الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI
FACULTE DE MEDECINE
DE TIZI-OUZOU
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

ⵜⴰⵙⴷⴰⵡⵉⵜ ⵎⵓⵍⵓⴷ ⴰⵜ ⵎⴰⵄⵎⵎⴰⵔ

MÉMOIRE DE FIN D'ETUDE

N° d'ordre :

Présenté et soutenu publiquement le: 21 Juin 2018

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

Thème:

Etude de la quantification du transcrit moléculaire BCR/Abl au diagnostic et dans le suivi des patients atteints de la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) et traités par les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK).

Réalisé par:

M[elle] BENABDELLAH Karima & M[elle] MEGHNI Chabha

Encadrées par:

D[r] KESSAL Fatma & D[r] DAHLIZ Idir

Membres du jury:

Président: D[r] AITMOHAND Ali — Maitre assistant en Epidémiologie à l'UMMTO

Examinateurs: D[r] SI SMAIL Nedjma — Maitre assistant en Hémobiologie à l'UMMTO

D[r] AGOURNAZ Sonia — assistant en Hémobiologie à l'UMMTO

Encadreur : D[r] KESSAL Fatma — Maitre assistant en Hémobiologie à l'UMMTO

Co-Encadreur : D[r] DAHLIZ Idir — Résident en Epidémiologie au CHU-TO

2017-2018

Remerciement

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce travail.

Nous remercions vivement notre promotrice ***Dr KESSAL Fatma****, maitre assistante en hémobiologie, chef du département pharmacie qui a bien voulu nous encadrer et a veiller au bon suivi de notre travail par son expertise, ses précieux conseils et ses orientations.*

Nous remercions aussi notre copromoteur ***Dr DAHLIZ Idir*** *résident en épidémiologie au CHU NEDIR Mohamed Tizi-Ouzou, d'avoir accepté de diriger notre travail, pour sa patience et son aide précieuse.*

Nous remercions ***Dr AIT MOHAND Ali*** *maitre assistant en épidémiologie d'avoir accepter de présider ce jury de mémoire malgré ses multiples sollicitations. Soyer assurez, cher maître, de notre profonde gratitude.*

Nous remercions ***Dr AGOURNAZ Sonia*** *et* ***Dr SISMAIL Nedjma*** *d'avoir accepté d'examiner ce modeste travail, nous avons été honoré de votre présence en ce jour très spécial pour nous. En plus de vos qualités scientifiques, nous gardons de vous l'image de maîtres aux qualités humaines inestimables.*

Nos remercîments particuliers vont à la guise du ***Pr TOUDEFT Fadhila*** *; chef du service d'épidémiologie et médecine préventive au CHU NEDIR Mohamed Tizi-Ouzou qui nous a permis de travailler avec son équipe au sein de son service.*

Nous tenons à remercier ***Dr SID MOHAND Hakim****, assistant en épidémiologie,* ***Dr AMROUCHE Selma*** *résidente en hémobiologie de nous avoir fait bénéficier de leur savoir.*

Nous remercions tout le personnel des deux laboratoires d'hémobiologie et d'épidémiologie qui nous ont offert une ambiance de travail chaleureuse.

Nos remerciements les plus sincères vont à toute la faculté de médecine qui nous a fournie un enseignement de qualité et une volonté à travailler.

Nous remercions particulièrement nos très chers parents pour leur amour inestimable, leur confiance, leur soutien, leurs sacrifices et toutes les valeurs qu'ils ont su nos inculquer.

Enfin, nos adresses et nos plus sincères remerciements à tous nos proches et ami(e)s, qui nous ont toujours encouragé, pour leur sincère amitié et confiance

À tous ces intervenants, nous présentons nos remerciements, notre respect et notre gratitude.

Dédicaces

A mes très chers parents

Vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'ont pas cessés de m'encourager et de prier pour moi. Vos prières m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

A mes très chers frères :Belkacem et sa femme Fatiha, mohamed et sa femme houda ,Abderrahmane et Abdenacer .

