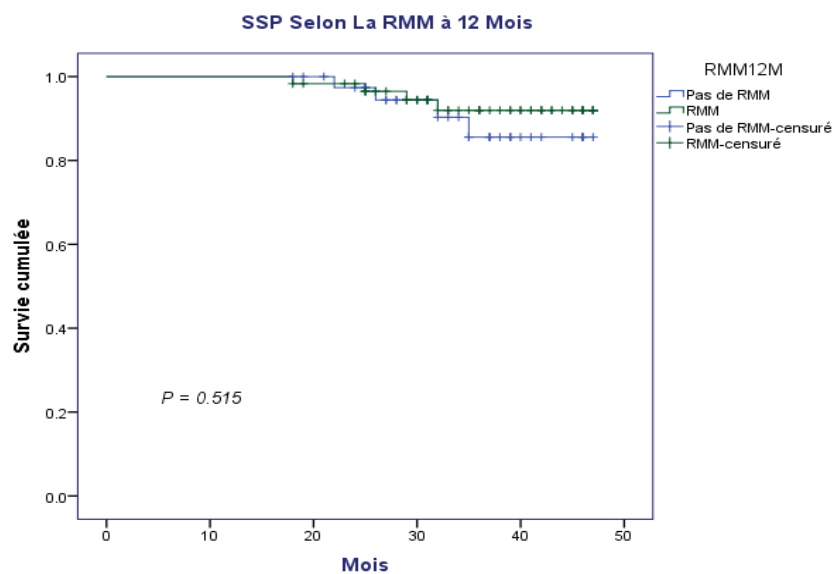


Figure 85 : SSP selon La RMM à 12 mois

3.4.6.4 Comparaison des survies selon la RMM à 18 mois

- La SG selon la RMM à 18 mois (Figure 86)

Le taux de SG chez les patients qui n'ont pas atteint la RMM à 18 mois est proche du taux de SG des patients qui l'ont atteinte, **95.7 %** ; IC à 95% [87.2 % - 100 %], versus **96.2** ; IC à 95% [91 % - 100 %] respectivement.

La différence dans la SG n'est pas significative ($P=0.871$).

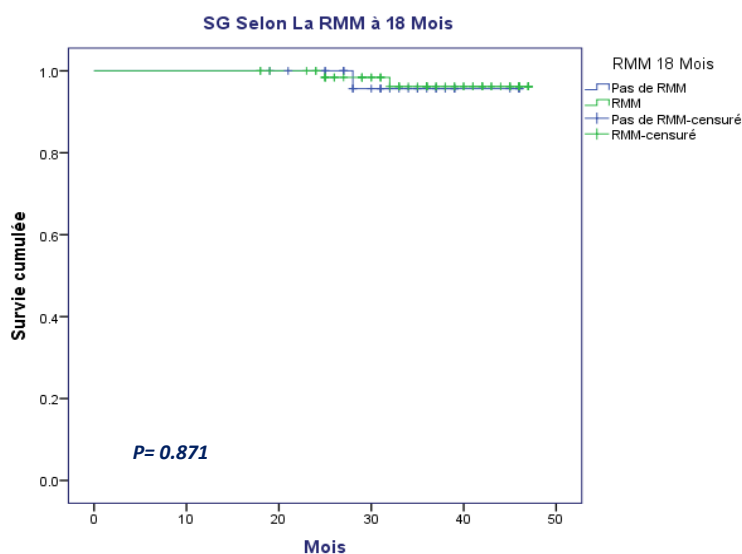


Figure 86 : SG selon La RMM à 18 mois.

- La SSE selon la RMM à 18 mois (Figure 87)

Le taux de SSE dans le groupe de patients ayant obtenu la RMM à 18 mois est de **92 %** ; IC à 95% [84.3 % - 99.6 %], versus **52.2 %** ; IC à 95% [30 % - 74 %] dans le groupe de patients qui n'avaient pas de RMM à 18 mois.

La différence entre les deux groupes est significative ($P < 0.0001$).

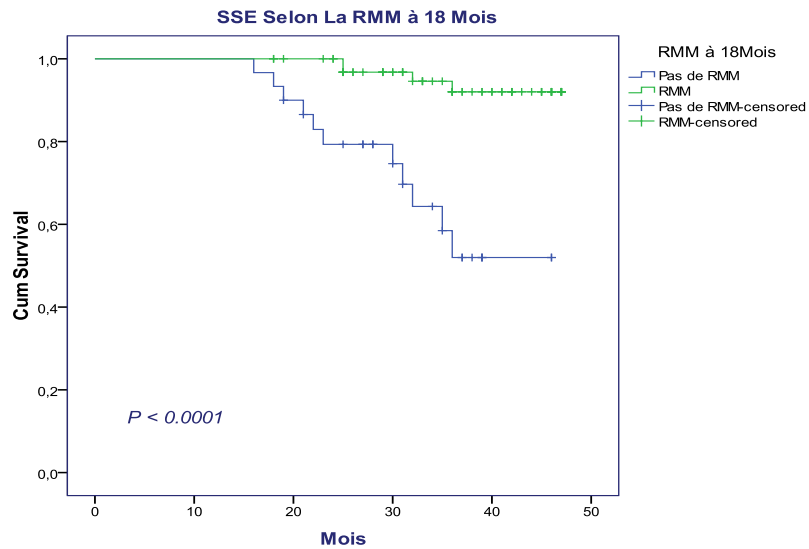


Figure 87: SSE selon La RMM à 18 mois

- **La SSP selon la RMM à 18 mois** (Figure 88)

Le taux de SSP à 48 mois est plus élevé dans le groupe de patients qui ont atteint la RMM à 18 mois, **96.2 %** ; IC à 95% [92 % - 100 %], versus **76.3 %** ; IC à 95% [57 % - 95.7 %] dans le groupe de patients qui n'ont pas atteint la RMM à 18 mois. La différence est significative (P=0.009).

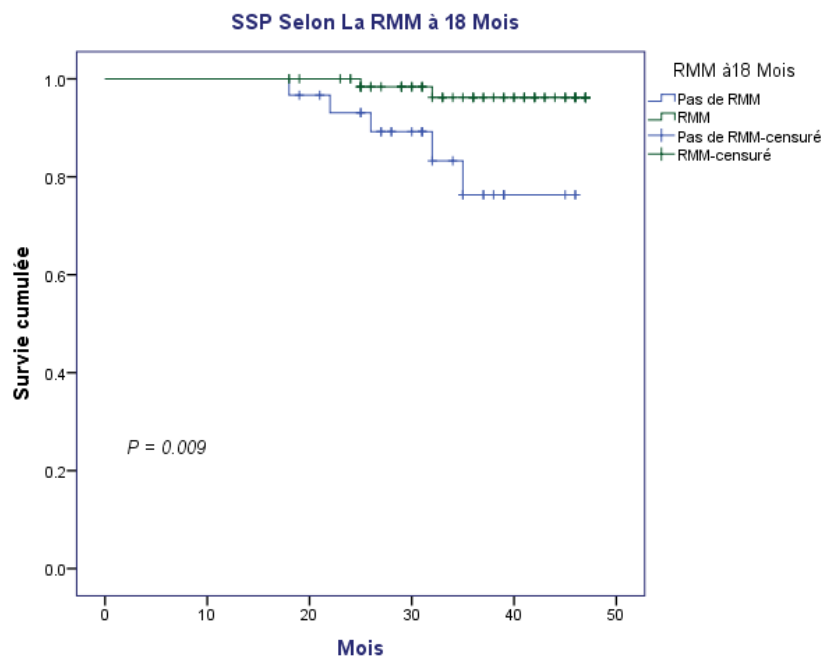


Figure 88 : SSP selon La RMM à 18 mois

3.4.6.5 Comparaison des survies selon la réponse moléculaire à 48 mois

- La SSE selon la réponse moléculaire à 48 mois (Figure 89)

Le taux de SSE chez les patients qui sont en RMM à la dernière évaluation est de **100 %**, versus **52.5 %** ; IC à 95% [16 % - 89 %] chez les patients qui ne sont pas en RMM à la dernière évaluation.

La différence dans la SSE entre les deux groupes est significative ($P < 0.0001$).

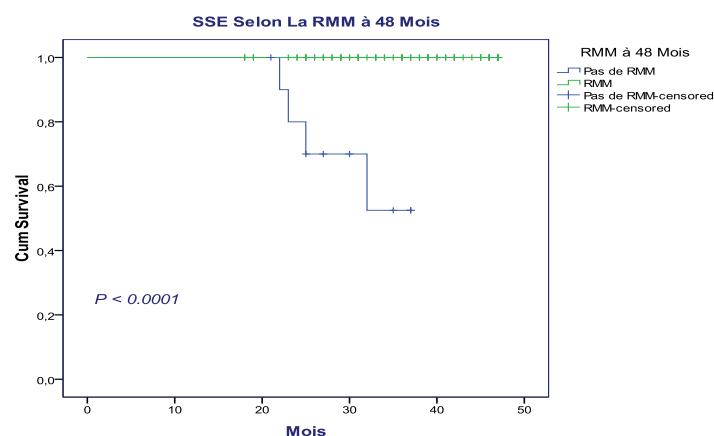


Figure 89: SSE selon La RMM à 48 mois

- La SSP selon la réponse moléculaire à 48 mois (Figure 90)

Le taux de SSP est de **100 %** chez les patients qui sont en RMM à la dernière évaluation, il est de **72 %** ; IC à 95% [37 % - 100 %], chez les patients qui ne sont pas en RMM à la dernière évaluation.

La différence dans la SSP entre les deux groupes est significative ($P < 0.0001$).

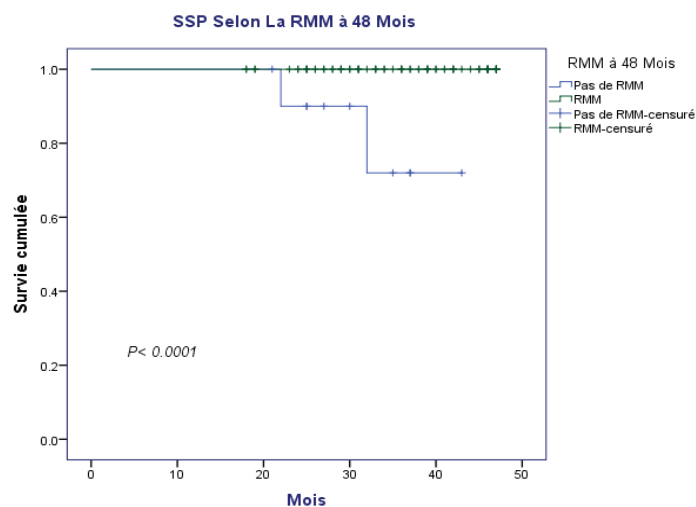


Figure 90 : SSP selon La RMM à la dernière évaluation

3.5. Analyse multivariée des facteurs pronostiques

Une analyse multivariée est réalisée pour chaque facteur pronostique selon le modèle de Cox, en introduisant dans le modèle toutes les variables significatives ($P < 0.05$) ou à la limite de la significativité ($P < 0.10$). Le risque propre lié à chaque facteur est estimé par le risque relatif ajusté (RRa = Hasard Ratio) avec un IC à 95%.

Tableau XXXVII : Facteurs pronostiques des réponses moléculaires

Réponse moléculaire à 48 mois			
Variables	OR	IC à 95%	P *
RMP à 6 mois	32	2.8 – 357.3	0.005
RMP à 6 mois			
Score ELTS	3.75	1.095 – 12.842	0.035
RMM à 12 mois			
RMP à 3 mois	0.103	0.021– 0.513	0.006
RMP à 6 mois	0.042	0.009 – 0.204	< 0.001
RMM à 6 mois			
RMP à 3 mois	4.3	1.38 - 13.77	0.012
RMM à 18 mois			
RMP à 6 mois	6.98	1.75 – 27.80	0.006
RMM à 24 mois			
RMP à 3 mois	4.65	1.17 – 18.43	0.029
RMP à 6 mois	5.15	0.96 – 27.99	0.057
Score de Sokal	14.49	1.37 – 153.23	0.026

OR : Odds Ratio ; P* : Degré de signification résultant du test de Wald.

Tableau XXXVIII : Facteurs pronostiques des survies

SURVIE GLOBALE			
Variables	HR	IC à 95 %	P *
Age	38.75	4.28 – 84.71	0.001
SURVIE SANS PROGRESSION			
SPMG	3.27	1.069 – 10.055	0.038
Interruptions de traitement	4.53	1.65 – 12.42	0.003

HR : Hasard Ratio ; P* : Degré de signification résultant du test de Wald.

III Discussion

La leucémie myéloïde chronique est une hémopathie maligne dont les progrès majeurs accomplis dans la compréhension de la physiopathologie et la découverte d'un nouvel arsenal thérapeutique a permis d'aboutir à un changement complet de la prise en charge et du devenir des patients.

D'une maladie chronique vouée à une acutisation de pronostic très sombre, sauf pour de rares cas bénéficiaires d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, l'on est passé pour une majorité de patients à une maladie véritablement chronique et ce grâce à un traitement bien toléré de façon générale (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib).

Le suivi moléculaire, basé sur la quantification des ARNm *BCR-ABL1* par RQ-PCR, facilite la vérification de l'efficacité thérapeutique.

Des recommandations internationales permettent d'adapter le traitement de manière optimale. Des efforts se sont focalisés sur l'exploration de facteurs à la baseline et les premiers mois de traitement qui peuvent être prédictifs des résultats futurs. Parmi ces facteurs, La réponse moléculaire précoce à 3 mois et à 6 mois.

Depuis 2000 (étude IRIS), l'imatinib est devenu le traitement de première intention chez les patients atteints de LMC en première phase chronique nouvellement diagnostiqués.

En Algérie, l'utilisation d'une copie de l'imatinib (Imatib*) a conduit à des résultats similaires aux études internationales [143-144-145].

Dans notre service nous avons commencé l'utilisation de l'Imatib de façon régulière dans la LMC nouvellement diagnostiquée en septembre 2006.

Nous allons comparer les résultats de notre série à la littérature notamment à l'étude IRIS [127], à l'étude du Hammersmith Hospital [195], l'étude du groupe allemand [194] et aux études Algériennes du CPMC [143] et du groupe Algérien d'étude sur la LMC, le GAT LMC [145].

1. Comparaison des caractéristiques cliniques

1.1 Données épidémiologiques

- La médiane d'âge de nos patients est de 45 ans (21 - 75 ans). Elle est de 50 ans dans l'étude IRIS, et de 46 ans, proche de notre série, dans l'étude de l'équipe du Hammersmith Hospital. Dans l'étude du CPMC, la médiane d'âge est de 44 ans ce qui est également proche de notre série.

Dans notre étude, sur les 107 patients, 19 (17.7 %) sont âgés de plus de 60ans. Ce taux est proche de celui de l'étude IRIS : 114 pts (20.6 %) dans le bras imatinib, ont un âge supérieur à 60 ans.

- Le sex ratio dans notre série est de 1.27 (60 hommes et 47 femmes), il est proche de la série du CPMC qui est de 1.2. Dans l'étude IRIS, la prédominance masculine est plus marquée avec un sex ratio de 1.6. Dans la série du Hammersmith Hospital, il est de 1.3.
- Nous avons noté une proportion non négligeable de patients ayant des antécédents familiaux de néoplasies : 19 patients (18 %) dont 6 hémopathies. Dans la théorie, bien qu'aucun facteur de prédisposition génétique n'ait pu être identifié, Il existe quelques cas de LMC familiale.

1.2 Données cliniques

- Le délai médian du diagnostic est de 1 mois (0 - 24 mois), il est proche de l'étude IRIS ou le délai diagnostique médian est de 2.1 mois (0.0 - 10.4 mois).
- Le diagnostic a été fortuit chez 41 patients (38.3 %), ce qui rejoint les données de la littérature où la découverte est fortuite dans 40 % des cas [15]. L'étude du groupe GAT LMC dont la découverte fortuite est retrouvée dans 30 % des cas [13]. Dans l'étude du CPMC, la découverte est fortuite chez seulement 12.5 % des patients [143].
- Sur le plan clinique, nous avons trouvé des similitudes avec l'étude Britannique [137], puisque La splénomégalie est retrouvée chez 71 patients (66.4 %) dans notre série et dans 67.6 % des cas dans cette étude, et un DS > 10 cm dans 47 % des cas dans notre série et dans 25.5 % dans l'étude Britannique.

Le DS médian dans notre étude est de 5 cm (0 – 22 cm).

Dans la série du CPMC, la splénomégalie est retrouvée chez 75 % des patients, avec un DS > 10 cm chez 60 % des patients et un DS moyen de 8 cm (0 - 20 cm).

Dans l'étude IRIS, très peu de patients ont un DS $\geq$ 10 cm (6 % des patients) (Tableau XXXIX).

Tableau XXXIX : Comparaison selon la présence de la SPMG et le DS

Caractéristiques cliniques	Notre série n = 107	Série du CPMC n = 40 [143]	Etude IRIS n = 553 [127]	Série Britannique n= 204 [137]
Absence de SPMG	33.6 %	25 %	23 %	32.4 %
Présence de SPMG	66.4 %	75 %	77 %	67.6 %
DS > 10 cm	47 %	60 %	6 %	25.5 %

• Concernant les données hématimétriques, nos résultats rejoignent ceux de la série Britannique qui a retrouvé des taux médian de GB, de plaquettes et d'Hb similaires à ceux de notre série respectivement ,140G/L vs 152G/L, 393 G/L vs 422 G/L et 11g/dl vs 10 g/dl. L'étude IRIS a retrouvé un taux médian de GB beaucoup plus bas (17.9G/L) et l'étude du CPMC un taux médian plus élevé (201 G/L). (Tableau XL)

Tableau XL : comparaison des données hématimétriques

Données hématimétriques	Notre étude (n = 107)	Série du CPMC (n = 40)	Etude IRIS (n = 552)	Série Britannique (n = 204)
Taux médian de GB (G/l)	152 (22.2 - 540)	201 (36.9 – 514)	17.9 (1.6 – 421.3)	140 (5.8 – 600)
Taux médian de plq (G/l)	422 (100 –1057)	406 (67 – 1300)	336 (47 – 2950)	393 (112 – 2267)
Taux médian d'Hb (g/dl)	10 (6 – 14)	NP	13 (6.9 – 17.5)	11.06 (3.3 – 17.02)
Nombre médian de blastes sg (%)	2 (0 – 9)	2.5 (0 – 13)	00 (0 – 14)	1 (0 – 14)
Nombre médian de basophiles sg(%)	3 (0 – 17)	4.3 (0 – 11)	3 (00 – 39)	3 (0 – 18)

- Pour ce qui est des anomalies chromosomiques additionnelles, elles ont été retrouvées chez 3 pts (6.6 %) dans notre série et dans 7.3 % des cas dans la série Britannique. Elles sont plus fréquentes dans les séries du CPMC et de l'étude IRIS respectivement 15 % et 12.1 %. Cette différence peut s'expliquer par le nombre réduit de patients ayant bénéficié d'un caryotype dans notre série (12 patients), les 3 anomalies (double ph) ont été retrouvées à la FISH. Parmi ces 3 patients porteurs de l'anomalie double Ph, 2 pts sont en RMM et un patient est en échec. Par ailleurs, 4 patients présentent des délétions du dérivé 9 retrouvées à la FISH : 3 pts sont en RMM et un patient est en échec.
- Le type de transcrit BCR-ABL b3a2 est plus fréquent dans notre série que le type b2a2 57.5% versus 34.2 % ce qui rejoint les données de la littérature où le type b3a2 est retrouvé dans 60 % des cas, alors que dans l'étude du CPMC il y avait presque autant de b3a2 que de b2a2 (50 % versus 47.5 %). La série Britannique retrouve 42.2 % de b3a2 et 45.6 % de b2a2.
- En ce qui concerne la répartition de nos patients selon les groupes pronostiques :
 - selon la classification pronostique de Sokal, la moitié de nos patients sont classés de risque intermédiaire (50.5 %), les autres sont répartis en 24.3 % de faible risque et 25.2 % de haut risque. Cette répartition rejoint celle du groupe Anglais qui retrouve 42.2 % de risque intermédiaire, 28.9% de faible risque et 28.9 % de haut risque [137]. Dans l'étude IRIS, le groupe à faible risque est majoritaire (52.5 %), le groupe à haut risque représente 18.5% et le risque intermédiaire 29 % [124] (Tableau XLI).

Tableau XLI : comparaison de la répartition selon le score pronostique de Sokal

Score de Sokal	Notre série	Série du CPMC	Etude IRIS	Etude Anglaise
Faible risque (%)	24.3	22.5	52.5	28.9
Risque intermédiaire (%)	50.5	40	29	42.2
Haut risque (%)	25.2	37.5	18.5	28.9

- Selon la classification de Hasford, nos résultats sont superposables à ceux de l'étude IRIS, dans les deux études les hauts risques sont minoritaires.

- Selon la classification Eutos, dans notre étude, 86 % sont classés de faible risque et 14 % de haut risque. Ceci rejoint les données de la littérature où les groupes de faible risque sont majoritaires. Dans une étude Italienne qui a évalué le traitement de la LMC par imatinib en fonction du score EUTOS, sur les 248 patients inclus, 93.6 % de patients sont de faible risque et 6.4 % de haut risque [209].

- Selon la classification Eutos long Term Survival (ELTS), 49.5% sont classés de faible risque, 31.8 % de risque intermédiaire et 17.8 % de haut risque. Ces résultats rejoignent ceux de l'étude de Pffirmann et al qui a évalué la probabilité d'incidence cumulée de décès liés à la LMC et qui a retrouvé 59 % de patients dans le groupe à faible risque, 26 % à risque intermédiaire et 11 % de haut risque [53] (Tableau XLII).

Tableau XLII : comparaison de la répartition selon le score pronostique ELTS

Score ELTS	Notre étude	Etude de Pffirmann [53]
Faible risque(%)	49.5	59
Risque intermédiaire (%)	31.8	26
Haut risque (%)	17.8	11

2 Comparaison de nos résultats thérapeutiques à la littérature

Nos résultats thérapeutiques seront comparés aux différentes études nationales et internationales, Les résultats des réponses moléculaires sont comparés à différents temps, notamment à 3, 6, 12, 18, 24 et 48 mois.

2.1 Comparaison de nos réponses au traitement

2.1.1 Réponse hématologique complète (RHC)

Dans notre étude, la RHC a été obtenu dans 100 % des cas dans un délai médian de 1 mois. Ce taux est le même que celui du CPMC, il est légèrement plus élevé que celui de l'étude IRIS et plus élevé que celui de l'étude du GAT LMC (Tableau XLIII).

Tableau XLIII : Comparaison du taux de RHC

	Notre série (n=107)	CPMC (n=40)	IRIS (n=553)	Etude Britannique (n=204)	GAT LMC (n=1007)
Taux de RHC	100 %	100 %	97 %	98.5%	90.1%

2.1.2 Réponse moléculaire à 3 mois (RMP 3 m)

L'évaluation moléculaire du niveau de transcrit BCR-ABL dans notre série, après 3 mois de traitement, a montré un taux médian de BCR-ABL de 1.7 % avec des extrêmes de 0.00011 et 80 %. Ce taux est inférieur à celui du groupe Allemand qui a évalué l'impact des réponses moléculaires et cytogénétiques précoces sur la SSP et la SG dans la LMC [192] et qui a retrouvé un taux médian de BCR-ABL à 3 mois de 2.7 % (0-100%).

Le taux du transcrit BCR-ABL à 3 mois est > à 10 % dans **26.1 %** des cas, il est entre 1 et 10 % dans **36.5 %** des cas et < à 1 % dans **37.4 %** des cas. Ces résultats sont proches de ceux du groupe Allemand qui a retrouvé des taux de BCR-ABL > 10 % dans 28 %, entre 1 et 10 % dans 41 % et < 1 % dans 31 % des cas.

Nos résultats sont par contre différents de ceux d'une étude internationale qui a évalué l'impact de la RMP sur les résultats de la LMC traitée en première ligne par Nilotinib ou Imatinib [190] et a retrouvé **33.3 %** de patients à transcrit > 10 %, **50.7 %** à niveau de transcrit situé entre 1 et 10 % et seulement **16.3 %** qui ont un transcrit < 1 %.

Une étude Canadienne qui a identifié un sous-groupe de patients de bon pronostic après échec de la RMP à 3 mois dans la LMC en phase chronique traitée par imatinib, a retrouvé un taux d'échec de la RMP à 3 mois de **42.5 %** plus élevé que dans notre série. (Tableau XLIV).

Tableau XLIV : Comparaison de la RMP à 3 mois

t (BCR-ABL) à 3 mois	Notre série (n= 107) %	groupe Allemand [192] (n=1303) %	Etude internationale [190] (n=283) %	Etude canadienne [196] (320) %
> 10 %	26.1	28	33.3	42.5
1-10 %	36.5	41	50.7	26.3
< 1%	37.4	31	16.3	31.3

Nous n'avons pas trouvé d'impact du score pronostique de Sokal sur l'atteinte de la RMP à 3 mois. Un échec de la RMP a été observé dans les 3 groupes, ce taux d'échec est respectivement de 21,4%, 25.9 % et 29.6% pour les scores à faible risque, risque intermédiaire et haut risque de Sokal. La différence est significative dans une étude internationale qui a montré l'effet prédictif de la RMP sur les résultats chez des patients atteints de LMC en phase chronique traités par nilotinib en première ligne ou par imatinib. Dans cette étude, dans le bras imatinib, le taux d'échec de la RMP à 3 mois est respectivement de **21 %**, **30 %** et **56%** pour les scores à faible risque, risque intermédiaire et haut risque.

Nous avons retrouvé par contre un impact du score EUTOS sur la RMP à 3 mois avec un taux d'échec de la RMP de **46.7 %** dans le haut risque vs **22.8 %** dans le faible risque (P= 0.05).

Nous avons retrouvé également un impact de la SPMG sur l'obtention de la RMP à 3 mois, en effet le taux de RMP à 3 mois est plus élevé dans le groupe de patients sans SPMG, **86.1 %** vs **67.6 %** dans le groupe avec SPMG. Ces résultats rejoignent ceux d'une étude internationale qui a trouvé que les patients en échec de la RMP à 3 mois ont un DS médian supérieur à ceux qui atteignent la RMP à 3 mois et que parmi les patients qui ont une SPMG, 52 % n'ont pas atteint la RMP à 3 mois.

2.1.3 Réponse moléculaire à 6 mois

Le taux médian du transcrit BCR-ABL à 6 mois est de 0.18 % avec des extrêmes de 0 et 44%. Il est inférieur au taux médian de t (BCR-ABL) à 6 mois du groupe Allemand qui est de 0.37 % (0 -100 %).

La répartition des patients selon le taux de transcrit BCR-ABL à 6 mois dans notre série est similaire a celle du groupe Allemand soit **10.2 %** de patients dans notre série versus **12 %** dans la série Allemande dans le groupe à transcrit >10 %, **22.5 %** versus **25 %** dans le groupe à transcrit entre 1 et 10 % et **67.3 %** versus **63 %** dans le groupe < 1 %.

Nos résultats sont différents de ceux du groupe Canadien qui retrouve un taux de **25.9 %** dans le groupe à transcrit > 10 %, **20 %** dans le groupe entre 1 et 10 % et **54.1 %** dans le groupe à transcrit < 1 % (Tableau XLV).

Tableau XLV : Comparaison de la RMP à 6 mois

t (BCR-ABL) à 6 mois	Notre série (n= 107) %	groupe Allemand [192] (n=1303) %	Etude canadienne [196] (320) %
> 10 %	10.2	12	25.9
1-10 %	22.5	25	20
< 1%	67.3	63	54.1

Parmi les 28 patients (26.1%) en échec de RMP à 3 mois (BCR-ABL > 10 %), seulement 3 patients (10.7%) ont atteint une réponse optimale à 6 mois (BCR-ABL < 1 %). Ce résultat rejoint celui de l'étude canadienne qui a permis l'identification d'un sous groupe de patients à 6 mois de bon pronostic après échec de la RMP à 3 mois dans le traitement par imatinib de la LMC en phase chronique. Dans cette étude, parmi les 136 patients (42.5%) en échec de la RMP à 3 mois, seulement 18 patients (**13.2 %**) atteignent une réponse optimale à 6 mois versus **10.7 %** dans notre série, 30.9 % atteignent un niveau de transcrit entre 1 et 10 % versus 53.5 % dans notre étude et 55.9 % versus 35.7 % dans notre série restent en échec à 6 mois (BCR-ABL > 10 %).

Dans notre groupe de patients en échec de RMP à 3 mois (28 patients), 50 % ont arrêté l'imatinib pour les raisons suivantes : 4 patients pour progression, 8 pts pour échec et 2 pts pour décès. Ce résultat est proche d'une étude internationale **[190]**, où 61% de patients en échec de RMP ont arrêté l'imatinib.

2.1.4 Réponse moléculaire à 12 mois

La RMM à 12 mois est atteinte dans 59 % des cas dans notre étude. Nous n'avons pas trouvé de différence pour le taux de RMM à 12 mois avec l'étude du GAT LMC qui a retrouvé 55.4 % de RMM à 12 mois[145] et de celle du CPMC qui a qui a retrouvé 65 % [144]. Dans la série Britannique, le taux de RMM à 12 mois est de 46 % [137]. Dans l'étude IRIS, parmi les 124 patients en RCyG à 12 mois le taux de RMM est de 53 % [127] (Tableau XLVI).

Tableau XLVI : Comparaison de la RMM à 12 mois

	Notre série (n=107)	GAT LMC (n=1007) [145]	Etude du CPMC (n=222) [144]	Série Britannique (n=204) [137]	IRIS (n = 124 en RCyG) [127]
Taux de RMM à 12 mois	59 %	55.4 %	65 %	46%	53 %

2.1.5 Réponse moléculaire à 18 mois et 24 mois

Dans notre série, le taux de RMM à 18 mois est de **69.4 %**, il est supérieur à celui de la série du CPMC qui est de 53 % [143] et proche de celui du GAT LMC qui est de 75.7%.

Le taux de RMM à 24 mois est de **78.4 %**, il est proche des études nationales du CPMC et du GAT LMC qui sont respectivement de 72.2 % et de 85 % (Tableau XLVII).

Tableau XLVII : Comparaison de la RMM à 18 mois et 24 mois

	Notre série (n=107)	Série du CPMC (n =40)	Série du GAT LMC (n=1007)
Taux de RMM à 18 mois	69.4 %	53 %	75.7 %
Taux de RMM à 24 mois	78.4 %	72.7 %	85 %

2.1.6 Réponse moléculaire à 48 mois (Tableau XLVIII)

Le taux de RMM à 48 mois dans notre série rejoint celui de la série du CPMC ; il est respectivement de 87.1 % vs 80 %. Dans l'essai IRIS, parmi les 124 patients en RMM à 12 mois le taux de RMM était de 53 % à 12 mois, il passe à 80 % à 4 ans [127].

Le taux de RMM dans notre série est supérieur à celui du groupe britannique (50.1 % à 5 ans) et supérieur également à une autre étude internationale [190] qui a retrouvé 56 % de RMM à 4 ans.

Dans notre étude, l'évaluation moléculaire a été faite chez tous les patients par un automate qui réalise la PCR (le GeneXpert Cepheid), en utilisant les kits BCR-ABL Ultra.

Cependant , un groupe de patients du service hématologie du CPMC a bénéficié d'un monitoring par automate et par la technique RT Q PCR en temps réel ; les résultats avec les deux techniques étaient superposables et dans les rares cas où les résultats sont discordants, la technique était refaite avant de valider le résultat final.

Le monitoring par un automate qui respecte les règles de standardisation internationales (IS) a été validé par une étude internationale [147] et confirmé par une étude faite au CPMC [211]

.

Tableau XLVIII : Comparaison de la RMM à 48 mois

	RMM (%)	Durée de suivi
Notre série (n=107)	83.9	4ans
Série Britannique (n=204) [137]	50. 1	5 ans
Série du CPMC (n=40) [143]	80	4 ans
Etude internationale bras imatinib (n= 283) [190]	56	4 ans

2.1.7 Réponses moléculaires selon la RMP à 3 mois

Les taux de RMM obtenus à 12 mois, 18 mois et à 24 mois sont meilleurs chez les patients qui ont atteint la réponse moléculaire précoce à 3 mois par rapport a ceux qui ne l'ont pas atteinte. Le taux de RMM à 12 mois est de **75 %** dans le groupe qui a atteint la RMP à 3 mois (BCR-ABL $\leq$ 10 %) vs **8.3 %** dans le groupe à transcrit $> 10 \%$ à 3 mois ($P < 0.0001$).

A 18 mois, le taux de RMM est respectivement de **81 %** vs **30.4 %** ($P < 0.0001$) et à 24 mois il est respectivement de **87 %** vs **47.4 %** ($P < 0.0001$). Nos résultats rejoignent ceux de la littérature. Dans une étude internationale qui a montré l'effet prédictif de la RMP sur les résultats thérapeutiques de la LMC en phase chronique traitée par Nilotinib en première intention ou par imatinib. Dans le bras imatinib, le taux de RMM à 12 mois est respectivement de 71 % vs 31 % vs 2 % pour les groupes à transcrit BCR-ABL $\leq 1 \%$, compris entre 1 et 10 % et $> 10 \%$ ($P < 0.0001$), et le taux de RMM à 24 mois est respectivement de 78% vs 52 % vs 20 % ($P < 0.0001$) [190].

2.1.8 Réponses moléculaires selon les interruptions de traitement

Le taux de RMM à 48 mois est supérieur dans le groupe de patients qui n'a pas eu d'interruption de traitement par rapport a celui qui a eu des arrêts de traitement il est de **91.5 %** vs **68.5 %** respectivement ($P = 0.013$).

Par ailleurs l'échec de la RMP à 3 mois (BCR-ABL $> 10 \%$) est de **50 %** pour ceux qui ont eu

des interruptions de traitement vs **19.3 %** pour ceux qui n'ont pas arrêté le traitement ($P = 0.004$). Un niveau de transcrit BCR-ABL $< 1 \%$ à 6 mois est atteint dans **45.8 %** des cas chez les pts qui ont eu des interruptions vs **73.5 %** chez ceux qui n'ont pas eu d'arrêt de traitement ($P = 0.005$). Ces résultats rejoignent ceux d'une étude internationale [190] qui a montré les mêmes résultats mais avec le nilotinib pas avec l'imatinib. En effet cette étude a montré que les patients qui interrompent le traitement par nilotinib pendant plus de 5 jours consécutifs, ont plus d'échec de la RMP que ceux qui n'interrompent pas le traitement, mais pas avec l'imatinib : soit respectivement 16 % vs 6 % avec le nilotinib 300 mg 2 fois par jour, 23 % vs 4 % pour le nilotinib 400 mg 2 fois par jour et 39 % vs 32 % pour l'imatinib 400 mg par jour.

2.1.9 Incidence cumulée des réponses moléculaires optimales

Dans la comparaison des incidences cumulées des réponses optimales selon les différents scores pronostiques, nous avons noté une différence entre les groupes dans les 3 scores, Hasford, Eutos et ELTS; cependant, cette différence est plus marquée dans les groupes de haut risque. Ceci pourrait s'expliquer par un effectif réduit dans ces groupes.

2.2 Comparaison des événements

Dans notre étude, le nombre d'événements observés est proche de celui de la série du Hammersmith Hospital, soit 24 événements sur 107 patients (22.4 %) dans notre série versus 54 événements sur 204 patients (26 %) de la série Anglaise. Cependant ce taux est supérieur à celui de l'étude IRIS qui a observé 86 événements (15.5 %) parmi les 553 patients du bras imatinib. Ceci pourrait s'expliquer par une différence dans la définition de l'événement qui inclue dans notre étude l'arrêt de l'imatinib pour une réponse insuffisante ou pour une intolérance alors que ce critère ne fait pas partie de la définition de l'événement dans l'étude IRIS.

Nous avons observé dans notre série, 6 patients (5.6 %) qui ont progressé vers la phase accélérée ou blastique. Ce nombre de progression est superposable à celui de l'essai IRIS qui a retrouvé 35 patients (6 %) qui ont progressé vers la phase accélérée et blastique.

Dans l'étude Anglaise d'Hammersmith, le nombre de progression est plus élevé : 26 patients (12.7 %) ont progressé. Cette différence pourrait s'expliquer d'une part par un nombre un peu plus élevé de patients à haut risque de Sokal : 28,9 % dans leur série et d'autre part par un recul plus long (8 ans).

Les décès

Le taux de décès dans notre série est de **4.6 %**, il est inférieur à celui de l'essai IRIS qui est de **10 %** et inférieur aussi à celui retrouvé par le groupe du MD Anderson qui a noté un taux de décès de **9 % [201]**. Cependant le taux de décès lié à la LMC n'est pas différent : 2 décès seulement sur les 5 de notre série (40 %) sont liés à la LMC, de même dans l'étude IRIS 23 sur les 57 décès (40,3%) sont en relation avec la LMC.

Dans la littérature, beaucoup de décès ne sont pas en relation avec la LMC. Une étude Européenne qui a évalué la survie à long terme en considérant les décès spécifiques à la LMC dans 6 essais cliniques (2290 patients), a montré que sur les 208 patients décédés (**9 %**), seulement 44 % sont en relation avec la LMC, 50 % ne sont pas liés à la LMC et dans 6 % des cas la cause n'est pas connue **[53-54]** (Tableau XLIX).