A mes très chéres sœurs Amina et Meriem.

A tous mes amies, en souvenir de l'amitié et de ce que nous avons partagé en particulier Malika,Sylia,Dyhia et Lydia.

A toi ma sœur de cœur, ma binôme Chabha et toute sa famille MEGHNI.

A toute ma promotion de pharmacie 2012/2013.

A tout les malades de CHU Nedir Mohamed

Karima

Je dédie ce modeste travail ;

A mes très chers parents << Karima et Hocine>>

Aucun mot si sacré soit-il, ne suffit à apprécier à sa juste valeur, le soutien, les sacrifices que vous ne m'avez cessés de déployer.

Je vous offre en guise de reconnaissance, ce travail en vous souhaitant santé, bonheur et longue vie qu'on combler à notre tour.

A mes chers frères <<Aziz et Karim>> et petite sœur << Radia>>

Je vous dédie ce travail en témoignage du lien solide qui nous unis, vos encouragement en vous souhaitant un avenir prometteur plein de succès et de joie.

A mes chers oncles et tentes ainsi leurs enfants et à toute la famille MEGHNI et la famille MAAMRI

A mon binôme, ma meilleure amie <<Karima>> et à toute la famille BENABDELLAH

Je te dédie notre mémoire en témoignage de notre amitié, et tous les moments partagés ensemble, que dieu te garde pour moi.

A toutes mes amies, en souvenir de l'amitié et de ce que nous avons partagé en particulier Malika, Dyhia, Samira, Farida, Lisa, Malha et ma très chère Sylia

A toute ma promotion <<Pharmacie 2012-2013>>.

A tous les malades et le personnel du CHU NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou.

Chabha

Liste des figures

Figure 1 : pathogenèse de la leucémie myéloïde chronique. a : la LMC : un échange d'ADN entre deux chromosomes dans les cellules souches de la moelle osseuse ; b : apparition du gène de fusion anormal.

Figure 2 : Mode d'action des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK)

Figure 3 : Variantes protéiques Bcr-Abl en fonction des points de cassure. Les différents points de cassure dans le gène *BCR* conduisent à la synthèse de trois variantes protéiques différentes.

Figure 4 : Frottis sanguin : LMC en phase chronique : Hyperleucocytose (100 Giga/l) : polynucléose neutrophile et myélémie.

Figure 5 : Myélogramme d'un patient atteint de LMC en phase chronique : Histiocyte bleu de mer

Figure 6 : Caryotype et *fluorescent in situ hybridisation* (FISH) de deux patients atteints de (LMC). À gauche, on observe le classique chromosome de Philadelphie et la fusion est confirmée en FISH. À droite, le caryotype est normal, cependant, la FISH montre bien une fusion de *BCR* et *Abl* : il s'agit d'un chromosome de Philadelphie masqué par une translocation déséquilibrée.

Figure 7 : Amplification BCR-ABL

Figure 8 : mécanismes d'action de l'imatinib mésylate

Figure 9 : Mécanisme d'action de l'imatinib. L'imatinib entre en compétition avec l'adénosine triphosphate (ATP) 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 : Les mutations de domaine kinase de BCR/Abl

Figure 11 : Répartition des patients atteints de LMC selon les classes d'âge

Figure 12 : Répartition des patients selon le sexe.

Figure 13 : Répartition des patients selon le motif de consultation.

Figure 14 : Répartition des patients selon la présence ou l'absence des antécédents personnels.

Figure 15 : Répartition des patients selon les signes cliniques

Figure16 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine lors du diagnostic.

Figure 17 : Répartition des patients selon le taux des plaquettes en phase diagnostic

Figure18 : Répartition des patients atteints de LMC selon le ratio BCR/Abl en phase diagnostic.

Figure 19 : Répartition des patients selon la classification pronostique de sockal

Figure 20 : Evolution du taux des globules blancs en fonction du temps du traitement

Figure 21 : Evolution du taux d'hémoglobine en fonction du temps du traitement

Figure 22 : Evolution du taux de plaquettes en fonction du temps du traitement

Figure 23 : Répartition des patients selon la tolérance au traitement.

Figure 24 : Evolution du ratio u BCR/Abl au cours du traitement chez les patients du groupe 1.

Figure 25 : Evolution du ratio BCR/Abl au cours du traitement chez les patients du groupe 2

Figure 26 : Evolution du ratio BCR/Abl au cours du traitement chez les patients du groupe 3

Liste des tableaux

Tableau I : Critères clinicobiologiques d'accélération selon le registre international des greffes de moelle osseuse (IBMTR).

Tableau II : Définition de la progression de la maladie selon l'OMS

Tableau III : Critères du diagnostic de la phase blastique selon l'OMS

Tableau IV. Critères pronostique des différents scores et les formules de calcules des indices

Tableau V : Définition des réponses initiales au traitement par ***l'imatinib*** d'après l'ELN 2013.

Tableau VI : Répartition des patients selon les tranches d'âge

Tableau VII : Répartition des patients selon le sexe.

Tableau VIII : Répartition des patients selon les circonstances de découverte.

Tableau IX : Répartition des patients selon la présence ou l'absence des antécédents personnels.

Tableau X : Répartition des patients selon les signes cliniques.

Tableau XI : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine lors du diagnostic.

Tableau XII : Répartition des patients selon le taux des plaquettes en phase diagnostic

Tableau XIII : Répartition des patients selon le ratio BCR/Abl en phase diagnostic

Tableau XIV : Répartition des patients de notre étude selon la classification pronostique de sockal

Tableau XV : Evolution du taux des globules blancs en fonction du temps du traitement

Tableau XVI : Evolution du taux d'hémoglobine en fonction du temps du traitement.

Tableau XVII : Evolution du taux des plaquettes en fonction du temps du traitement.

Tableau XVIII : Répartition des patients selon la tolérance au traitement.

Tableau XIX : Evolution du ratio BCR/Abl au cours du traitement chez les patients du groupe 1.

Tableau XX : Evolution du ratio BCR/Abl au cours du traitement chez le groupe 2.

Tableau XXI : Evolution du ratio BCR/Abl au cours du traitement chez le groupe 3

Tableau XXII : Répartition des patients selon l'évolution des différents paramètres biologiques durant la phase thérapeutique.

Liste des abréviations

1-BCR: micro-BCR.

Abl: gène d'Abelson.

ADN: Acide Désoxyribonucléique.

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché.

ARN: Acide Ribonucléique.

ARNm: Acide Ribonucléique messager

ATCD: antecedents.

ATP: adénosine triphosphate.

BCR: Breakpoint Cluster Region.

c-Abl: oncogène Ablson.

CHR: Réponse Hématologique Complete.

CHU: Centre Hospitalo-universitaire

DNS : Différence non significative.

DS : Différence significative.

EDTA: acide éthylène diamine tétra-acétique.

ELN: European Leukemia Network.

Eléts/mm^3: Eléménts/mm^3

FISH: fluorescence in situ hybridation.

FS : frotti sanguin.

G: Giga.

IFN-α: interféron alpha.

IM: imatinib mésylate.

ITK: Inhibiteur de la Tyrosine Kinase.

j: jour.

Kb : Kilobascal.

KDa: Kilo Daltons.

Kg: Kilograms.

LAL: Leucémie Aigue Lymphoblastique.

LAM: Leucémie Aigue Myéloblastique.

LMC: Leucémie Myéloïde Chronique.

M-BCR: major Breakpoint Cluster Region

m-BCR: minor BCR.

MDR: Multi-Drug Resistance

mg: milligrams.

MO: moelle osseuse.

NFS : Numération Formule Sanguine.

OMS : Organisation Mondiale de Santé.

Ph-: Philadelphie négatif.

Ph+: Philadelphie positif.

Ph1 : chromosome Philadelphie.

RCyC: Réponse Cytogénétique Complète.

RMC: Réponse Moléculaire Complète.