Tableau XLIX: Comparaison des causes de décès

Causes de décès	Notre série (n= 107)	IRIS à 5 ans (n= 553)	Etude Européenne (n= 2290) [53-54]
Décès en relation avec la LMC	2 (40 %)	23 (40.3 %)	91 (44 %)
Total décès	5 (4.6 %)	57 (10 %)	208 (9 %)

2.3 Comparaison des survies

2.3.1 SG, SSE, SSP (Tableau L)

Nous rapportons et comparons avec notre série les résultats des SG, SSE et SSP de certaines études qui ont évalué le traitement par imatinib et celles qui ont évalué l'impact de la réponse moléculaire précoce sur les résultats du traitement par imatinib et les survies dans la LMC en phase chronique.

Tableau L : Comparaison de la SSE, SSP et SG

Etudes	Caractéristiques des études	SG	SSE	SSP
Notre série	Etude prospective (n=107) 4 ans	94.2%	73.4%	89.4%
Essai IRIS [127]	Etude randomisée (n=553) 5 ans	89%	83%	93%
Série du CPMC	Etude prospective (n=40) 4 ans	93.4%	82.4%	89.7%
Série Anglaise [137]	Etude prospective (n=204) 5 ans	83.2%	81.3% 62.7%	82.7%
Etude internationale [190]	Etude randomisée (n=283) 4 ans	93.3%	/	92%
Série du Hammersmith Hospital [188]	Etude prospective (n=282) 8 ans	84.3%	/	83.7%

Pour ce qui est des SG et SSP, nos résultats rejoignent ceux de la série du CPMC et de l'étude internationale, cependant nous avons retrouvé des taux de SG et de SSP un peu plus élevés que les 2 séries Anglaises et ceci pourrait s'expliquer par un recul supérieur à celui de notre étude 5 ans et 8 ans pour les études Anglaises versus 4 ans pour notre étude.

Le taux de SSE de notre série est inférieur à celui de l'essai IRIS et celui de la série du CPMC. La différence se situe probablement dans la définition de l'événement qui en plus de la définition de l'essai IRIS nous avons inclus l'arrêt de l'imatinib pour des résultats insuffisants ou pour intolérance. Le groupe Anglais retrouve un taux de SSE de 81.3 % en considérant l'événement tel que défini dans l'essai IRIS, mais ce taux passe à 62.7 % en considérant l'événement tel que défini par notre étude.

2.3.2 Survie selon l'âge

Nous avons trouvé une différence significative dans la SSP et la SG entre l'âge ≥ 60 ans et < 60 ans ($P < 0.0001$). En comparant le taux de SG entre les groupes de patients séparés selon les tranches d'âge < 50 ans, de 50 à 60 ans, de 61 à 70 ans et > 70 ans, la différence de SG est aussi significative ($P < 0.0001$). Nos résultats rejoignent ceux de deux études internationales, la première est une étude du MD Anderson [210] qui a montré que la survie globale est meilleure dans les tranches d'âge des plus jeunes, les sujet âgés de moins de 50 ans, entre 50 et 60 ans, entre 61 et 70 ans et les plus de 70 ans et que cette différence diminue en comparant 3 périodes, la période avant 1983, entre 1983 et 2000 et depuis 2001, le P était de 0.04 avant les années 2000, il est égal à 0.07 après les années 2000. La deuxième étude est une étude Européenne qui a permis d'établir le nouveau score pronostique ELTS [53], et qui a montré que la probabilité de décès lié à la LMC augmente significativement avec l'âge ($P = 0.009$).

2.3.3 Survie selon le sexe

Les taux de SG et SSP sont plus élevés dans le sexe masculin par rapport au sexe féminin mais la différence n'est pas significative. La SG à 48 mois est de 95.2 % chez l'homme vs 93 % chez la femme et la SSP à 48 mois est de 92.3% chez l'homme vs 85.6 % chez la femme.

Le taux de SSE est plus élevé chez la femme par rapport à l'homme mais la différence est non significative. Ce taux est de 77.6 % chez la femme vs 68.5 % chez l'homme.

2.3.4 Survie selon la SPMG

Les taux de SG, SSE et SSP sont meilleurs dans le groupe de patients qui n'ont pas de SPMG au diagnostic par rapport au groupe qui a une SPMG : 100 % vs 90.6% pour la SG ($P = 0.075$), 83.5 % vs 68 % pour la SSE ($P = 0.057$) et 90 % vs 89.6 % pour la SSP ($P = 0.716$). La différence est à la limite de la significativité dans les SG et SSE, elle n'est pas significative dans la SSP.

Concernant la SG, le résultat est proche de celui de l'étude Européenne qui a établi le nouveau score ELTS et a montré que la SPMG est un facteur pronostique significatif qui impacte sur le décès lié à la LMC chez 2205 patients évalués.

2.3.5 Survie selon les scores pronostiques

- Dans notre série, les taux de SG, SSE et SSP sont meilleurs dans le faible risque de Sokal que dans le risque intermédiaire et les hauts risques. Ils sont également supérieurs dans le faible risque EUTOS par rapport au haut risque mais les différences ne sont pas significatives dans les deux scores pronostiques.

Pour le score pronostique de Hasford, la SG est de 100 % dans le faible risque vs 88.9 % dans le risque intermédiaire vs 80 % dans le haut risque. La différence est à la limite de la significativité ($P = 0.061$). Pour la SSE et la SSP, les taux sont meilleurs dans le faible risque que dans le risque intermédiaire et le haut risque, mais la différence n'est pas significative.

L'étude du MD Anderson qui a comparé les survies avant l'ère des ITKs et depuis l'avènement de l'imatinib en 2001, a montré que les taux de survie selon le risque de Sokal étaient significativement différentes avant 2001 ($P < 0.001$) mais pas depuis 2001 ($P = 0.44$).

Le traitement par imatinib minimise l'impact des facteurs pronostiques [210].

- Les taux de SG, SSE et SSP sont meilleurs dans le score pronostique ELTS de faible risque par rapport au risque intermédiaire et au risque élevé ; la différence est significative pour la SG et la SSE, elles sont respectivement de 100 % vs 94 % vs 68.6 % ($P = 0.005$), et de 84 % vs 63.3 % vs 60.7 % ($P = 0.041$).

La différence dans la SSP est à la limite de la significativité 97.5 % vs 86.2 % vs 67.9 % respectivement dans le faible risque, risque intermédiaire et haut risque ($P = 0.06$).

Pour le taux de SG selon le nouveau score ELTS, nos résultats rejoignent ceux de l'étude Européenne qui a identifié ce score [53, 54], et qui a trouvé qu'en considérant les décès quelque soit la cause, le risque intermédiaire et le haut risque du score ELTS, ont des survies significativement plus basse que le faible risque ($P < 0.001$). Les taux de SG dans cette étude sont respectivement de 93 % vs 84 % vs 81 % pour le faible risque, le risque intermédiaire et le haut risque.

2.3.6 Comparaison des survies selon la réponse au traitement

2.3.6 .1 Comparaison des survies selon la RMP à 3 mois

- Le taux de SG à 48 mois dans le groupe de patients qui a atteint la RMP à 3 mois n'est pas très différent de celui des patients qui ne l'ont pas atteinte : 95.2 % vs 91.6% respectivement. La différence entre les deux groupes est non significative ($P = 0.38$).

Ce résultat est différent de celui des séries rapportées dans la littérature. Dans l'étude du groupe Anglais du Hammersmith Hospital, le taux de SG à 8 ans est corrélé à la RMP

à 3 mois : Les patients qui ont un niveau de transcrit $\geq 9.84\%$ à 3 mois ont une SG à 8 ans significativement plus basse que ceux qui ont un niveau $< 9.84\%$, elle est respectivement de 56.9% vs 93.3% ($P < 0.001$). Dans la série du groupe Allemand, la SG à 5 ans est de 97% vs 94% vs 87% pour les groupes respectifs à transcrit à 3 mois $< 1\%$, entre 1 et 10% et $> 10\%$. La différence entre le premier et le deuxième groupe n'est pas significative, elle est significative ($P=0.012$) entre le deuxième et le troisième groupe.

Dans une étude internationale [190], dans le bras imatinib, le taux de SG à 4 ans est de 98.9% pour le groupe qui a atteint un niveau de transcrit $\leq 10\%$ à 3 mois vs 83.6% pour le groupe qui a un niveau de transcrit à 3 mois $> 10\%$ ($P < 0.0001$).

Cette différence de nos résultats par rapport à la littérature pourrait s'expliquer, d'une part par le nombre réduit de décès dans notre série (4.6%) et le fait que 3 patients sur 5 sont décédés de cause non liée à la LMC ou son traitement. Cela peut s'expliquer aussi par un recul insuffisant (4 ans) dans notre étude et 8 ans dans l'étude Anglaise.

- Le taux de SSE à 48 mois dans le groupe de patients qui a atteint la RMP à 3 mois (niveau de transcrit $\leq 10\%$), est de **84.9%** vs **35.3%** dans le groupe en échec de la RMP à 3 mois (niveau de transcrit $> 10\%$) ; La différence est significative ($P < 0.0001$). Si on répartit les patients en 3 groupes selon leur niveau de transcrit à 3 mois $< 1\%$, entre 1 et 10% et $> 10\%$ le taux de SSE est respectivement de **81%** vs **89.6%** vs **35.3%** ; la différence est significative ($P < 0.0001$).

La RMP à 3 mois est prédictive de la survie sans événement. Nos résultats rejoignent ceux d'une étude du MD Anderson [201], qui a montré que la RMP est prédictive pour de meilleurs résultats chez des patients traités par : Imatinib 400 mg, Imatinib 800 mg, Nilotinib ou Dasatinib. La SSE à 3 ans dans cette étude est de **95%** dans le groupe $< 1\%$ vs **98%** dans le groupe entre 1 et 10% vs **61%** dans le groupe à transcrit $> 10\%$; la différence est significative ($P = 0.001$) (**Tableau LI**).

Tableau LI: Comparaison de la SSE selon la RMP à 3 mois

	BCR-ABL à 3 mois < 1 %	BCR-ABL à 3 mois de 1 à 10 %	BCR-ABL à 3 mois > 10 %	P
Notre série (n= 107) SSE à 4 ans	81 %	89.6 %	35.3 %	P< 0.0001
MD Anderson (n = 71) [201] SSE à 3 ans	95 %	98 %	61 %	P = 0.001

- Le taux de SSP à 48 mois dans le groupe de patients qui a atteint la RMP à 3 mois (niveau de transcrit $\leq 10\%$) est de **95.2 %** vs **69.2 %** dans le groupe de patients qui n'a pas atteint la RMP à 3 mois. La différence est significative (P = 0.001).

Lorsque les patients sont répartis en 3 groupes, ceux qui, à 3 mois ont un taux de transcrit BCR-ABL < 1 %, entre 1 et 10 % et > 10 %, leur taux de SSP est respectivement de **91.6 %**, **100 %** et **69.2%**.

La différence est significative (P = 0.003).

Cette différence a été retrouvée dans plusieurs études, telles que l'étude internationale multicentrique [190], qui a montré que la RMP est prédictive des résultats dans la LMC en phase chronique traitée par nilotinib en première ligne ou imatinib. Cette étude rapporte, dans le bras imatinib une SSP à 4 ans de **97.7 %** pour les patients ayant atteint la RMP vs **82.6 %** pour les patients n'ayant pas atteint la RMP à 3 mois (P < 0.001).

Dans la série du groupe Allemand [192], la PFS à 5 ans dans le premier groupe à transcrit à 3 mois $\leq 1\%$ est de **97.2 %** vs **93.9 %** dans le deuxième groupe à transcrit compris entre 1 et 10 % vs **87 %** dans le troisième groupe à transcrit > 10 %. La différence n'est pas significative entre le premier et le deuxième groupe, elle est significative entre le deuxième et le troisième groupe (P = 0.012). Pour les groupes à transcrit $\leq 10\%$ et > 10 %, elle est respectivement de **95.2 %** vs **87 %** et la différence est significative (P < 0.001) (Tableau LII).

Tableau LII : Comparaison de la SSP selon la RMP à 3 mois

	BCR-ABL < 1 %	BCR-ABL : 1 à 10 %	BCR-ABL > 10 %	P
Notre série (n= 107) SSP à 4 ans	91.6 %	100 %	69.2 %	P = 0.003
Groupe Allemand (n = 71) [192] SSP à 5 ans	97.2 %	93.9 %	87 %	P = 0.012

2.3.6 .2 Comparaison des survies selon la RMP à 6 mois

- Le taux de SG à 48 mois dans le groupe de patients qui a atteint la RMP à 6 mois

(transcrit < 1 %) est de 94.1 % vs 90.2 % dans le groupe à transcrit compris entre 1 et 10 % vs 100 % dans le groupe à transcrit > 10 %. Ces résultats ne concordent pas avec les résultats de la littérature. En effet dans l'étude internationale [190], dans le bras imatinib, la différence dans la SG est non significative entre les deux groupes > 10 % et groupe entre 1 et 10 % à 6 mois, mais elle est significative entre les groupes > 10 % et ≤ 1 % à 6 mois.

La différence entre nos résultats et ceux de la littérature pourraient s'expliquer par le nombre réduit de décès dans notre série et le décès de 3 patients sur 5 d'une cause sans relation avec la LMC ou son traitement.

- Le taux de SSE à 48 mois dans le groupe de patients qui a atteint un niveau de transcrit à 6 mois < 1 % est de **88.2 %** vs **48.4 %** dans le groupe à niveau de transcrit entre 1 et 10 % vs **30.3 %** dans le groupe à niveau de transcrit > 10 % ; La différence est significative (P < 0.0001). Ces résultats rejoignent ceux de la littérature. Dans l'essai IRIS, les taux de SSE à 7 ans sont respectivement de 85.1 %, 92.8 %, 85.2 % et 56.3 % pour les groupes à niveau de transcrit BCR-ABL à 6 mois < 0.1 %, entre 0.1 et 1 %, entre 1 et 10 % et > 10 % [189].

- Le taux de SSP est de **77.1 %** dans le groupe à transcrit BCR-ABL > 10% vs **80.4 %** dans le groupe à transcrit compris entre 1 et 10 %, vs **94.6 %** dans le groupe à transcrit < 1 %.

La différence dans la SSP à 48 mois selon le niveau de transcrit à 6 mois est à la limite de la significativité (P = 0.069).

Nos résultats sont proches de ceux de la littérature notamment ceux de la série du Hammersmith Hospital qui trouve une différence significative dans la SSP à 8 ans entre les groupes ayant un niveau de transcrit BCR-ABL à 6 mois ≤ 1.73 et > 1.73 , la SSP est respectivement de 93 % vs 69 % ($P < 0.001$) [188].

Le groupe Allemand retrouve un taux de SSP de 96 % dans le groupe à transcrit à 6 mois ≤ 1 % vs 89 % dans le groupe à transcrit compris entre 1 et 10 % vs 68 % dans le groupe à transcrit > 10 % ($P = 0.006$ entre le 1^{er} et le 2^{ème} groupe, $P < 0.001$ entre le 1^{er} et le 3^{ème} groupe). La différence est non significative entre le 2^{ème} et le 3^{ème} groupe [192].

2.3.6. 3 Comparaison des survies selon la réponse moléculaire à 12 mois (Tableau LIII).

La SG à 48 mois est de **91.6** % dans le groupe de patients qui a atteint la RMM à 12 mois. Elle est meilleure dans le groupe qui n'a pas atteint la RMM à 12 mois (**100** %), la différence est non significative. Ce résultat s'explique par un nombre de décès non lié à la LMC supérieur à celui lié à la LMC, 60 % vs 40 % respectivement. Dans l'étude IRIS, la différence de la SG à 7 ans selon la RMM à 12 mois est non significative : 92.5 % vs 89.2 % [189].

Dans notre série, le taux de SSE selon la RMM à 12 mois est respectivement de **87.5** % pour le groupe en RMM à 12 mois vs **64.7** % pour le groupe sans RMM à 12 mois ; la différence est significative ($P = 0.019$). Ces résultats rejoignent ceux de l'étude IRIS qui trouve une différence significative dans la SSE entre les 2 groupes ayant obtenu et n'ayant pas obtenu la RMM à 12 mois 91 % vs 79.4 % respectivement ($P = 0.001$).

Pour le taux de SSP, il est de **91.9** % dans le groupe ayant eu la RMM à 12 mois vs **85.6** % dans le groupe qui n'a pas atteint la RMM à 12 mois ; la différence est non significative ($P = 0.515$), alors qu'elle est significative dans l'étude IRIS 99 % vs 90 % ($P = 0.004$).

Tableau LIII : Comparaison des survies selon la réponse moléculaire à 12 mois

		RMM à 12 mois	Pas de RMM à 12 mois	p
Notre série (n= 107) 4 ans	SG	91.6 %	100 %	N S
	SSE	87.5 %	64.7 %	P = 0.019
	SSP	91.9 %	85.6 %	P = 0.515
IRIS (n= 553) [189] 7 ans	SG	92.5 %	89.2 %	N S
	SSE	91 %	79.4 %	P = 0.001
	SSP	99 %	90 %	P = 0.004

2.3.6. 4 Comparaison des survies selon la réponse moléculaire à 18 mois (Tableau LIV)

Les taux de SG à 48 mois des deux groupes de patients, ceux qui ont atteint la RMM à 18 mois et ceux qui ne l'ont pas atteinte ne sont pas différents : **95.7 %** vs **96.2 %** (P = 0.8).

La SSE est meilleure dans le groupe qui a atteint la RMM à 18 mois par rapport à celui qui ne l'a pas atteinte **92 %** vs **52 %** (P < 0.0001). De même la SSP est meilleure dans le groupe qui a atteint la RMM à 18 mois : **96.2 %** vs **76.3 %** (P = 0.009). Nos résultats sont superposables à ceux de l'étude IRIS : Pas de différence significative dans la SG à 7 ans 94.9 % vs 89.8%, le taux de SSE est supérieur dans le groupe qui a obtenu la RMM à 18 mois 94,9 % vs 75.3 % (P < 0.001) et le taux de SSP est aussi supérieur dans le groupe qui a atteint la RMM à 18 mois 99 % vs 90 % (P < 0.001).

Tableau LIV : Comparaison des survies selon la réponse moléculaire à 18 mois

		RMM à 18 mois	Pas de RMM à 18 mois	P
Notre série (n= 107) 4 ans	SG	95.7 %	96.2 %	P = 0.8
	SSE	92 %	52 %	P < 0.0001
	SSP	96.2 %	76.3 %	P = 0.009
IRIS (n= 553) [189] 7 ans	SG	94.9 %	89.8 %	NS
	SSE	94.9 %	75.3 %	P < 0.001
	SSP	99 %	90 %	P < 0.001

3. Comparaison des toxicités liées au traitement avec celles de la littérature

3.1 Toxicités Hématologiques

Nous avons comparé les neutropénies, les anémies et les thrombopénies liées au traitement de notre étude à celles de l'essai international IRIS, de l'étude du CPMC et à celles de l'étude nationale du groupe GAT-LMC qui a évalué l'imatinib.

Concernant les cytopénies tous grades confondus, nos résultats sont similaires à ceux du GAT-LMC, mais nous avons noté moins de cytopénies que dans l'étude du CPMC.

Dans notre étude, comme celle d'IRIS et celle du GAT-LMC, la toxicité hématologique de grade 1 et 2 est plus fréquente que les grades 3 et 4 mais dans l'étude du CPMC, il y avait plus de neutropénies de grade 3 et 4. Nous avons noté moins de neutropénies, de thrombopénies et d'anémie de grades 3 et 4 que ces trois études (Tableau LV).

La toxicité hématologique est plus fréquente au cours des 6 premiers mois de traitement, puis la fréquence diminue avec le temps. Un arrêt de traitement a été nécessaire en cas de toxicité de grade 3 ou 4 sur les PN et les plaquettes, avec un délai moyen d'arrêt de 19 jours (8- 70). Une normalisation a été constatée dans tous les cas.

Tableau LV : Comparaison des cytopénies

Cytopénies	Notre série (N= 107)	IRIS (N=551)	CPMC (40)	GAT LMC (N=1007)
Neutropénie (%)	27	60.8	81	21.7
Neutropénie grade 3 - 4	3.7	14.3	61.5	18
Anémie (%)	33	44.6	56.2	26.4
Anémie grade 3 - 4	0.9	3.1	2.5	2.6
Thrombopénie (%)	19.6	56.6	43.7	25.5
Thrombopénie grade3-4	2.8	7.8	17.5	9.2

3.2 Toxicités Extra Hématologiques (Tableau LVI)

Les effets secondaires extra hématologiques sont dominés dans notre étude par les œdèmes périorbitaires qui étaient aussi fréquents que dans l'essai IRIS, mais moins que dans la série du CPMC ; 63% dans notre étude versus 55.5 % dans l'essai IRIS, versus 87.5 % dans l'étude du CPMC. Ces œdèmes n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement mais il était nécessaire d'administrer des diurétiques dans certains cas.

Pour ce qui est des crampes musculaires, nous n'avons pas trouvé de différence avec l'essai IRIS. Par contre, il y a une différence avec la série du CPMC : 44 % dans notre série, versus 38.3 % dans l'essai IRIS versus 5% dans l'étude du CPMC.

Les toxicités hépatiques et cutanées sont moins fréquentes, comparées à l'étude IRIS, cependant nous avons dû arrêter définitivement le traitement par Imatib chez 4 patients, à cause d'une toxicité cutanée de grade 3 et 4 récidivante ou non résolutive malgré un traitement par les corticoïdes.

Tableau LVI : Comparaison des toxicités extra-hématologiques

Toxicités Extra Hématologiques	Notre série (N=107)	IRIS (N=551)	CPMC (N=40)
Œdèmes palpébraux (%)	63	55.5	87.5
Crampes musculaires(%)	44	38.3	5
Asthénie (%)	20.5	34.5	5.6
Toxicité cutanée (%)	7	33.9	NP
Toxicité hépatique(%)	8.4	43.2	17.5
Vomissements (%)	10.2	5.6	5
Douleurs abdominales(%)	10.2	27	NP
Diarrhée (%)	11.2	32.8	5
Céphalée (%)	2.8	31.2	2.5
Toxicité (%) rénale	4.6	NP*	10

*NP : non précisé

Conclusion et perspectives

Dans notre service, le premier ITK utilisé dans le traitement de la LMC depuis 2006 est l'Imatib : une copie de l'imatinib mesylate. En cas d'échec ou d'intolérance à l'imatib, celui-ci est remplacé par un ITK2 ; les ITK 2 disponibles étant le nilotinib et le dasatinib.

Des progrès importants ont été réalisés dans notre pays ces dernières années, avec la mise en place de laboratoires de cytogénétique (CPMC, CAC de Blida), utile pour le diagnostic (caryotype, Fish), et l'acquisition d'automates (GeneXpert) pour le suivi moléculaire.

L'objectif principal de notre travail est d'évaluer l'impact de la RMP à 3 mois et à 6 mois sur l'évolution de la LMC en première phase chronique traitée par imatib.

Dans ce travail, nous avons une population dont la médiane d'âge est superposable à la majorité des études internationales, avec une prédominance masculine comme dans la littérature. Comme dans les séries publiées, la SPMG est présente dans les deux tiers des cas, avec une proportion de patients à DS > 10 cm plus élevée dans notre étude.

Vu l'impact de la SPMG sur nos résultats en terme de réponse et en terme de survie, nous devrions améliorer nos délais diagnostiques, par la formation continue et les visites de médecine du travail pour diminuer cette proportion.

Le caryotype n'a été fait que chez 12 patients dans notre série ; nous devrions généraliser cet examen au moins au diagnostic pour déceler d'éventuelles ACA, afin de proposer des doses plus élevées d'imatinib d'emblée voire des ITK2 en première intention à cette catégorie de patients dont le pronostic est plus péjoratif.

Concernant la répartition de nos patients selon le score pronostique de sokal, nous avons plus de patients à risque intermédiaire et à haut risque que la plupart des études. Pour ce qui est du nouveau score pronostique ELTS, nous avons la même répartition que l'étude Européenne qui a déterminé ce score. Au vu de l'effet de ce nouveau score ELTS sur nos résultats, nous devrions classer nos patients en groupes de risque homogène selon ce score en plus des anciens scores pronostiques.

Pour ce qui est de la réponse au traitement par imatib, la RHC a été obtenue dans 100 % des cas, ce taux est légèrement supérieur à celui des études internationales.

Le monitoring régulier fait par un automate à 3, 6, 12 mois puis tous les 6 mois a permis d'évaluer nos patients sur le plan moléculaire et a montré des taux de RMM supérieurs à ceux des études nationales et internationales.

Ce monitoring a permis de déceler les mauvais répondeurs (BCR-ABL / ABL > 10 % à 3 mois et > 1 % à 6 mois) qui ont bénéficié d'un changement de traitement par un ITK 2. D'autres ayant

des réponses insuffisantes ou étant des répondeurs lents (réponses sub optimales tel que définies par l'ELN) ont bénéficié d'une augmentation de dose à 600 mg/ j, ce qui a permis de rattraper un certain nombre d'entre eux qui ont atteint une RMM, voire une RMM profonde. Donc il faut continuer à augmenter les doses en cas de réponse insuffisante et chez les répondeurs lents, mais il sera intéressant de mettre en place le dosage plasmatique de l'imatinib pour les patients dont la réponse n'est pas optimale.

Nous avons trouvé moins d'échec de la RMP à 3 mois que dans les études internationales; 26.1 % dans notre série vs 28 % dans la série du groupe Allemand, 33.3 % dans une étude internationale multicentrique et 42.5 % dans la série Canadienne. Par contre le taux de RMP à 6 mois (transcrit BCR-ABL > 1 %), est proche de celui des études internationales, 67.3 % dans notre série vs 63 % dans l'étude Allemande et 54.1 % dans la série Canadienne.

Comme dans la littérature, peu de patients en échec de la RMP à 3 mois atteignent une réponse optimale à 6 mois : 10 % de la population en échec à 3 mois dans notre série vs 13.2 % dans l'étude Canadienne. Nous suggérons un switch précoce à 3 mois pour une catégorie de patients en échec de la RMP à 3 mois (patients âgés de plus de 60 ans avec un DS > 10 cm et un score ELTS élevé) et suivre étroitement la cinétique des autres patients en échec pour une intervention rapide.

Dans notre étude, les réponses moléculaires précoces à 3 mois et à 6 mois, ainsi que les taux de RMM et les taux de survie sont meilleurs chez les patients qui n'ont pas eu d'interruption de traitement. Il faut donc organiser des séances d'éducation thérapeutique pour les patients et proposer des traitements symptomatiques des effets secondaires pour éviter les arrêts de traitement.

Nos résultats ont confirmé l'effet prédictif de la RMP à 3 mois sur l'obtention d'une réponse moléculaire à 12 mois et à 24 mois. Nous avons observé le même taux de rechute et de progression que les études internationales, sauf pour le groupe Britannique qui a observé plus de progression. Les taux des SG et SSP rejoignent ceux de la littérature, notamment ceux de l'essai IRIS et ceux d'une autre étude internationale multicentrique. Par contre le taux de SSE, est inférieur à celui des études internationales et à l'étude du CPMC, ceci est probablement dû à la différence dans la définition de l'événement : dans notre étude, nous avons inclus l'arrêt de l'imatinib pour manque d'efficacité et pour intolérance.

Contrairement à la littérature, nous n'avons pas trouvé d'impact de la RMP sur la SG à 48 mois. Ceci est dû probablement au fait que le nombre de décès dans notre série est réduit,

et que 3 patients sur 5 sont décédés d'une cause sans relation avec la LMC et peut être du aussi au recul insuffisant. D'autres études avec un plus grand effectif et un recul plus long sont nécessaires afin de déterminer l'impact de la RMP sur la SG.

Quant aux taux de SSE et de SSP, la différence est significative entre les groupes selon le score pronostique ELTS et selon les arrêts de traitement.

Nous avons également trouvé une différence significative dans la SSE et SSP entre les groupes qui ont atteint et ceux qui n'ont pas atteint une RMP à 3 mois ; ces résultats rejoignent ceux de la littérature. La RMP à 6 mois a également un impact sur la SSE et la SSP, mais l'effet prédictif de la RMP à 3 mois est plus important que celui de la RMP à 6 mois.

Au total, nous aimerions insister sur le monitoring de la réponse moléculaire et surtout la recherche de la RMP à 3 mois qui nécessite parfois un switch ou une augmentation de dose de l'imatinib. L'éducation thérapeutique des patients pour améliorer la compliance, est également un élément important dans la prise en charge de la maladie.

Références Bibliographiques

1- Geary CG.

The story of chronic myeloid leukemia.

Br J Haematol 2000; **110**: 2-11

2- Nowell PC, Hungerford DA.

A minute chromosome in human granulocytic leukemia.

Science, 1960; **132**:1497

3- Rowley JD.

A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining

Nature 1973; **243**:290-3

4- Rowley JD.

Chromosomal translocations: revised yet again

Blood 2008; **112**:2183-2189

5- De Klein A, Van Kessel AG, Grosveld G et al.

A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukemia.

Nature 1982; **300**: 765-7

6- Bartram CR, DeKlein A, Hagemeijer A et al.

Translocation of c-abl oncogene correlates with the presence of a Philadelphia chromosome in chronic myeloid leukemia.

Nature 1983; **306**: 277-80

7- Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N et al.

Philadelphia chromosomal Breakpoints are clustered within a limited region, BCR, on chromosome 22.

Cell 1984; **36**: 93-9

8- Shtivelman E, Lifshitz B, Gale RP et al.

Fused transcripts of abl and bcr genes in CML.

Nature 1985; **315**: 550-554

9- Daley Go, Vanetten R A, Baltimore D.

Induction of CML in mice by the P 210 BCR/ABL gene of Philadelphia chromosome.

Science 1990; **247**:824-830

10- Melo J.V.

The diversity of bcr-abl fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype.
Blood 1996; 88:2375-2384

11- T Leguay, F.X Mahon.

Leucémie myéloïde chronique.
EMC (ELSEVIER MASSON SAS) Hematologie, 13-011-B-10, 2005.

12- k. Djouadi-Lahlou.

Approche épidémiologique de la leucémie myéloïde chronique en Algérie.
Revue Algérienne d'hématologie N° 00 Mars 2009 ; 16-19.

13- k. Djouadi-Lahlou.

Etude épidémiologique nationale de la LMC en Algérie .Travail coopératif et multicentrique sur une période de 16 ans a propos de 1927 cas (1994-2009).
Revue Algérienne d'hématologie N° 03 Sept 2010.

14- Rohrbacher M, Hasford J.

Epidemiology of chronic myeloid leukemia.
Best Pract Res Clin Haematol 2009; 22: 295-302.

15- Breton-Gorins J, Reyes F, Rochant H et al.

L'hématologie de Bernard Dreyfus.
Edition Flammarion Médecine-science 1992 ; 50 :619-642.

16- Deininger MW, Bose S, Gora-Tybor Jet al.

Selective induction of leukemia-associated fusion genes by high-dose ionizing radiation
Cancer Res 1998; 58: 421-5.

17- Bernards A, Rubin CM, Westbrook CA et al.

The first intron in the human c-abl gene is at least 200 Kilobases long and is a target for translocations in chronic myelogenous leukemia.
Mol cell biol 1987; 7: 3231

18- Cohen GB, Ren R, Baltimore D.

Molecular binding domains in signal transduction proteins
Cell. 1995; 80: 237-248.

19- Pendergast A M , Gishizky M , Havlik M H , Witt O N . (1993)

SH 1 domain autophosphorilation of P210 BCR-ABL.
Molecular and cellular biology p.1728-1736.

20- Hantschel O, Superti-Furga G.

Regulation of the c-Abl and Bcr-Abl tyrosine kinase.

Nat Rev Mol Cell Biol 2004 ; 5 : 33- 44

21- Yuan ZM, Huang Y, Whang Y et al.

Role of c-ABL in growth arrest response to DNA damage.

Nature 1996; **382**: 272-274.

22- Van Etten RA.

Cycling stressed out and nervous: cellular functions of c-ABL.

Cell biol 1999; **9**: 179-186

23- Melo JV.

The diversity of BCR-ABL fusion proteins and relationship to leukemia phenotype. *Blood* 1996; **88**:2375–84.

24- Goldman JM, Melo JV.

Chronic myeloid leukemia-advances in biology and new approaches to treatment.

N Engl J Med 2003; **349**:1451–64.

25- Ma G, Lu D, Wu Y et al.

BCR phosphorylated on tyrosine 177 binds Grb2.

Oncogene 1997 ; **14** : 2367-2372.

26- Chomel JC, Guillot F, Tanzer J et al.

Mécanismes de l'action oncogénique de BCR-ABL dans la leucémie myéloïde chronique.

M/S 1995 ; **11** : 1669-70.

27- Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ et al.

Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products.

Science 1990; **247**:1079–82.

28- Pane F, Frigeri F, Sindona M et al.

Neutrophilic-chronic myeloid leukemia: a distinct disease with a specific molecular marker (BCR/ABL with C3/A2 junction).

Blood 1996;**88**:2410–4.

29- Zhang X, Subrahmanyam R, Wong R et al. (2001)

The NH2 –terminal coiled- coil domain and tyrosine 177 play important roles in induction of myeloproliferative disease in mice by Bcr-Abl.

Mol Cell Biol 21 (3): 840-853.

30- Deininger MW, Goldman JM, Melo JV.

The molecular biology of chronic myeloid leukemia.

Blood 2000; **96**:3343-56.

31- Gordon M.Y, Dowling C.R, Riley G.P et al.

Altered adhesive interactions with marrow stroma of hematopoietic progenitor cells in chronic myeloid leukemia.

Nature 1987; **328**: 342-4.

32- Dubrez L, Eymin B, Sodet O et al.

BCR-ABL delays apoptosis upstream of procaspase-3 activation.

Blood 1998; **91**: 2415-22.

33- Amarante –Mendes GP, Naekyung Kim C, Liu L et al.

Bcr-Abl exerts its antiapoptotic effect against diverse apoptotic stimuli through blockage of mitochondrial release of cytochrome C and activation of caspases -3.

Blood 1998; **91**: 1700-5.

34- Mahon F X.

Physiopathologie de la LMC.

Rev Prat 2005 ; **55** : 1642-1646.

35- Marley S B, Gordon M Y.

Chronic myeloid leukemia: stem cell derived but progenitor cell derived.

Clinical science 2005; **109**: 13-25.

36- Dai Z, Quackenbush RC, Courtney KD et al.

Oncogenic Abl and Src tyrosine kinases elicit the ubiquitin-dependent degradation of target proteins through a Ras-independent pathway.

Genes Dev 1998 ; **12** : 1415-24

37- Wada C, Shionoya S, Fujino Y et al.

Genomic instability of microsatellite repeats and its association with the evolution of chronic myelogenous leukemia.

Blood 1994; **83**:3449–56.

38- Faderl S, Talpaz M, Estrov Z et al.

The biology of chronic myeloid leukemia

New Engl J Med 1999; **341**: 164-72.

39- Perrotti D, Jamieson C, Goldman J et al.

Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation.

J Clin Invest 2010; **120**: 2254-64.

40- Rousselot P.

Diagnostic et traitement de la LMC.

Revue du praticien 2005 ; **55** : 1647-1657.

41- Kantarjian HM, Talpaz M, Gutterman JU.

Chronic myelogenous leukemia –past, present and future.

Hematol Pathol, 1988, 2: 91.

42- Baccarani M, Saglio G, Goldman J et al.

Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net.

Blood 2006; **108**: 1809-20.

43- Chase A, Hontly BJ, Cross NC.

Cytogenetic of chronic myeloid leukemia.

Brest Pract Res Clin Haematol 2001; Sep 14(3): 553-571

44- Schoch C, Schnittger et al.

Comparison of chromosome banding analysis; interphase and hyper metaphase –Fish, qualitative and quantitative PCR for diagnosis and follow-up in CML: a study on 350 cases.

Leukemia 2002; **16**: 53-59.

45- Amare PS, Baisane C et al.

FISH: a highly efficient of molecular diagnosis and prediction for disease course in patients with myeloid leukemia.

Cancer Gene Cytogenet 2001; **131**: 125-134.

46- Huntly BJ, Bench A, Green AR.

Double jeopardy from a single translocation: deletions of the derivative chromosome 9 in chronic myeloid leukemia.

Blood 2003; **102**:1160–8.

47- Preud homme C, Revillion et al.

Detection of BCR-ABL transcripts in CML using “real time” quantitative RT-PCR assay.

Leukemia 1999; **13**: 957-964.

48- Gabert J, Beillard E, Vander Velden VH et al.

Standardization and quality control studies of “real time” quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease in leukemia-A Europe Against Cancer Program.

Leukemia 2003; **17**: 2318-2357.

49- Sokal JE, Cox EB, Baccarani M et al.

Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia.

Blood 1984; **63**:789–99.

50- Sokal JE, Baccarani M, Tura S et al.

Prognostic discrimination among younger patients with chronic granulocytic leukemia: relevance to bone marrow transplantation.

Blood 1985; **66**:1352–7.

51- Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R et al.

A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group.

J Nat Cancer Inst 1998; **90**:850–8.

52- Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V et al.

Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on Imatinib treatment: the Eutos score.

Blood 2011; **118**: 686-92

53- Pfirrmann M, Baccarani M, Saussele S, et al

Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with Chronic leukemia.

Leukemia 2016; **30**:48–56.

54- Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, et al.

Treatment and outcome of 2904 CML patients from the EUTOS population-based registry.

Leukemia. 2017; **31(3)**:593–601.

55- M Baccarani, M W Deinenger, G Rosti et al.

European leukemia net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia.

Blood 2013 August; **122**(6): 872-884

56- Cortes J, Talpaz M, O'Brien S et al.

Philadelphia chromosome negative CML with rearrangement of the break point cluster region: Long –term follow up results.

Cancer 1995; **75**: 464-470.