RMM: Réponse Moléculaire Majeure.

RQ-PCR: real-time quantitative polymerase chain reaction.

RT-PCR: reverse transcriptase chaine polymerase réaction.

RT-Q-PCR: real-time quantitative polymerase chain reaction.

SMP: Syndrome MyéloProlifératif.

SPM: Splénomégalie.

STI 571: Signal Transduction Inhibitor 571.

Sommaire

INTRODUCTION…… 1

PREMIERE PARTIE: Synthèse bibliographique

Chapitre I: présentation de la leucémie myéloïde chronique…… 3
1– Histoire…… 4
2– Epidémiologie…… 5
3– Les facteurs étiologiques……... 6
4– Physiopathologie de la LMC……. 6
4.1– Pathogenèse…… 6
4.2– Les gènes impliquer dans la translocation et leurs conséquences cellulaires …... 8
4.2.1– Gène ABL et sa protéine……... 8
4.2.2– Gène BCR et sa protéine……... 9
4.2.3– Gène BCR-ABL et protéine de fusion…….. 9
4.2.4– Voies de signalisations intracellulaire conduisant à la leucémogenèse…. 10

Chapitre II: diagnostic positif de la LMC……. 11
1– Présentation clinique…….. 12
1.1– Etude clinique de la maladie à la phase chronique…… 12
1.1.1-Circonstances de découverte ……. 12
1.1.2– Examen clinique……... 12
2– Diagnostic biologique……... 13
2.1– Hémogramme……. 13
2.2– Myélogramme…… 14
2.3– Biopsie ostéomedullaire …….. 15
2.4– Les examens cytogénétiques ……. 15
2.4.1– La cytogénétique conventionnelle …… 15
2.4.2– La cytogénétique moléculaire FISH…….. 15
2.4.3– Les examens de biologie moléculaire ……... 16
2.5– Autre examens biologiques…… 18
3– Diagnostic différentielle …… 18
3.1– La phase chronique……... 18
3.2– La phase aigue ……... 20

4– Les complications fréquemment observées ……... 20
4.1– La thrombocytose …….. 20
4.2– La leucostase ……. 20
4.3– L'hyper uricémie…… 20

Chapitre III: les phases d'évolutions de la LMC et scores pronostics…… 21
1– Les phases d'évolution de la LMC……. 22
1.1– La phase chronique…… 22
1.2– La phase accélérée……. 22
1.3– La phase d'acutisation ou crise blastique …….. 24
2– Les scores pronostics…….. 24

Chapitre IV: traitement de la LMC…….. 26
1– Chimiothérapie conventionnelle ……... 27
1.1– Busulfan……. 27
1.2– Hydroxyurée…….. 27
2– Allogreffe de la cellule souche hématopoïétique …….. 28
3– Interféron alpha…….. 28
4– Les inhibiteurs de la tyrosine kinase …… 28
4.1– Inhibiteurs de la tyrosine kinase de première génération……... 28
4.2– Inhibiteurs de la tyrosine kinase de deuxième génération…… 31

DEUXIEME PARTIE: Pratique

I- patients et méthodes…… 36
1– Description de l'étude…… 38
1.1– Type de l'étude……. 38
1.2– Population de l'étude……. 38
1.3– Lien de l'étude……... 38
1.4– Période de l'étude…….. 38
2– Méthodologie……. 38
2.1– Recueil d'informations…….. 38
2.2– Phase de réalisation……... 39
2.3– Technique de quantification du transcrit moléculaire BCR/Abl……... 39

2.4– Analyse statistique …….. 40
2.4.1– Définition des variables …… 40
2.4.2– La saisie des données et les outils statistiques utilisés …… 41