57- Kantarjian H, Kurzock R, Talpaz M.

Philadelphia chromosome negative in CML.
Hematol Oncol Clin North Am 1990; **4**: 389-404.

58- Flandrin G.

La nouvelle classification OMS des hémopathies malignes.
Hematologie 2001 ; **7** : 136-41.

59- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA et al.

The 2008 revision of the world health organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes.
Blood 2009 ;**114**(5) : 937-51

60- Zoi K, Cross NC.

Molecular pathogenesis of atypical CML, CMML and MDS/MPN-unclassifiable.
Int J Hematol 2015; **101**(3):229-42.

61- Maxson JE, Gotlib J, Pollyea DA et al.

Oncogenic *CSR3R* mutations in chronic neutrophilic leukemia and atypical CML.
N Engl J Med 2013; **368**(19): 1781-90.

62- Chronic Myeloid Leukemia trialists' Collaborative Group.

Interferon alpha versus chemotherapy for chronic myeloid leukemia : a meta-analysis of 7 randomized trials
J Natl Cancer Inst 1997; **89**: 1616-20

63- Turas S, Baccarani M, Zuffe E.

Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia.
The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia.
N Engl J Med 1994; **330**:820-5

64- Silver RT, Woolf S, Hehlmann R et al.

An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurée, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American society of Hematology: presented in part at the education session of the American society of Hematology, December 5 1998, Miami Beach.
Blood 1999; **94**: 1517-36.

65- Goldman JM, Majhail NS, Klein JP et al.

Relapse and late mortality in 5-year survivors of myeloablative allogeneic hematopoietic

stem transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase.
J Clin Oncol 2010; **28**: 1888-95.

66- Haddow A, Timonis G M.

Myleran in CML: chemical constitution and biological action.
Lancet 1953; **1**: 207-2018.

67- Perol C, Najean Y, Tanzer J, et al.

Aplasia caused by busulfan in CML.
Nouv Rev Fr Hematol 1967; **7**: 884-889.

68- Olmer J, Muratori R, Gabriel B, et al.

Serious hematological accidents due to myleran in the treatment of CML.
Marseille Medical 1968; **105**:330-338.

69- Olmer HL, Schmartz RS, Rubio F, et al.

International pulmonary fibrosis following busulfan therapy.
AMJ Med 1961; **31**: 134.

70- Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, et al

Randomised comparison of interferon –alpha with busulfan and hydroxyurée in CML. The German CML Study Group.
Blood 1994; **84**: 4064-77.

71- Ohnishi K, Ohno R, Tomonaga M, et al.

A randomized trial comparing interferon alpha with Busulfan for newly diagnosed CML in chronic phase.
Blood 1995; **86**: 906-16.

72- Krakoss IH, Murphy ML, Savel H.

Preliminary trials of hydroxyl urea in neoplastic disease in man.
Proc Am Assoc Cancer Res 1963; **4**: 35.

73- Hehlmann R, Berger V, Pfirrmann M et al.

Randomised comparison of interferon alpha and hydroxy urea with hydroxyl urea monotherapy by the combination of interferon alpha and hydroxyurée.
Leukemia 2003; **17**: 1529-37.

74- Olapidupo-Williams CK, Suet-moldavskaya I, Vilcek J.

Inibitory effects of human leukocyte and fibroblast interferon on normal and CML granulocytic progenitor cells.
Oncology 1981;38:35

75- Howard OMZ, Talpaz M, Kantarjian J et al.

Interferon affects nuclear proteins in cells of clinically sensitive CML patients.
Blood 1990; **76**:117.

76- Talpaz M, Mc Credie KB, Mavligit GM, et al.

Leukocyte interferon-induced myeloid cyto reduction in chronic myelogenous *leukemia*.
Blood 1983; **62**:689–92.

77- Talpaz M, Kantarjian HM, McCredie K, et al.

Interferon alpha A in chronic myelogenous leukemia.
N Engl J Med 1986; **314**:1065–9.

78- Kantarjian HM, Smith TL, O'Brien S.

Prolonged survival CML after cytogenetic response to interferon alpha therapy.
AM. Intern Med 1995; 122: 254-61.

79- Rousselot P et l'intergroupe ile- de France pour l'étude de la LMC (IGLMC).

Leucémie myéloïde chronique : vers une clarification des stratégies thérapeutiques.
Hématologie 1998 ; 4(supplément au n° 03) : 36-39.

80- Montastruc M, Mahon FX, Faberes C, et al.

Response to recombinant interferon alpha in patients with chronic myelogenous
Leukemia in a single center: results and analysis of predictive factors.
Leukemia 1995; **9**:1997–2002.

81- Mahon FX, Faberes C, Pueyo S, et al.

Response at three months is a good predictive factor for newly diagnosed chronic myeloid
leukemia patients treated by recombinant interferon alpha.
Blood 1998;**92**:4059–6

82- Guilhot F, Chastang C, Michallet M, et al.

Interferon alpha 2 b combined with cytarabine versus interferon alone in CML.
N.Engl J Med 1997; **337**: 223-229.

83- Guilhot F, Guercia A, Fiere D et al.

The treatment of CML by interferon and cytosine arabinoside: Rational and design of the
French trials.
Bone Marrow Transplant 1996; 17(supp 3) S: 29-31.

84- Clift RA, Buckmer CD, Thomas ED et al.

Treatment of granulocytic leukemia in chronic phase by allogenic marrow transplantation.
Lancet 1982; **2**:621-623.

85- Armitage JO.

Bone marrow transplantation

N.Engl J Med 1994; **330**:827-837.

86- Fefer A, Cheever MA, Thomas ED.

Disappearance of ph positive cells in four patients with chronic granulocytic leukemia after chemotherapy, irradiation and marrow transplantation from an identical twin.

N.Engl J Med 1979; **300**: 333-337.

87- Thomas ED, Clift RA, Fefer A.

Bone marrow transplantation for the treatment of CML.

Ann Intern Med 1986; **104**: 155-163

88- Goldman JM, Gale RP, Horowitz MM.

Bone marrow transplantation for CML in chronic phase

Ann Intern Med 1988: 806-814.

89- Ramaoun M,

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques géno-identiques dans la LMC.

Thèse de DEMS. Alger le 07/01/2006.

90- Tutschka PJ, Copelan CA, Kein JP.

Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen.

Blood 1987; 70:1382-1388.

91- Tutschka PJ, Copelan CA, Kapoor N.

Replacing total body irradiation with busulfan as conditioning of patients with leukemia for allogenic marrow transplantation.

Transplant proc 1989, **21**: 2952-2954.

92- Storb R, Deeg HG, Thomas CD et al.

Marrow transplantation for CML: A controlled trial of cyclosporine versus methotrexate for prophylaxis of acute graft host disease after marrow transplantation of leukemia.

Blood 1985; **66**:698-702.

93- Storb R, Deeg HG, White head J et al.

Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft host disease after marrow transplantation of leukemia.

New Engl J Med 1986; **314**:729-735.

94- Milpied N.

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à conditionnement atténué
("mini greffe")

Hématologie 2003 ; **9** :70-78.

95- Benakli M.

Greffe allogénique non myeloablative génoidentique.

Thèse de DEMS Alger. le 19/06/2005.

96- Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al.

Risk assessment for patients with chronic myeloid leukemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.

Lancet 1998;**352**:1087–92.

97- Buchdunger E et al.

Selective inhibitor of the platelet –derived growth factor signal transduction pathway by a protein tyrosine kinase inhibitor of the 2-phénylaminopyrimidine.

Class.proct Nat Acad Sci USA 1995; 92(7); P 2558-62.

98- Buchdunger E, Zimmermann J, Mett H, et al.

Inhibition of the Abl protein-tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2 phénylaminopyrimidine derivative.

Cancer Res 1996; **56**:100–4.

99- Le Gros L, Pagès G.

Effet anti-angiogénique de l'Imatinib mésylate dans la LMC.

Hématologie 2001 ; 10 : 464-7

100- Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E et al.

Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells.

Nat Med 1996; **2**:561–6.

101- Mahon FX.

Les inhibiteurs de la transduction du signal.

Hématologie 2001 ; 7 :21-24.

102- Goldman JM et Melo JV.

Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloide leukemia.

N Engl J Med 1999; **344**, **14**:1084-1086.

- 103- Schindler T, Bornmann W, Pellicena P, et al.**
Structural mechanism for STI-571 inhibition of Abelson tyrosine kinase.
Science 2000; **289**:1938–42
- 104- Pluk H, Dorey K, Superti-Furga G.**
Autoinhibition of c-Abl.
Cell 2002; **108**:247–59.
- 105- Smith KM, Yacobi R, Van Etten RA.**
Autoinhibition of Bcr-Abl through its SH3 domain.
Mol Cell 2003; **12**:27–37.
- 106- Nagar B, Hantschel O, Young MA, et al.**
Structural basis for the autoinhibition of c-Abl tyrosine kinase.
Cell 2003; **112**:859–71.
- 107- Deininger MWN.**
Specific targeted therapy of CML with imatinib.
Pharmacological Review 2003; 55 (3): 401-423.
- 108- Vigneri P, Wang J Y.**
Induction of apoptosis in CML Cells through nuclear entrapment of BCR-ABL tyrosine kinase.
Nature Medecine 2001; 7: 228 – 33.
- 109- Novartis Pharma S.A.S**
Résumé des caractéristiques du produit (RCP) : Imatinib mars 2005
- 110- Deininger MWN et al.**
Practical management of patients with CML receiving imatinib
J.Clin Oncol 2003; **21**: 1637-164.
- 111- Rea D.**
Aspects pratiques des traitements par inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique.
Hématologie 2009 ; 15 : 197-202
- 112- Pye SM, Cortes J, Ault P, et al.**
The effect of imatinib on pregnancy outcome.
Blood 2008; **111**: 5505-5508.
- 113- Guerci A.**
Inhibiteurs de tyrosine kinase en cas de grossesse.
Symposium Novartis –Société Française d’Hématologie. Mars 2009.

114- Ault P, Kantarjian H, O'Brien S, et al.

Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib.
J Clin Oncol. 2006; 24:1204-1208.

115- Gambacorti – Passerini CB, Tomaghi L et al.

Imatinib concentrations in Human milk.
Blood 2007 ; 109 : 1790.

116- Egorin MJ.

Imatinib mesylate and metabolite concentrations in maternal blood, umbilical cord blood, placenta, and breast milk.
Journal of perinatology 2007; 27: 241-243.

117- Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al.

Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia.
N Engl J Med 2001; **344**: 1031-7.

118- Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al.

Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome.
N Engl J Med 2001; **344**: 1038-42.

119- Kantarjian H, Sawyers C, Hauchhaus A, et al.

Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia.
N Engl J Med 2002; **346**: 645-52.

120- Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al.

Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study.
Blood 2002; **99**: 1928-37.

121- Rousselot P.

STI et leucémie myéloïde chronique. Un grand pas pour les phases chroniques, un plus petit pas pour les phases blastiques.
Hématologie 2001 ; **7** : 156.

122- O 'Brien SG, Guilhot F, Larson RA et al.

Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with CML in myeloid blast crisis: results of a phase II study.

Blood 2002; **99**: 3530-9.

123- Mahon FX.

traitement de la LMC par le STI : résultats préliminaires.

Hématologie 2001 ; **7** : 328-336.

124- O 'Brien SG, Guilhot F, Larson RA et al

Imatinib compared with interferon and low- dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia.

N Engl J Med 2003; **348**: 994-1004.

125- Hughes TP et al.

Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alpha plus cytarabine in newly diagnosed CML.

N Engl J Med 2003; **349** (15): 1423-32.

126- Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV et al.

Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase CML on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS study.

J Clin Oncol 2003; **21**: 2138-46.

127- Brian J.Druker, François Guilhot, Stephen G et al.

Five-year follow up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia.

N Engl J Med 2006; **355**: 2408-17.

128- Goldman JM, Hughes T, Radich J, et al.

Continuing reduction in level of residual disease after 4 years in patients with CML in chronic phase responding to first line imatinib in the IRIS study (abstract).

American society of Hematology 47 th. Annual Meeting; December 10-13; 2005 ;

ATLANTA : Ga.Abstract 163

129- Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ.

The development of imatinib as a therapeutic agent for CML.

Blood 2005; **105**: 2640- 2653.

130- Bories D

Leucémie Myéloïde chronique : la PCR quantitative en temps réel peut prévoir la réponse cytogénétique à l'imatinib.

Hématologie 2002 ; **8** : 396.

131- Wang L, Pearson K, Pilletteri L et al.

Serial monitoring of BCR-ABL by peripheral blood real time polymerase chain reaction predicts the marrow cytogenetic response to imatinib mesylate in CML.

Br J Haematol 2002 ; **118**: 7

132- Hochhaus A, et al.

Six year follow- up of patients receiving imatinib for the first line treatment of CML.

Leukemia (2009) **23**; 1054-1061

133- Rousselot P.

Leucémie myeloïde chronique : des confirmations plus que des nouveautés.

Hématologie 2008 ; **14** : 51-54.

134- Mahon FX.

Leucémie myeloïde chronique.

Hématologie 2008 ; **14** : 30-33.

135- Andreas Hochhaus M.D, Richard A.larson, M.D., François Guilhot, M.D., et al

Long-Term outcomes of imatinib treatment for Chronic Myeloid Leukemia.

N Engl J Med 2017; **376**: 917-27.

136- R Hehlmann, M Lauseker, S Saubele et al

Assessment of imatinib as first –line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-years survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants

Leukemia (2017) **31**, 2398-2406

137- De Lavallade H, Apperley JF, Khorashed JS, et al.

Imatinib for newly diagnosed patients with CML. Incidence of sustained responses in an intention – to treat-analysis

J Clin Oncol 2008; **26**: 3358-63.

138- Guerci A, Nicolini F, Maloisel F,et al.

Randomized comparison of imatinib with imatinib combination therapies in newly diagnosed CML patients in chronic phase: design and first interim analysis of a phase III trial from the French CML Group.

Blood (ASH Annual Meeting Abstract) 2005; **106**: abstract 168.

139- Mahon FX, Guilhot J, Rousselot P, et al.

Résultats préliminaires de l'étude phase III randomisée SPIRIT comparant deux doses d'imatinib seul ou en association avec la cytarabine ou l'interféron pégylé pour le traitement de patients de novo

Hématologie 2009 ; **15** : 112.

140- Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, et al.

Imatinib plus peg interferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia.

N Engl J Med. 2010; **363** (26):2511-21.

141- Johnson-Ansah H, Guilhot J, Rousselot P, et al.

Tolerability and efficacy of pegylated interferon- α -2a in combination with imatinib for patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia.

Cancer. 2013; **119**: 4284-9.

142- Guilhot F, Rigal-Huguet F, Guilhot J, et al.

Long Term Outcome of Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP CML) Patients from the French Spirit Study Comparing Imatinib 400 Mg to Higher Dose Imatinib or Combination with Peg-interferon α 2a (Peg IFN) or Cytarabine (Ara-C): A Trial of the FI LMC (France intergroupe de la leucemie myeloide chronique)

Blood. 2014; **124**:1793

143- Abdennebi-Mansour N.

Le traitement de la leucemie myeloide chronique en première phase chronique par l'imatinib chez les patients n'ayant pas de donneur HLA compatible.

Thèse de DESM Alger le 30 Novembre 2010.

144- Abdennebi N, Harieche F, Boukhemia Fet al . Service hématologie greffe de moelle osseuse CPMC.

Résultats à 12 ans du traitement de la leucemie myeloide chronique en première phase chronique par imatinib 400 mg (Imatib*)

Revue Algérienne d'hématologie N° 13 & 14 Décembre 2017.

145- Djouadi K, Groupe Algérien de travail sur la LMC (GAT-LMC).

Evaluation du traitement par imatinib des patients suivis pour leucemie myéloïde chronique, en Algérie.

XIII Congrès Maghrébin d'hématologie 2016.

146- JL Steegmann, M Baccarani, M Breccia, et al.

European Leukemia Net recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia

Leukemia (2016) 30, 1648–1671

147- J M Cayuela, E. Macintyre, M. Darlington et al.

Evaluation d'un système entièrement automatisé de quantification des transcrits Bcr-Abl : une solution aux problèmes de standardisation ?

Hématologie n° spécial 1, Vol 16 ; Mars 2010 Abst 08- 09

148- Baccarani M, Saglio G, Goldman J et al.

Evolving concept in the management of chronic myeloid leukemia:
recommendations from an expert panel on behalf of the ELN
Blood 2006; 108: 1809-20

149- Baccarani M, Cortes J, Pane F et al.

Chronic Myeloid leukemia: an update of concepts and management
recommendations of European leukemia Net.
J Clin Oncol 2009; 27(35): 6041-6051

150- NCCN Guidelines version 4.2018

Chronic Myeloid leukemia
Version 4.2018 –January 24, 2018.

151- Hughes, T. et al.

Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review
and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL
transcripts and kinase domain mutations and for expressing results.
Blood 2006; 108 (1): 28-37.

152- Mahon FX, Deininger MW, Schultheis B, et al.

Selection and characterization of BCR-ABL positive cell lines with differential
sensitivy to the tyrosine kinase inhibitor STI 571: diverse mechanisms of resistance
Blood 2000; **96**: 1070-9.

153- Hochhaus A, Kreil S, Corbin AS, et al.

Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to Imatinib (STI 571) therapy
Leukaemia 2002; **16**: 2190-2196.

154- Gambacorti –Passerini LB, Gunby RH, Piazza R, et al.

Molecular mechanism of resistance to Imatinib in Philadelphia-chromosome positive
leukaemia.
Lancet Oncol 2003; **4**: 75-85.

155- Apperley JF, Part I

Mechanisms of resistance to Imatinib in chronic myeloid leukaemia.
Lancet Oncol 2007; **8**: 1018-29.

156- O'Hare T, Zabriskie MS, Eiring AM, et al.

Pushing the limits of targeted therapy in chronic myeloid leukaemia.
Nat Rev Cancer 2012; **12**: 513-26.

157- Mahon FX.

Dosage plasmatique de l'Imatinib et LMC.

Hématologie 2008 ; 14(1) : 18-21.

158- Mahon FX, Picart S, Titier A, Nicolini F, Ducint D, Moore N, Marit G.

Quantification of Imatinib in Human plasma with high performance liquid chromatography –tandem mass spectrometry: application to therapeutic drug monitoring of patients with chronic myelogenous leukaemia.

[Abstract] Blood 2005 ; **106** : 1995.

159- Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, Hsu N, et al.

Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification.

Science 2000; **293**: 876-80.

160- Branford S, Rudzki Z, Walsh S et al.

Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated Imatinib, virtually always accompanied by clinical resistance, and mutation in the ATP phosphate-binding Loop (P-Loop) are associated with a poor prognosis.

Blood 2003; **102**: 276-83.

161- Demarquet M, Labussière-Wallet H, Virelizier EN, et al.

A therapeutic improvement: second generation tyrosine kinase inhibitors (TKI2) in the treatment of chronic myelogenous leukemia.