II- Résultats:…… 43
1– Description des caractéristiques sociodémographiques……... 44
1.1– Répartition selon l'âge…… 44
1.2– Répartition selon les tranches d'âge …….. 44
1.3– Répartition selon le sexe…… 45
1.4– Répartition selon l'âge et le sexe……... 45
2– Description des paramètres cliniques et biologiques ……. 46
2.1– Répartition selon les motifs de consultation …….. 46
2.2– Répartition des patients selon la présence ou l'absence des antécédents personnels…… 47
2.3– Profil clinique ……. 48
2.4– Profil biologique……. 49
2.4.1– Hémogramme……. 49
2.4.1.1– Les globules blancs ……... 49
2.4.1.2– L'hémoglobine ……. 49
2.4.1.3-Les plaquettes…….. 50
2.4.2– L'équilibre au frottis sanguin……... 51
2.4.3– La biologie moléculaire…….. 51
3– Evaluation pronostics ……. 52
4– Evolution selon la thérapie ……. 53
4.1– Délai entre le diagnostic et le traitement……. 53
4.2– Le suivi thérapeutique en fonction de l'hémogramme……... 53
4.2.1– Selon le taux des globules blancs……..…… 53
4.2.2– Selon le taux d'hémoglobine ……..…….. 54
4.2.3– Selon le taux les plaquettes……. 55
4.3– Le suivi thérapeutique en fonction de la biologie moléculaire ……. 56
4.3.1– Répartition des patients selon la tolérance au traitement ……. 56
4.3.2– Le suivi de l'évolution du ratio du transcrit moléculaire BCR/ABL …… 57
4.3.2.1– Le suivi de l'évolution du ratio du transcrit moléculaire BCR/ABL chez les patients du groupe 1 ……. 57

4.3.2.2– Le suivi de l'évolution du ratio du transcrit moléculaire BCR/ABL chez les patients du groupe 2……... 58
4.3.2.3– Le suivi de l'évolution du ratio du transcrit moléculaire BCR/ABL chez les patients du groupe 3……. 59
5– Evolution des différents paramètres biologiques durant la phase thérapeutique ……... 60

III- Discussion…….. 61
1– Limites de l'étude……... 62
2– Biais de l'étude…… 62
3– Discussion des résultats et comparaison avec les études nationales et international ……. 63

Conclusion et recommandations…….. 66

Références……..

Annexes……..

Résumé……..

Introduction

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne du groupe des syndromes myéloprolifératifs (SMP) [1]. Elle est caractérisée par la présence d'une anomalie chromosomique touchant les cellules hématopoïétiques, cette anomalie est due à une translocation réciproque équilibrée t (9 ; 22) (q34 ; q11) conduisant à la formation du chromosome Philadelphie (Ph1).

A cet effet, cette translocation permet d'aboutir à un gène de fusion spécifique appelé BCR-Abl. La protéine de fusion BCR-Abl est dotée d'une forte activité enzymatique de type tyrosine kinase.
Le suivi moléculaire du taux de transcrit bcr-abl par PCR quantitative est de plus en plus utilisé pour évaluer la réponse des patients au traitement. Cela est devenu intéressant à l'ère de l'imatinib lorsque la maladie résiduelle descend en deçà du seuil de détection de la cytogénétique conventionnelle.

Cette démarche permet d'introduire la notion de rémission moléculaire majeure ou complète (MMR ou CMR) beaucoup plus sensible que la réponse cytogénétique. Elle autorise le suivi moléculaire de la maladie sous traitement Inhibiteur de Tyrosine Kinase (ITK) et par conséquent l'ajustement ou la substitution des ITK en cas d'inefficacité affirmée par le suivi des transcrits BCR/Abl.
Des études ont été faites sur l'impacte de la quantification du transcrit moléculaire BCR/ABL, dans le diagnostic et le suivi des patients atteints de la LMC telle l'étude Sud Africaine [2] et Algérienne [3] qui ont montré une RMM de 50% chez les patients suivis à 24 mois et plus.
En Algérie, les moyens diagnostiques (cytogénétique conventionnelle) et le suivi moléculaire (RT-PCR), restent insuffisants voir absents. De ce fait, de nombreuses difficultés dans la prise en charge rapide et efficace des patients sont quotidiennement rencontrées.