Bull Cancer vol.98. N° 8 Aout 2011

162- Muller MC, Cortes JE, Kim DW et al.

Dasatinib treatment of chronic- phase chronic myeloid leukemia: analysis of the response according to preexisting BCR-ABL mutations.

Blood 2008; **114**: 4944-53.

163- Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M et al.

Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of Imatinib therapy.

Blood 2007; **109**: 2303-9

164- Cony-Makhoul P, Bergeron A, Corm S et al.

Recommandations pour la gestion des effets indésirables du traitement par dasatinib au cours de la leucémie myeloïde chronique et des leucémies aiguës lymphoblastiques à chromosome Philadelphie.

Bull Cancer 2008 ; **95** : 805-11.

165- Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, et al.

Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in Imatinib resistance and intolerant chronic phase myeloid leukemia.

J Clin Oncol 2008; **26**: 3204-12.

166- Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, et al.

Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib.

Haematologica 2010; **95**: 232- 40.

167- Hughes T, Saglio G, Branford S, et al.

Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase.

J Clin Oncol 2009; **27**: 4204-10.

168- Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al.

Nilotinib (formerly AMN 107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance.

Blood 2007; **110**: 3540-6.

169- Kantarjian HM, Giles F, Bhalla KL, et al.

Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib- resistance or intolerance: 24 months follow up results.

Blood 2011; **117**: 1141-5.

170- Etienne G, Milpied B, Rea D, et al.

Recommandations du groupe Fi-LMC pour la gestion des effets indésirables du traitement par nilotinib (Tasigna*) au cours de la leucémie myéloïde chronique.

Bull Cancer 2010 ; **97**(7).

171- Cortes J, Kantarjian HM, Kim DW, et al.

Efficacy and safety of bosutinib (SKI-606) in patients with chronic phase (CP) Ph+ chronic myelogenous leukemia(CML) with resistance or intolerance to imatinib.

Blood 2008; **112**: 401 [Abstract 1098].

172- Kantarjian H, Shah N, Hochhaus A, et al.

Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia.

N Engl J Med 2010; **362**: 2260-70.

173- Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al.

Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia.

N Engl J Med 2010; **362**: 2251-9.

174- Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al

Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up.

Leukemia 26 : 2197-220, 2012.

175- Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, et al

Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: Results from the BELA trial.

J Clin Oncol 30:3486-3492, 2012

176- Gratwohl A, Baldomero H, Passweg J et al.

Hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in Europe.

Leukemia 2003; **17**: 941-59.

177- Gratwohl A, Brand R, Apperley J et al.

Allogenic Hematopoietic stem cell transplantation for CML in Europe 2006: Transplant activity, long term data and current results. An analysis for the chronic leukemia working party of the EBMT.

Haematologica 2006; **91**: 513-21.

178- Rousselot P.

Place de l'allogreffe dans la LMC à l'heure de l'Imatinib : Les registres ont parlé.

Hématologie 2007 ; **13** : 136.

179- Hamladji RM.

Bilan d'activité de l'unité de greffe de moelle osseuse du centre Pierre et Marie Curie.

IV^{ème} congrès Maghrébin d'hématologie Alger 12-14 mai 2009.

180- Hehlmann R, Berger U, Pfirrmann M et al.

Drug treatment is superior to allografting first line therapy in CML.

Blood 2007; **109**: 4686- 92.

181- Bories D et al.

Stratégies thérapeutiques et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de LMC.

Hématologie 2003 ; **9** : 497-512.

182- Rousselot P.

Allogreffe dans la LMC : suite et fin.

Hématologie 2007; **13**: 228.

183- Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, et al

Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy.

Blood 2011; **117**: 3733-6

184-Jabbour E, Saglio G, Radich J, et al.

Adherence to BCR- ABL inhibitors: issues for CML therapy.

Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2012;12:223-9.

185-Bazeos A, Khorashad J, Mahon FX, et al.

Long Term Adherence to Imatinib Therapy Is the Critical Factor for Achieving Molecular Responses in Chronic Myeloid Leukemia Patients.

Blood 2009 **114**: Abstract 3290

186- Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al

Adherence is the critical factor for achieving molecular response in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic response on imatinib.

J Clin Oncol 2010; **28**: 2381-8

187- Benjamin Hanfstein, Martin C Muller, Phillip Erben et al.

Molecular and cytogenetic response after 3 months of Imatinib treatment is predictive for the risk of disease progression and death in newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients-follow up analysis of the German CML study IV.

Annual meeting Abstracts; volume 118, number 21, November 23, 2011

188- D Marin, Amr R Ibrahim, C Lucas, G Gerrard et al.

Assessment of BCR-ABL Transcript level at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia Treated with Tyrosine kinase inhibitors.

J Clin Oncol 2012; **30**: 232-238

189- Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, et al; IRIS investigators.

Long -term pronostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI 571 (IRIS).

Blood 2010; **116** (19): 3758-3765.

190- Hughes T P, Saglio G, Kantarjian H et al.

Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline Nilotinib or Imatinib.

Blood 2014; **123**: 1353-60

191- Lapusan S, Young A, Savarin B N et al.

Achieving early molecular response in chronic myeloid leukemia in chronic phase to reduce the risk of progression: clinical relevance of the 3- and 6- month time points.

Eur J Haematol 2014. Doi: 10.1111/ejh.12453

192- Hanfstein B, Muller M C, Hehlmann R et al.

SAKK; German CML study group.

Early molecular and cytogenetic response is predictive for long term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML).

Leukemia 2012; **26**: 2096-102

193- Susan Ranford, Davit T Young, David M.Ross et al.

Early molecular response and female sex strongly predict stable undetectable Bcr-Abl1, the criteria for Imatinib discontinuation in patients with CML.

Blood 2013; **121**: 3818-3824

194- Benjamin Hanfstein, Martin c Muller et al.

Molecular and cytogénétique response after 3 months of Imatinib treatment is predictive for the risk of disease progression and death in newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients. a follow up

Blood 2011; **118**:783

195- Neelakantan P, Gerrard G, Lucas C et al.

Combining Bcr-Abl1 transcript levels at 3 and 6 months in chronic myeloid leukemia: implications for early intervention strategies.

Blood 2013; **121**: 2739-42

196- Kim DD, Hamad N, Lee HG, et al.

Bcr-Abl level at 6 months identifies good risk CML subgroup after failing early molecular response at 3 months following Imatinib therapy for CML in chronic phase.

Am J Hematol 2014; **89**: 626-32.

197- Branford S, Young DT, Parker WT.

Prognosis for patients with CML and >10 % BCR-ABL 1 after 3 months of Imatinib depends on the rate of BCR-ABL 1 decline

Blood 2014; **124** : 511-8

198- M. Michallet, H.Labussiere, M. Etienne et al.

Un court délai d'obtention d'une réponse moléculaire majeure est prédictif d'une réponse moléculaire complète rapide dans la LMC : Etude des caractéristiques et résultats d'une cohorte de patients en RMM.

Hématologie. Vol 18, supplément.

199- Fogliatto L, Capra MEZ, Shaan M, et al.

The impact of early molecular response in event free survival in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib.

Blood 2014; 124.

200- Kim DD, Lee H, Kamel-Reid S, et al.

BCR-ABL1transcript at 3 months predicts long-term outcomes following second generation tyrosine kinase inhibitor therapy in the patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase who failed Imatinib.

Br J Haematol 2013; 160: 630-639.

201- Preetesh Jain, Hagop Kantarjian, Aziz Nazha et.

Early responses predict better outcomes in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results with four tyrosine kinase inhibitor modalities

Blood, 13 juin 2013 volume 121, numero 24

202- Rui Wang, MS, Yue Cong, BD, Caili Li et al.

Predictive value of early molecular response for deep molecular response in chronic phase of chronic myeloid leukemia.

MEDICINE 2019.

203- Rousselot P, Huguet F, Rea D et al (FiϕLMC).

Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years.

Blood. 2007; **109**: 58-60.

204 Mahon FX, Réa D, Guilhot J et al.

Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial.

Lancet Oncol 2010; **11**:1029-35.

205 Etienne G, Guilhot J, Rea D et al.

Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients with Chronic Myeloid Leukemia.

J Clin Oncol. 2017; **35**(3):298-305.

206 Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al.

First interim analysis of a pan- European stop trial using standardized molecular criteria: results of the euro-ski trial.

Haematologica 2014; 99:792–1792.

207 Clark R, Polydoros F, Apperley J et al.

Initial reduction of therapy before complete withdrawal improves the chance of successful treatment discontinuation in chronic myeloid leukaemia (CML) year 2 results in the British Destiny study.

EHA Jun 24, 2017; Abstract: S423.

208 Richard E, Clark et al.

Destiny study: De-Escalade of TKI is safe for patients with CML.

Abstract S 809 EHA 2018.

209 Mario Tiribelli,Massimiliano Bonifacio, Elisabetta Calistri et al.

Eutos score Identifies Cases with Poor Outcome in Patients with Early chronic phase Chronic Myeloid Leukemia, Though Not Predictive for Optimal Response to Imatinib.

Blood (2012) 120 (21): 3778.

210 Hagop Kantarjian, Susan O'Brien, Elias Jabbour et al.

Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience

Blood, 1 mars 2012 volume 119, numero 9.

211 F. Harieche et al.

Quantification du transcrit BCR-ABL avec le XPERT BCR-ABL monitor ASSAYET XPERT BCR ABL ultra (CEPHEID).

Revue Algérienne d'hématologie n° 13 et 14 dec 2017 : 14-21.

ANNEXE 1

FICHE TECHNIQUE : (collecte des données)

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe :

FC :

Profession :

DH :

Adresse :

Tel :

Date de diagnostic :

Date de début :

ATCDs personnels :

ATCDs familiaux oncol :

CDD :

Examen clinique :

- Pds : amaigrissement : ECOG :

- PCM : syndrome Hgique :

- SPMG : DS : HPMG : FH :

- Autres :

Biologique :

- Hb : GB : Plq : Hte :

- FS : GR :

GB : () myélémie :

Plq : Blastés :

- MO : R : MGK : G : L :

Eb : Blastés :

- Ac. Urique : Urée : Créat : ionog sg :

- Glycémie : Calcémie / Phosphorémie : Protides totaux :

- Bilan hépatique : SGOT : SGPT : PAL :

Gamma GT : Tx de Bil : BT / BD :

- TP : TCK : Fg :

- Caryotype : FISH :

- RT PCR :

- Score de sokal : score Eutos : Hasford :

- Groupage : Echocoeur + ECG : Euroski :

202

Traitement :

- Symptomatique :
- Hydrea : date début : fin :
- Imatib : dose : Date de début :

Effets secondaires (E.S) :

- Clinique :
- Biologique :
- Echocardio : ECG :

Adhérence au TRT :

RHC : Oui ☐ non ☐ Date RHC :

Evaluation moléculaire :

	Date	Tx de Bcr - Abl	CAT
03 mois			
06 mois			
12 mois			
18 mois			
24 mois			

Rechute : oui ☐ non ☐ Date de rechute :

Progression : oui ☐ non ☐ Type progression : Date progression :

ITK2 : Oui ☐ non ☐

Nom de l'ITK2 : Dose :

Date de début :

Effets secondaires (E.S) :

2^{ème} RHC : Date de RHC / ITK2 :

Evaluation moléculaire :

	Date	Tx de Bcr - Abl	CAT
03 mois			
06 mois			
12 mois			
18 mois			
24 mois			

- Décès : oui☐ non☐ Date décès : Cause décès :
- DDN :

- Optimale :
- Alerte :
- Echec :

ANNEXE 2

Classement OMS des grades de toxicités

	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
HEMATOLOGIE					
Hémoglobine (g/l)	> 110	95-109	80-94	65-79	< 65
Leucocytes (109/l)	> 4	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1
Granulocytes (109/l)	> 2	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
Plaquettes (109/l)	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Hémorragie	Non	Pétéchies	Légères pertes de sang	Pertes de sang importantes	Pertes de sang massives
DIGESTIF					
Bilirubine	<1.25 x N*	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
ASAT/ALAT	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
Phosph. alcalines	<1.25 x N	1.26-2.5 xN	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
Muqueuse buccale	Pas de modification	Erythème	Erythème, ulcères, possibilité de manger des solides	Ulcères, nécessité d'un régime hydrique	Alimentation impossible
Nausées/vomissements	Aucun	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements requérant un traitement	Vomissements incoercibles
Diarrhée	Aucune	Passagère < 2 jrs	Tolérable > 2 jrs	Intolérable requérant un traitement	Déshydratation/diarrhée hémorragique
Constipation**	Aucune	Minime	Modérée Sub	occlusion	Occlusion
REIN, VESSIE					
Créatinine	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
Protéinurie	Aucune	1+ ; <3 g/l	2-3 + ; 3-10 g/l	4+ ; > 10 g/l	Syndrome néphrotique
Hématurie	Aucune	Microscopique	Macroscopique	Macroscopique + caillots	Syndrome obstructif
PULMONAIRE	Aucun signe	Symptômes légers	Dyspnée d'effort	Dyspnée au repos	Repos complet au lit requis
FIEVRE MEDICAMENTEUSE	Aucune	< 38 ° C	de 38 ° C à 40 ° C	> 40 ° C	Fièvre avec hypotension
REACTION ALLERGIQUE	Aucune OEde	me	Bronchospasme n'appelant pas de réanimation	Bronchospasme appelant réanimation	Choc anaphylactique
CUTANE	Pas de modification	Erythème	Desquamation sèche, vésicules, prurit	Desquamation humide, ulcération	Nécrose nécessitant une exérèse chirurgicale
CHEVEUX	Pas de perte	Perte minime	Alopécie modérée, en plaque	Alopécie complète mais réversible	Alopécie irréversible
INFECTION	Aucune I	nfection mineure,	Infection modérée,	Infection majeure	Infection majeure avec

		foyer mineur	foyer curable		hypotension
CARDIAQUE					
Rythme cardiaque	Pas de changement	Tachycardie sinusale > 110 au repos	Extrasystoles unifocales, arythmie sinusale	Extrasystoles multifocales nécessitant traitement	Tachycardie ventriculaire
Fonction cardiaque	Pas de modification	Asymptomatique mais signes cardiaques anormaux	Dysfonctionnement symptomatique transitoire, pas de traitement requis	Dysfonctionnement symptomatique sensible au traitement	Dysfonctionnement symptomatique ne répondant pas au traitement
Péricarde	Pas de modification Epanche	ment asymptomatique	Symptomatique, Ponction non nécessaire	Adiastolie, Ponction requise	Adiastolie, chirurgie nécessaire
NEUROTOXICITE					
Etat de conscience	Vigile	Assoupissements	Somnolence < 50 % d'heures d'éveil	Somnolence > 50 % d'heures d'éveil	Coma
Périphérique	Aucun signe	Paresthésies et/ou diminution des réflexes ostéo-tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse musculaire légère	Paresthésies intolérables et/ou perte motrice marquée	Paralysie
DOULEUR ***	Aucune	Minime	Modérée	Sévère	Résistante au traitement
PRESSION ARTERIELLE					
Hypotension PS : pression systolique	Inchangée	Diminution ≤20 mmHg de la PS ou sudation profuse, sensation de tête vide : pas de traitement nécessaire	Diminution >20-≤30 mmHg de la PS ou symptômes orthostatiques, augmentation du pouls >15 en station debout : pas de traitement nécessaire	Diminution >30-≤40mmHg de la PS ou hypotension nécessitant administration de fluides	Diminution >40-≤60 mmHg de la PS ou hypotension nécessitant des vasopresseurs ou l'administration de fluides I.V. pendant plus de 4 heures
PRISE DE POIDS (Oedème)		Prise de poids > 5 % mais ≤ 10 %	Oedèmes périphériques, prise de poids >10 % à ≤ 15 %	Epanchement pleural ou ascite asymptomatiques, prise de poids >15 % à ≤ 20 %	Epanchements symptomatiques, prise de poids > 20 %
ASTHENIE IK : Indice de Karnofsky	IK sans changement	Diminution de 10 % de l'IK	Diminution de 20 % de l'IK	Diminution de 30 % de l'IK	Diminution de 40 % de l'IK

ANNEXE 3

Liste des figures

Figure 1: Chromosome Philadelphie	18
Figure 2 : Translocation (9,22) au caryotype	19
Figure 3 : Représentation schématique du gène ABL	19
Figure 4 : Représentation schématique de la protéine ABL.	21
Figure 5 : Représentation schématique du gène BCR.	21
Figure 6 : Représentation schématique de la protéine Bcr	22
Figure7 : Variants protéiques Bcr-Abl en fonction des points de cassure	23
Figure 8 : Représentation schématique des voies de signalisation engagée par la protéine Bcr-Abl	26
Figure 9 : Caryotype médullaire de patients au diagnostic de LMC	30
Figure 10 : Historique du traitement de la LMC	42
Figure 11 : Mécanisme d'action de l'imatinib	49
Figure 12 : Survie sans événement, Survie sans progression à 5 ans dans l'essai IRIS	58
Figure 13 : Survie globale à 5 ans dans l'essai IRIS	59
Figure 14 : Survie à 10 ans de la cohorte Imatinib (IM) de l'étude princeps IRIS	49
Figure 15 : Définition des réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires	62
Figure 16 : Les mutations du domaine kinase de BCR-ABL.	66
Figure 17 : Répartition selon l'âge	81
Figure 18 : Répartition selon le sexe	82
Figure 19 : Répartition des patients selon la Profession	83
Figure 20 : Répartition des patients selon le score de Sokal	87
Figure 21 : Répartition des patients selon le score pronostique de Hasford	87
Figure 22 : Répartition des patients selon le score Eutos	88
Figure 23 : Répartition des patients selon le score pronostique ELTS	88
Figure 24 : Ratio BCR-ABL ^{IS} à 3 mois	93
Figure 25 : Réponse moléculaire à 6 mois	94
Figure 26 : Réponse moléculaire précoce à 3 mois et à 6 mois	94

Figure 27 : Réponse moléculaire à 6 mois chez les pts en échec de RMP à 3 mois	95
Figure 28 : Réponse moléculaire à 12 mois	96
Figure 29 : Incidence cumulée des réponses moléculaires optimales	102
Figure 30 : IC des RM selon Sokal (A) et selon Hasford (B)	102
Figure 31: IC des RM selon Eutos (C) et selon ELTS (D)	103
Figure 32: Incidence cumulée des RMM	103
Figure 33 : Réponse moléculaire précoce selon la SPMG	104
Figure 34 : RMP à 3 mois selon le score pronostique de Sokal	105
Figure 35 : RMP à 6 mois selon le score pronostique de Sokal	105
Figure 36 : RMP à 6 mois selon le score pronostique de Sokal	106
Figure 37 : Réponse moléculaire à 12 mois selon sokal	107
Figure 38 : Réponse moléculaire à 18 mois selon sokal	107
Figure 39 : Réponse moléculaire à 24 mois selon le score de sokal	108
Figure 40 : Réponse moléculaire à la dernière évaluation selon sokal	109
Figure 41 : Réponse moléculaire à 12 mois selon la RMP à 3 mois	113
Figure 42: Réponse moléculaire à 24 mois selon la RMP à 3 mois	114
Figure 43 : RMM à 48 mois selon la RMP à 3 mois	115
Figure 44: RMP à 3 mois selon les arrêts de traitement	116
Figure 45 : RMP à 6 mois selon les arrêts de traitement	117
Figure 46 : Réponse moléculaire à 12 mois selon les interruptions de traitement	117
Figure 47 : Survie globale à 48 mois	121
Figure 48 : Survie sans événement à 48 mois	121
Figure 49 : Survie sans progression à 48 mois	122
Figure 50: SG à 48 mois selon l'âge <60 ans vs ≥ 60 ans	123
Figure 51 : SSE à 48 mois selon l'âge <60 ans vs ≥ 60 ans	124
Figure 52 : SSP à 48 mois selon l'âge <60 ans vs ≥ 60 ans	124