Enfin, par manque de données à l'échelle nationale, nous avons jugé utile de réaliser une étude rétrospective sur 30 patients, atteints de la LMC, traités par ITK et ayant bénéficié du monitoring du transcrit BCR/Abl, pou savoir si il y a une relation entre la quantification du transcrit moléculaire BCR/Abl et la réponse thérapeutique

Première partie : Synthèse bibliographique

Chapitre I : Présentation de la Leucémie Myéloïde Chronique.

1. Historique

1840 : Les premières descriptions de cas de leucémie myéloïde chronique (LMC), par A. Donné tout d'abord puis J.H. Benett et R. Virchow. En étudiant des patients décédés, ils constatent un lien entre les signes cliniques, la splénomégalie et l'hépatomégalie, et le sang qu'ils qualifient de « suppurant » ou même de « sang blanc ». [4]

1846 : Le premier cas de diagnostic chez un patient vivant sera décrit par Fuller et le terme de « leucocythaemia » proposé en 1848.

En 1870, Neumann affirme que les cellules responsables de cette pathologie sont issues de la moelle osseuse. [5]

1951 : le concept de syndrome myéloprolifératif (SMP) a été développé pour la première fois par W. Dameshek.

En 1960, découverte du premier marqueur chromosomique corrélé à une pathologie néoplasique par Nowell et Hungerford appelé « chromosome Philadelphie » en référence au lieu de sa découverte**.** [6]

En 1973, J. Rowley découvre la translocation réciproque et équilibrée entre le bras long du chromosome 9 et le bras long du chromosome 22, la t (9 ; 22) (q34 ; q11). Cette translocation correspond au chromosome Philadelphie**.** [7]

1985 : identification du gène de fusion BCR-ABL1 et la protéine de fusion de p210 BCR-ABL1 (impliquée dans la physiopathologie de la LMC). [8]

En 1998, commercialisation d'un médicament anti tyrosine kinase [imatinib (Glivec)] qui va agir précisément au niveau de la protéine **bcr-abl1.**[9]

Nous rapportons les grandes étapes de l'évolution du traitement de la LMC :

2006 : Le dasatinib a obtenu l'AMM en deuxieme ligne pour les LMC en phase chronique.

2007 : Le nilotinib a obtenu l'AMM en deuxieme ligne dans les LMC en phase chroniques et accélérées (mais non blastiques).

2008 : l'OMS a donné une nouvelle classification des SMP avec une nouvelle appellation : les « néoplasmes myéloprolifératifs ».

2010 : Le dasatinib et le nilotinib ont reçu l'AMM en première ligne de traitement de la LMC en phase chronique, suite à la publication de deux essais de phase III multicentriques. [10]

2013 : La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché pour le bosutinib valide dans toute l'Union européenne. [11]

2. Epidémiologie de la LMC

La leucémie myéloïde chronique est une maladie rare, son incidence dans le monde varie en fonction des pays, la plus basse incidence est de 0.7 retrouvée en Suède et en Chine, la plus haute est de 1.7 retrouvée en Suisse et aux Etats Unis. [12]

En France, environ dix nouveaux cas de LMC par an ont été rapporté pour un million d'habitants, soit 600 nouveaux cas par an. [13]

Sa fréquence représente 2 à 5 % des leucémies de l'enfant et 7 à 15 % des leucémies de l'adulte. L'âge médian au diagnostic est de 50 ans. Chez l'adulte, elle concerne en moyenne les personnes de 30 ans à 60 ans avec un pic de fréquence entre 40 et 50 ans.

Cette maladie touche préférentiellement les hommes, avec un sex-ratio proche de 2: entre 1,4 et 2,2 hommes sont touchés pour une femme. On note une surmortalité supérieure pour les hommes durant les quatre premières années puis l'évolution devient similaire pour les deux sexes. [14]

Le taux de survie dans les pays développés est deux fois plus important que celui dans les pays en voie de développement. Cela peut être imputé au manque du traitement ou à la complexité d'accès aux soins dans ces pays.

En Algérie, d'après l'étude du Pr. Ahmed Nacer en 2010 [15]:

- L'incidence est en progression en Algérie, elle passe de 0,19 en 1994 à 0,40 en 2004 et à 0,44 en 2009
- L'incidence globale, si on considère la période 1994 -2009, est de 0.34 /100 000
- L'incidence spécifique à l'âge de plus de 14 ans en 2009 est de 0,69
- Une légère prédominance masculine est retrouvée avec un sexe ratio de 1,01
- L'âge moyen au diagnostic est de 43.5 ans avec un pic de fréquence entre 36 et 45 ans, ce qui fait de la LMC est une affection de l'adulte jeune.

L'absence de registre national rend cependant l'évaluation de son incidence approximative.

3. Les facteurs étiologiques :

Dans la grande majorité des cas, aucune étiologie n'est retrouvée.

Cependant, les personnes exposées au benzène d'une manière chronique et les patients traités par des agents chimiothérapeutiques ou des immunosuppresseurs, semblent présenter un risque de développer une LMC. [16]

L'exposition à des radiations ionisantes pourrait aussi jouer un rôle favorisant. Cette hypothèse, suggérée par l'augmentation de l'incidence de la LMC chez les survivants de la bombe atomique d'Hiroshima, est confortée in vitro par l'augmentation de la fréquence de détection du réarrangement BCR-Abl après irradiation de lignées cellulaires initialement BCR-ABL négatives. [17]

4. Physiopathologie de la LMC

La LMC est un cancer des cellules souches hématopoïétiques. La phase initiale chronique se manifeste par une production myéloïde excessive de la moelle osseuse et va concerner essentiellement la lignée granulocytaire. À ce stade, il n'y a pas de hiatus leucémique et de blastose périphérique importante.

La découverte du chromosome Philadelphie observable en cytogénétique a permis de démontrer pour la première fois qu'une anomalie chromosomique pouvait être associée à une maladie cancéreuse en l'occurrence leucémique. Le chromosome Philadelphie est l'expression du gène chimérique *BCR/Abl* codant pour une protéine oncogénique du même nom. Il s'agit d'une translocation acquise réciproque entre le chromosome 9 et le chromosome 22. La formulation de cette translocation est la suivante : t (9;22) (q34;q31). [18]

4. 1. Pathogénèse

L'objet de cette translocation aboutit au raccourcissement du bras long de l'un des deux chromosomes 22 dénommé en cytogénétique « chromosome Philadelphie ». La protéine de fusion issue de cette translocation conduira à la transformation leucémique **(Fig. 1).** La protéine BCR/Abl active différentes voies de signalisation cellulaire.

Les conséquences vont être multiples au niveau hématologique : augmentation de la prolifération cellulaire, altérations des propriétés d'adhésion cellulaire, inhibition de l'apoptose, dégradation des protéines de régulation, altération de la réparation de l'ADN.

La protéine BCR/ABL est dotée d'une forte activité enzymatique de type tyrosine kinase.
Le domaine SH1 porteur de cette activité est dépendant de l'énergie fournie par l'ATP.
Le contrôle de la phosphorylation est crucial pour l'homéostasie cellulaire. L'activité tyrosine kinase anormale va entraîner des conséquences désastreuses.

La protéine de fusion BCR/Abl existe sous deux conformations, inactives et actives.
Dans la conformation active, la boucle d'activation s'ouvre après fixation de l'ATP et forme un support pour le substrat qui peut être alors phosphorylé.
Cet aspect précis est le support des recherches pharmacologiques qui ont permis le développement des inhibiteurs spécifiques de l'activité tyrosine kinase.
Les effets de ces médicaments entant que compétiteurs de l'ATP bloquent le site de fixation de l'ATP, maintenant la protéine BCR/Abl dans une conformation inactive sans activité de phosphorylation **(Fig. 2).** [18]