Figure 53 : SG à 48 mois selon le sexe	125
Figure 54 : SSE à 48 mois selon le sexe	126
Figure 55 : SSP à 48 mois selon le sexe	126
Figure 56 : Survie globale à 48 mois selon la SPMG	127
Figure 57: Survie globale à 48 mois selon le DS < ou > 10 cm	127
Figure 58 : SSE à 48 mois selon la SPMG	128
Figure 59 : SSP à 48 mois selon la SPMG	128
Figure 60 : SG à 48 mois selon Le score de Sokal	129
Figure 61 : SSE à 48 mois selon Le score de Sokal	130
Figure 62 : SSP à 48 mois selon Le score de Sokal	131
Figure 63 : SG à 48 mois selon Le score pronostique EUTOS	132
Figure 64 : SSE à 48 mois selon Le score EUTOS	132
Figure 65 : SSP à 48 mois selon Le score pronostique EUTOS	133
Figure 66 : SG à 48 mois selon Le score pronostique de Hasford	134
Figure 67 : SSE à 48 mois selon Le score pronostique Hasford	135
Figure 68: SSP à 48 mois selon Le score pronostique de Hasford	135
Figure 69: SG à 48 mois selon Le score pronostique ELTS	136
Figure 70: SSE à 48 mois selon Le score pronostique ELTS	137
Figure 71 : SSP à 48 mois selon Le score pronostique ELTS	137
Figure 72 : SG selon Les interruptions de traitement	138
Figure 73 : SSE selon Les interruptions de traitement	139
Figure 74: SSP selon Les interruptions de traitement	139
Figure 75 : SG selon la RMP à 3 mois > ou $\leq$ 10 %	140
Figure 76 : SSE selon la RMP à 3 mois > ou $\leq$ 10 %	141
Figure77 : SSE selon la RMP à 3 mois>10%, entre 1 et 10 % et $\leq$ 10 %	141
Figure 78: SSP selon la RMP à 3 mois > ou $\leq$ 10 %	142
Figure 79 : SSP selon la RMP à 3 mois <1%, de 1 à 10 % et > 10 %	142
Figure 80 : SG selon le niveau du transcrit BCR-ABL à 6 mois	143
Figure 81: SSE selon le niveau du transcrit BCR-ABL à 6 mois	144

Figure 82 : SSP selon le niveau du transcrit BCR-ABL à 6 mois	144
Figure 83 : SG selon La RMM à 12 mois	145
Figure 84 : SSE selon La RMM à 12 mois	146
Figure 85 : SSP selon La RMM à 12 mois	146
Figure 86 : SG selon La RMM à 18 mois	147
Figure 87 : SSE selon La RMM à 18 mois	148
Figure 88 : SSP selon La RMM à 18 mois	148
Figure 89 : SSE selon La RMM à 48 mois	149
Figure 90 : SSP selon La RMM à la dernière évaluation	150

ANNEXE 4

Liste des tableaux

Tableau I : <i>Critères pronostiques de Sokal</i>	34
Tableau II : <i>Critères pronostiques de Hasford</i>	34
Tableau III : <i>Critères pour la définition de la PA et de la PB, recommandés par L'ELN 2013 et par L'organisation Mondiale de la santé(OMS)</i>	37
Tableau IV: <i>Score de Gratwohl et résultats obtenus à long terme après allogreffe selon ce score.</i>	47
Tableau V : <i>Associations médicamenteuses modifiant les concentrations Plasmatiques de l'imatinib</i>	51
Tableau VI A : <i>Résultats du protocole IRIS</i>	57
Tableau VI B : <i>Résultats du protocole IRIS après Cross-over thérapeutique.</i>	57
Tableau VII : <i>Recommandations ELN de la gestion des effets secondaires</i>	61
Tableau VIII : <i>Définition des réponses selon les recommandations de l'ELN</i>	64
Tableau IX : <i>Répartition selon le service</i>	80
Tableau X : <i>Répartition selon l'âge</i>	81
Tableau XI : <i>répartition selon le sexe</i>	82
Tableau XII : <i>Circonstances de découverte</i>	84
Tableau XIII : <i>Répartition des patients selon les signes cliniques</i>	85
Tableau XIV : <i>Les données hématimétriques initiales</i>	86
Tableau XV : <i>Toxicité hématologique</i>	89
Tableau XVI : <i>Neutropénie selon les grades</i>	90
Tableau XVII : <i>Anémie selon les grades</i>	90
Tableau XVIII : <i>Thrombopénie selon les grades</i>	91
Tableau XIX : <i>Toxicités extra hématologiques</i>	92
Tableau XX: <i>Les interruptions de l'imatinib*</i>	93

Tableau XXI : Réponse moléculaire à 18 mois	97
Tableau XXII : Réponse moléculaire à 24 mois	98
Tableau XXIII : Réponse moléculaire à 30 mois	99
Tableau XXIV : Réponses moléculaires à 48 mois	100
Tableau XXV : Réponses au traitement	101
Tableau XXVI : RMP à 3 mois selon le score pronostique EUTOS	109
Tableau XXVII : Réponse moléculaire à 12 mois selon EUTOS	110
Tableau XXVIII : Réponse moléculaire à 18 mois selon le score EUTOS	110
Tableau XXIX : Réponses selon le score de Hasford	111
Tableau XXX : Réponses selon le score ELTS	112
Tableau XXXI : RMM à 12 mois selon la RMP à 3 mois	112
Tableau XXXII : RMM à 18 mois selon la RMP à 3 mois	113
Tableau XXXIII : RMM à 24 mois selon la RMP à 3 mois	114
Tableau XXXIV : RMM à la dernière évaluation selon la RMP à 3 mois	115
Tableau XXXV : Répartition des rechutes selon les scores pronostiques	119
Tableau XXXVI : Nombre de décès selon l'âge	122
Tableau XXXVII : Facteurs pronostiques des réponses moléculaire	150
Tableau XXXVIII : Facteurs pronostiques des survies	150
Tableau XXXIX : Comparaison selon la présence de la SPMG et le DS	152
Tableau XL: comparaison des données hématimétriques	152
Tableau XLI : comparaison de la répartition selon le score pronostique de Sokal	154
Tableau XLII: comparaison de la répartition selon le score pronostique de Hasford	155
Tableau XLIII : Comparaison du taux de RHC	156
Tableau XLIV : Comparaison de la RMP à 3 mois	157
Tableau XLV : Comparaison de la RMP à 6 mois	158

Tableau XLVI : Comparaison de la RMM à 12 mois	159
Tableau XLVII : Comparaison de la RMM à 18 mois et 24 mois	160
Tableau XLVIII : Comparaison de la RMM à 48 mois	161
Tableau XLIX : Comparaison des causes de décès	163
Tableau L : Comparaison de la SSE, SSP et SG	164
Tableau LI : Comparaison de la SSE selon la RMP à 3 mois	168
Tableau LII : Comparaison de la SSP selon la RMP à 3 mois	169
Tableau LIII : Comparaison des survies selon la réponse moléculaire à 12 mois	171
Tableau LIV : Comparaison des survies selon la réponse moléculaire à 18 mois	172
Tableau LV : Comparaison des cytopénies	173
Tableau LVI : Comparaison des toxicités extra-hématologiques	174

Cractéristiques initiales et évolution des patients

Number	Age	Sexe	Date Diag	SPMG	DS	Hb	GB	Plq	PNN	Basoph	Myélocémie	Blastes	Caryotype	FISH	PCR : type transcrit	HASFORD	ELTS
2	59	Femme	07/01/2016	NON	0	12	47900	1002000	60	5	26	1	0	1	0	Faible	Faible
3	73	Homme	09/01/2016	OUI	7	13	174000	267000	67	2	16	0	0	0	1	Faible	Faible
1	38	Femme	02/01/2016	OUI	8	9	76600	720000	35	2	62	1	0	1	0	interm	Haut
4	31	Homme	16/01/2016	OUI	19	7	541600	377000	45	1	52	0	1	0	0	interm	interm
5	32	Femme	22/01/2016	OUI	4	12	122800	186000	29	4	57	5	0	1	0	Faible	interm
6	36	Homme	05-Feb-2016	OUI	15	9	68200	363000	36	13	36	6	0	0	1	interm	Haut
7	42	Homme	10/01/2016	OUI	21	12	259000	229000	52	5	35	2	0	0	3	interm	Haut
8	41	Homme	19/01/2016	OUI	15	11	268900	293000	35	2	49	6	0	1	1	interm	Haut
9	51	Femme	02/02/2016	OUI	4	9	197150	475000	55	0	33	0	1	0	0	interm	Faible
10	47	Femme	28/02/2016	OUI	4	10	147220	349000	45	0	48	3	0	1	0	Faible	Faible
11	74	Homme	03/02/2016	NON	0	12	69400	256000	52	0	46	0	0	1	0	Faible	interm
12	44	Homme	02/03/2016	NON	0	13	148000	100000	37	0	43	3	0	0	2	Faible	interm
13	31	Femme	21/04/2016	NON	0	11	134000	135000	45	2	45	0	0	1	2	Faible	Faible
14	33	Homme	25-May-2016	NON	0	13	176000	216000	34	0	47	0	0	1	2	Faible	Faible
15	48	Homme	15/06/2016	NON	0	10	55000	250000	46	1	34	1	0	1	0	Faible	Faible
16	37	Femme	12/07/2016	OUI	5	9	66000	567000	52	0	27	0	0	1	0	Faible	Faible
17	34	Femme	20/07/2016	OUI	11	10	235300	584000	42	1	44	2	0	1	0	interm	Faible
18	21	Femme	10-Aug-2016	NON	0	11	35300	555000	65	2	20	0	0	1	0	Faible	Faible
19	60	Homme	17-Aug-2016	OUI	13	11	260000	299000	47	4	35	0	0	0	3	Haut	interm
20	29	Homme	31-Aug-2016	OUI	5	10	84850	410000	26	4	45	6	0	1	1	interm	interm
21	65	Femme	19/10/2016	NON	0	12	38000	216000	68	0	24	0	1	1	0	Faible	interm
22	31	Homme	19/10/2016	NON	0	11	139600	284000	47	0	48	1	0	1	2	Faible	Faible
23	49	Femme	31/10/2016	OUI	9	11	148000	200000	34	2	46	6	1	0	2	interm	Haut
24	65	Femme	15/11/2016	OUI	5	11	62500	452000	51	4	35	2	1	0	0	interm	interm
25	58	Homme	03/01/2017	OUI	7	8	397240	159000	10	2	67	0	1	0	0	interm	interm
26	73	Femme	14-Feb-2017	NON	0	9	148000	603000	24	3	64	2	0	2	0	interm	interm
27	41	Homme	11-Apr-2017	OUI	11	11	249000	544000	33	6	51	2	0	0	3	interm	interm
28	21	Femme	18-Apr-2017	OUI	19	10	172300	734000	48	2	37	5	0	1	1	interm	interm
29	21	Homme	11-May-2017	OUI	13	9	242000	282000	57	0	37	0	0	0	1	Faible	interm
30	37	Homme	16/07/2017	OUI	13	13	245000	820000	50	0	50	0	0	1	0	Faible	Faible
31	44	Femme	29-Aug-2017	OUI	6	9	81000	467000	55	3	31	1	0	1	2	Faible	Faible
32	32	Femme	19/09/2017	NON	0	13	78000	431000	50	1	35	1	0	0	1	Faible	Faible
33	74	Homme	15/10/2017	OUI	16	9	119000	470000	53	2	33	0	0	1	3	interm	Haut
34	50	Homme	17/10/2017	OUI	22	9	171500	146000	63	0	23	3	0	1	2	Haut	Haut
35	46	Homme	31/10/2017	OUI	11	9	207000	127000	35	6	45	5	0	1	2	interm	Haut
36	61	Homme	21/11/2017	OUI	13	12	153600	348000	40	4	47	2	0	2	2	Haut	Haut
37	52	Homme	05-Dec-2017	OUI	6	12	280000	420000	30	0	50	0	0	2	2	interm	Faible
38	37	Femme	03/01/2018	OUI	10	8	229000	199000	32	4	48	9	0	2	1	interm	Haut
39	65	Homme	13-Feb-2018	OUI	11	10	107000	544000	38	3	41	4	0	1	0	Haut	Haut
40	43	Femme	24-Apr-2018	OUI	17	6	118000	205000	36	4	50	2	0	1	1	Haut	Haut
41	70	Homme	29-May-2018	OUI	13	10	364000	462000	49	0	40	4	0	1	3	Haut	Haut
42	34	Homme	05/06/2018	OUI	6	13	246930	261000	25	1	61	0	0	1	1	Faible	Faible
43	28	Femme	10/01/2016	NON	0	12	100880	453000	41	6	45	2	0	0	1	Faible	Faible
44	40	Femme	07/01/2016	OUI	11	9	159000	235000	43	2	39	3	0	0	2	Faible	interm
45	53	Homme	15/01/2016	OUI	9	11	333500	290000	20	2	69	5	0	0	2	interm	interm
46	56	Femme	24/01/2016	NON	0	11	44000	843000	45	5	39	0	0	0	1	interm	Faible
47	32	Femme	20/01/2016	OUI	6	9	260500	897000	25	2	56	3	0	0	1	Faible	Faible
48	50	Homme	03-Feb-2016	OUI	2	13	28500	608000	39	13	24	0	0	0	1	interm	Faible
49	65	Homme	10-Feb-2016	OUI	12	11	127000	256000	42	3	46	2	0	0	1	Haut	Haut
50	56	Homme	06/01/2016	NON	0	12	131950	321000	36	9	41	2	0	0	2	interm	Faible
51	22	Homme	12/01/2016	OUI	9	13	126400	222000	41	1	51	0	0	0	2	Faible	Faible
52	27	Femme	18-Feb-2016	NON	0	11	132000	351000	46	3	40	2	0	0	1	Faible	Faible
53	62	Femme	21-Feb-2016	OUI	2	12	142100	467000	50	4	30	1	0	0	1	interm	Faible
54	58	Femme	07-Apr-2016	NON	0	12	90660	618000	53	2	34	0	0	0	1	Faible	Faible
55	48	Homme	03-May-2016	OUI	5	9	222000	1057000	39	5	40	3	0	0	1	Faible	Faible
56	33	Homme	15-May-2016	NON	0	12	100320	492000	55	5	36	0	0	0	1	Faible	Faible

57	37	Femme	02/06/2016	OUI	5	10	92600	296000	46	1	42	1	0	0	1	Faible	Faible
58	69	Femme	05/06/2016	OUI	5	9	116020	137000	31	0	52	1	0	0	1	interm	Haut
59	38	Femme	09/06/2016	OUI	13	10	222560	253000	47	5	40	3	0	0	2	interm	interm
60	36	Homme	23/06/2016	OUI	10	11	279000	423000	35	2	60	0	0	0	1	Faible	Faible
61	69	Femme	10-Aug-2016	OUI	7	7	153000	311000	36	4	51	1	0	0	1	interm	interm
62	72	Homme	18-Aug-2016	NON	0	14	99000	291000	54	1	29	0	0	0	1	Faible	interm
63	56	Homme	04/09/2016	NON	0	12	122000	290000	50	3	40	1	0	0	2	interm	Faible
64	64	Homme	04/09/2016	NON	0	11	231000	243000	46	3	35	2	0	0	2	interm	interm
65	45	Homme	06/09/2016	OUI	7	10	243000	425000	22	6	64	3	0	0	1	Faible	interm
66	44	Femme	05/10/2016	NON	0	10	80300	290000	59	1	30	0	0	0	1	Faible	Faible
67	63	Femme	10/11/2016	NON	0	10	84000	435000	53	2	32	0	0	0	1	Faible	Faible
68	33	Femme	13/11/2016	OUI	8	10	295000	658000	25	4	65	4	0	0	2	Faible	Faible
69	51	Homme	30/11/2016	NON	0	12	83300	585000	66	2	21	3	0	0	2	interm	Faible
70	33	Femme	01-Dec-2016	NON	0	13	53000	306000	52	0	29	0	0	0	1	Faible	Faible
71	31	Femme	25-Dec-2016	OUI	15	10	264800	570000	35	1	52	1	0	0	1	Faible	interm
72	30	Homme	08/01/2017	OUI	11	8	334870	440000	33	3	58	2	0	0	1	interm	interm
73	60	Homme	12/01/2017	OUI	12	11	135000	463000	39	9	66	4	0	0	1	Haut	Haut
74	34	Homme	28-Feb-2017	OUI	5	10	375000	163000	46	0	48	3	0	0	2	Faible	interm
75	30	Femme	19-Feb-2017	NON	0	9	242000	406000	33	9	41	5	0	0	1	interm	Faible
76	44	Femme	09-May-2017	OUI	4	11	30400	894000	57	5	18	0	0	0	2	Faible	Faible
77	47	Femme	06/07/2017	OUI	8	11	155000	600000	42	2	51	2	0	0	1	Faible	Faible
78	49	Femme	16-Aug-2017	NON	0	14	40800	475000	55	1	21	0	0	0	1	Faible	Faible
79	31	Homme	16-May-2017	OUI	9	9	193940	837000	32	14	40	5	0	0	1	interm	interm
80	36	Femme	30-Aug-2017	OUI	5	12	87830	722000	50	8	24	2	0	0	1	Faible	interm
81	56	Femme	05/09/2017	OUI	7	11	60200	343000	42	14	24	9	0	0	2	Haut	Haut
82	57	Femme	28/09/2017	NON	0	12	28600	845000	70	2	30	1	0	0	1	interm	Faible
83	21	Homme	05/11/2017	NON	0	10	82800	715000	57	1	36	0	0	0	3	Faible	Faible
84	47	Homme	08/11/2017	OUI	3	10	189000	236000	66	5	22	1	0	0	2	Faible	Faible
85	35	Homme	02/11/2017	OUI	20	10	461860	129000	29	1	33	3	0	0	1	interm	Haut
86	75	Homme	29/03/2017	NON	0	12	192000	474000	49	2	54	1	0	0	1	Faible</	

Cractéristiques initiales et évolution des patients

Number	Début imatib	Interruption	Duree Jours	RHC	RMP3m	Minf1_1_10st	RM 6m	RM 6m	RMM 12m	RMM 18m	RMM 24 m	RMM 30m	RMM 48m	Augdose 600	Echec	Date Echec	Rechute	Date Rechute
2	14-Feb-16	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
3	12-janv-16	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
1	09-janv-16	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	Pas de RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
4	20-janv-16	NON	0	OUI	>10%	> 10%	Pas de RMM	> 10%						NON	OUI	22-juil-16	NON	
5	22-janv-16	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	Pas de RMM	< 1%	Pas de RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
6	07-Feb-16	NON	0	OUI	>10%	> 10%	Pas de RMM	> 10%						NON	OUI	09-Aug-2016	NON	
7	10-janv-16	NON	0	OUI	>10%	> 10%	Pas de RMM	1 - 10%	RMM	Pas de RMM				NON	NON		OUI	14-juil-17
8	24-janv-16	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
9	16-Feb-16	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	Pas de RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
10	08-mars-16	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
11	06-Apr-16	OUI	30	OUI	>10%	> 10%	Pas de RMM	> 10%	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM		NON	OUI	26-nov-17	NON	
12	02-mars-16	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	Pas de RMM	1 - 10%	Pas de RMM	Pas de RMM				OUI	OUI	27-sept-17	NON	
13	19-juin-16	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
14	08-juin-16	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
15	04-juil-16	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
16	02-Aug-16	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	Pas de RMM	> 10%							OUI	03-Apr-2017	NON	
17	31-juil-16	NON	0	OUI	>10%	> 10%	Pas de RMM	> 10%	Pas de RMM						OUI	31-janv-17	NON	
18	28-sept-16	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
19	09-sept-16	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	Pas de RMM	< 1%	Pas de RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
20	07-oct-16	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	Pas de RMM	1 - 10%	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM	RMM	RMM	OUI	NON		NON	
21	25-oct-16	OUI	3	OUI	>10%	> 10%	Pas de RMM	1 - 10%	Pas de RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
22	26-oct-16	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	Pas de RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
23	29-nov-16	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	Pas de RMM	1 - 10%	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM	OUI	NON		NON	
24	22-nov-16	OUI	8	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	RMM	RMM				NON	NON		NON	
25	06-Feb-17	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
26	17-mars-17	OUI	15	OUI	>10%	> 10%	Pas de RMM	> 10%	Pas de RMM	Pas de RMM				NON	OUI	20-sept-18	OUI	12-May-2019
27	13-Apr-17	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	Pas de RMM	< 1%	RMM	RMM	Pas de RMM	RMM	RMM	OUI	NON		NON	
28	18-Apr-17	OUI	30	OUI	>10%	> 10%	Pas de RMM	1 - 10%	Pas de RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	OUI	NON		NON	
29	09-juin-17	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	Pas de RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
30	16-sept-17	OUI	20	OUI	>10%	> 10%	Pas de RMM	1 - 10%	Pas de RMM	Pas de RMM	RMM	RMM	RMM	OUI	NON		NON	
31	01-sept-17	NON	0	OUI	>10%	> 10%	Pas de RMM	1 - 10%	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM	OUI	OUI	12-Feb-2019	NON	
32	12-oct-17	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM		RMM	NON	NON		NON	
33	12-Dec-17	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM		RMM	NON	NON		NON	
34	25-oct-17	OUI	15	OUI	>10%	> 10%	Pas de RMM	1 - 10%	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM		Pas de RMM	OUI	OUI	07-Feb-2019	NON	
35	09-nov-17	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM		RMM	NON	NON		NON	
36	01-Dec-17	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM		RMM	NON	NON		NON	
37	13-Dec-17	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	Pas de RMM	< 1%	Pas de RMM	RMM	RMM		RMM	OUI	NON		NON	
38	11-janv-18	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	Pas de RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM		RMM	NON	NON		NON	
39	18-Feb-18	OUI	15	OUI	<= 10%	1 - 10%	Pas de RMM	< 1%	Pas de RMM	Pas de RMM			Pas de RMM	OUI	NON		NON	
40	29-Apr-18	OUI	15	OUI	<= 10%	1 - 10%	Pas de RMM	< 1%	Pas de RMM	Pas de RMM			RMM	OUI	NON		NON	
41	12-juin-18	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	Pas de RMM	1 - 10%	Pas de RMM	RMM			RMM	OUI	NON		NON	
42	04-juin-18	OUI	15	OUI	>10%	> 10%	Pas de RMM	1 - 10%	RMM	RMM			RMM	NON	NON		NON	
43	19-janv-16	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	Pas de RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
44	15-janv-16	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
45	25-janv-16	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	Pas de RMM	< 1%	Pas de RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
46	26-janv-16	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
47	24-janv-16	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	Pas de RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
48	05-Feb-16	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	RMM	Pas de RMM			RMM	NON	NON		NON	
49	15-Feb-16	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	Pas de RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM		NON	NON		NON	
50	21-Feb-16	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
51	14-Feb-16	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	RMM	< 1%	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM	RMM	RMM	OUI	NON		NON	
52	31-Aug-16	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
53	20-Apr-16	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
54	17-Apr-16	OUI	15	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
55	28-juin-16	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	RMM	RMM	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM	OUI	NON		OUI	05-juin-18
56	23-juin-16	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	

Cractéristiques initiales et évolution des patients

57	19-juil-16	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
58	10-juil-16	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	RMM					NON	NON		NON	
59	03-juil-16	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	Pas de RMM	< 1%	Pas de RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	OUI	NON		NON	
60	19-juil-16	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM		NON	NON		NON	
61	07-sept-16	OUI	13	OUI	>10%	> 10%	Pas de RMM	1 - 10%						NON	NON		OUI	19-juil-17
62	15-sept-16	OUI	30	OUI	<= 10%	1 - 10%	RMM	1 - 10%						NON	NON		NON	
63	11-oct-16	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
64	11-oct-16	OUI	15	OUI	<= 10%	< 1%	Pas de RMM	< 1%	Pas de RMM	Pas de RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
65	11-oct-16	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	Pas de RMM	1 - 10%	RMM	Pas de RMM	Pas de RMM	RMM	RMM	OUI	NON		NON	
66	09-nov-16	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	Pas de RMM	< 1%	Pas de RMM	Pas de RMM	RMM	RMM	RMM	OUI	NON		NON	
67	08-Dec-16	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	Pas de RMM	1 - 10%	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM	OUI	OUI	03-May-2018	NON	
68	13-Dec-16	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
69	20-Dec-16	OUI	15	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
70	21-Dec-16	OUI	45	OUI	>10%	> 10%	Pas de RMM	1 - 10%	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM	NON	OUI	12-Dec-2018	OUI	12-Aug-2019
71	19-Feb-17	OUI	21	OUI	>10%	> 10%	Pas de RMM	1 - 10%	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM	OUI	OUI	15-juil-18	NON	
72	15-janv-17	OUI	9	OUI	>10%	> 10%	Pas de RMM	1 - 10%	Pas de RMM	Pas de RMM				NON	NON		NON	
73	29-mars-17	OUI	70	OUI	<= 10%	< 1%	Pas de RMM	< 1%	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM	RMM	OUI	OUI	15-juil-18	NON	
74	23-mars-17	OUI	8	OUI	<= 10%	< 1%	Pas de RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
75	28-Feb-17	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	Pas de RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
76	14-May-17	OUI	10	OUI	<= 10%	< 1%	Pas de RMM	< 1%	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM			OUI	OUI	01-juil-18	OUI	25-Feb-2019
77	09-juil-17	OUI	21	OUI	<= 10%	1 - 10%	Pas de RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
78	20-sept-17	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
79	14-juin-17	NON	0	OUI	>10%	> 10%	Pas de RMM	> 10%	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM	OUI	OUI	13-mars-18	NON	
80	10-sept-17	OUI	15	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%						NON	NON		NON	
81	04-oct-17	OUI	8	OUI	>10%	> 10%	Pas de RMM	1 - 10%	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM		Pas de RMM	NON	OUI	17-mars-19	OUI	12-juil-19
82	21-nov-17	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM		RMM	NON	NON		NON	
83	08-nov-17	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM		RMM	NON	NON		NON	
84	09-nov-17	NON	0	OUI	>10%	> 10%	Pas de RMM	< 1%	Pas de RMM	RMM	RMM		RMM	NON	NON		NON	
85	09-nov-17	NON	0	OUI	>10%	> 10%	Pas de RMM	> 10%	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM		Pas de RMM	OUI	OUI	06-May-2018	NON	
86	09-May-17	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
87	11-Dec-16	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
88	16-oct-16	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
89	22-Dec-16	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	Pas de RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
90	13-juil-17	NON	0	OUI	>10%	> 10%	Pas de RMM	> 10%						NON	OUI	15-janv-18	NON	
91	23-nov-16	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	Pas de RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
92	23-Feb-17	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
93	28-mars-17	NON	0	OUI	>10%	> 10%	Pas de RMM	1 - 10%	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM		NON	OUI	01-Apr-2018	NON	
94	18-May-17	NON	0	OUI	>10%	> 10%	Pas de RMM	1 - 10%	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM	Pas de RMM		OUI	OUI	10-nov-18	NON	
95	18-May-17	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	RMM	< 1%	RMM	Pas de RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
96	01-juin-17	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
97	02-juil-17	NON	0	OUI	<= 10%	< 1%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
98	06-juil-17	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	Pas de RMM	< 1%	Pas de RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
99	06-juil-17	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
100	26-juil-17	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	RMM	< 1%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
101	10-Aug-17	NON	0	OUI	>10%	> 10%	Pas de RMM	< 1%	Pas de RMM	Pas de RMM	RMM		RMM	NON	NON		NON	
102	17-sept-17	NON	0	OUI	>10%	> 10%	Pas de RMM	1 - 10%	Pas de RMM	Pas de RMM	RMM		RMM	NON	NON		NON	
103	14-Feb-17	NON	0	OUI	>10%	> 10%	Pas de RMM	> 10%	Pas de RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	OUI	NON		NON	
104	20-janv-16	NON	0	OUI	>10%	> 10%	Pas de RMM	> 10%	Pas de RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
105	03-Apr-17	NON	0	OUI	>10%	> 10%	Pas de RMM	1 - 10%	Pas de RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
106	09-Feb-16	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	Pas de RMM	1 - 10%	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	NON	NON		NON	
107	04-May-18	NON	0	OUI	<= 10%	1 - 10%	RMM	< 1%	RMM	RMM			RMM	NON	NON		NON	

Cractéristiques initiales et évolution des patients

Number	progression	Date Progression	Evenement	Date EV	DECES	Cause Décès	DDNV	
2	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	43 mois
3	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	44 mois
1	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	46 mois
4	NON	10-Dec-2019	OUI	22-juil-16	NON		10-Dec-2019	44 mois
5	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	44 mois
6	NON	10-Dec-2019	OUI	09-Aug-2016	NON		10-Dec-2019	43 mois
7	OUI	07-Aug-2017	OUI	14-juil-17	OUI	Progression	10-May-2018	DCD
8	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	45 mois
9	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	44 mois
10	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	43 mois
11	OUI	24-janv-19	OUI	24-janv-19	NON		10-Dec-2019	44 mois
12	NON	10-Dec-2019	OUI	10-mars-19	NON		10-Dec-2019	42 mois
13	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	42 mois
14	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	42 mois
15	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	37 mois
16	NON	10-Dec-2019	OUI	11-juil-17	NON		10-Dec-2019	36 mois
17	NON	10-Dec-2019	OUI	09-juil-17	NON		10-Dec-2019	36 mois
18	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	36 mois
19	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	36 mois
20	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	36 mois
21	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	36 mois
22	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	36mois
23	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	36 mois
24	OUI	29-Dec-2018	OUI	29-Dec-2018	OUI	onite opéré-	29-Dec-2018	DCD
25	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	30 mois
26	OUI	12-May-2019	OUI	20-sept-18	NON		10-Dec-2019	31 mois
27	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	30 mois
28	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	30 mois
29	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	31 mois
30	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	30 mois
31	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	24 mois
32	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	24 mois
33	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	24 mois
34	NON	10-Dec-2019	OUI	15-oct-19	NON		10-Dec-2019	24 mois
35	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	24 mois
36	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	21 mois
37	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	24 mois
38	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	24 mois
39	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	18 mois
40	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	18 mois
41	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	18 mois
42	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	15 mois
43	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	48 mois
44	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	44 mois
45	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	48 mois
46	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	44 mois
47	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	44 mois
48	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	43 mois
49	OUI	22-oct-18	OUI	22-oct-18	OUI	Neo pancreas	22-oct-18	DCD
50	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	44 mois
51	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	44 mois
52	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	36 mois
53	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	42 mois
54	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	42 mois
55	NON	10-Dec-2019	OUI	05-juin-18	NON		10-Dec-2019	42 mois
56	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	42 mois

Cractéristiques initiales et évolution des patients

57	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	42 mois
58	OUI	30-nov-18	OUI	16-Apr-2017	OUI	Cardiopathie	30-nov-18	DCD
59	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	38 mois
60	NON	10-Dec-2019	OUI	14-juil-19	NON		14-juil-19	PDV
61	OUI	19-juil-17	OUI	19-juil-17	OUI	Acutisation	15-Aug-2017	DCD
62	NON	10-Dec-2019	OUI	12-mars-17	NON		10-Dec-2019	39 mois
63	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	36 mois
64	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	36 mois
65	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	36 mois
66	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	36 mois
67	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	36 mois
68	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	36 mois
69	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	36mois
70	OUI	12-Aug-2019	OUI	12-Aug-2019	NON		10-Dec-2019	33 mois
71	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	31 mois
72	NON	10-Dec-2019	OUI	16-May-2018	NON		10-Dec-2019	35 mois
73	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	33 mois
74	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	33 mois
75	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	34 mois
76	NON	10-Dec-2019	OUI	25-Feb-2019	NON		10-Dec-2019	31 mois
77	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	26 mois
78	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	27 mois
79	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	30 mois
80	NON	10-Dec-2019	OUI	11-Feb-2018	NON		10-Dec-2019	27mois
81	OUI	12-juil-19	OUI	12-juil-19	NON		10-Dec-2019	23 mois
82	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	25mois
83	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	25mois
84	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	25mois
85	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	24 mois
86	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	28 mois
87	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	36 mois
88	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	36 mois
89	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	34 mois
90	NON	10-Dec-2019	OUI	15-janv-18	NON		10-Dec-2019	30 mois
91	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	36 mois
92	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	33 mois
93	NON	10-Dec-2019	OUI	30-oct-19	NON		10-Dec-2019	30 mois
94	NON	10-Dec-2019	OUI	03-nov-19	NON		10-Dec-2019	29 mois
95	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	31 mois
96	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	28 mois
97	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	30 mois
98	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	30 mois
99	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	30 mois
100	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	27 mois
101	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	30 mois
102	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	24 mois
103	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	31 mois
104	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	45 mois
105	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	30 mois
106	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	45 mois
107	NON	10-Dec-2019	NON	10-Dec-2019	NON		10-Dec-2019	16 mois

Résumé

Les réponses moléculaire précoces à 3 mois et 6 mois définies par un niveau du ratio BCR-ABL/ABL $\leq 10\%$ à 3 mois et $\leq 1\%$ à 6 mois et leur impact sur les résultats des patients atteints de LMC en phase chronique traités par inhibiteurs de tyrosine kinase ont largement été démontrées. Notamment, l'étude de l'Hammersmith Hospital qui a montré que les patients qui ont un niveau du ratio BCR-ABL/ABL supérieur à 10 % à 3 mois ont des taux de SSP, de SG, une incidence cumulée de RCyC et de RMC significativement inférieurs à ceux ayant un ratio $\leq 10\%$. Notre étude a porté sur l'évaluation de l'impact de la RMP à 3 mois et 6 mois, chez 107 patients âgés de 21 à 75 ans traités entre janvier 2016 et juin 2018 par Imatib*. Le diagnostic a été confirmé chez tous ces patients par, soit la présence du Ph1 au caryotype et/ou la présence du signal BCR-ABL à la FISH et/ou la présence du t (BCR-ABL) à la RT PCR. L'évaluation a été faite en décembre 2019, avec un délai moyen de suivi de 36 mois, un recul maximal de 48 mois pour le 1^{er} patient et minimal de 18 mois pour le dernier. Sur les 107 patients, 71(66.4%) avaient une SPMG, et parmi eux 33(47 %) avaient un DS ≥ 10 cm. Vingt sept (25.2%) patients étaient classés de haut risque selon le score pronostique de Sokal, 54 (50.5%) de risque intermédiaire et 26(24.3%) de faible risque. Selon le score ELTS, 19 (17.8%) patients de haut risque, 34 (31.8%) de risque intermédiaire et 53(49.5%) de faible risque. Les patients ont tous reçu l'imatib* à raison de 400 mg/j en prise unique. La RHC est obtenue chez tous les patients (100%). Le taux d'échec de la RMP à 3 mois est de 26.1%, similaire à celui du groupe Allemand, mais il est inférieur à celui des autres séries internationales. La RMP à 6 mois est obtenue dans 67.3 % des cas dans notre série, elle est supérieure à celle de la série Canadienne (54.1%). La RMM à 12 mois est atteinte dans 59 % des cas dans notre étude, ce résultat est proche de celui des études nationales du CPMC et du GAT LMC. Les taux de RMM obtenus à 12 mois, 18 mois et 24 mois sont meilleurs chez les patients qui ont atteint la RMP à 3 mois, ces résultats rejoignent ceux de la littérature. Le taux de RMM est supérieur dans le groupe de patients qui n'a pas eu d'interruption de traitement. Les taux de SG, SSP et SSE sont respectivement de 94.2%, 89.4% et 73.4%. Les SG et SSP sont similaires à celles de l'étude IRIS (89% et 93% respectivement), mais la SSE est inférieure (73.4% dans notre étude vs 83% dans l'étude IRIS). Nous avons trouvé une différence significative dans les SG et SSP selon l'âge < 60 et ≥ 60 ans, mais pas de différence significative selon le sexe, ni selon les score pronostique de Sokal, Hasford et Eutos. La différence des survies est par contre significative selon le score ELTS. Dans notre série, la SG n'est pas corrélée à la RMP à 3 mois et 6 mois, contrairement à la littérature. Par contre, des différences significatives ont été retrouvées dans les SSP et SSE selon la RMP. Notre étude, confirme bien l'impact des RMP à 3 et 6 mois sur les RMM, la SSP et la SSE. D'où l'intérêt de rechercher ces RMP chez tous nos patients.

Mots clés : LMC, Phase chronique, Imatib, RMM, RMP, Survies.

Directeur de thèse : Professeur H.AIT ALI

Chef de service Hématologie
CHU Tizi ousou

Auteur : Docteur Sabiha GHERRAS- DJABRI

Maitre assistante en Hématologie
Service Hématologie CHU Tizi ousou