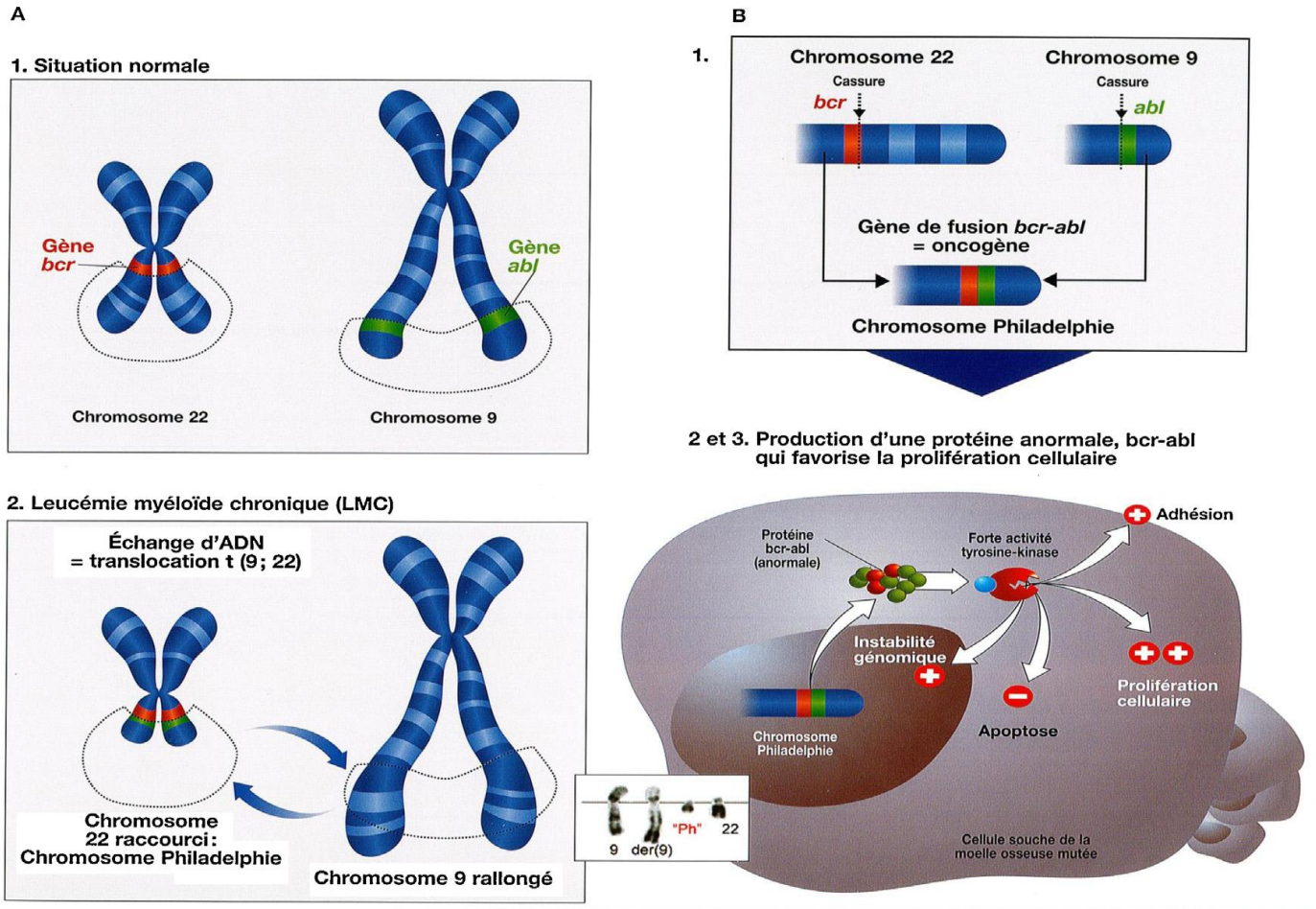


Figure 1. Pathogenèse de la leucémie myéloïde chronique. **a : la** LMC : un échange d'ADN entre deux chromosomes dans les cellules souches de la moelle osseuse ; **b** : apparition du gène de fusion anormal[18].

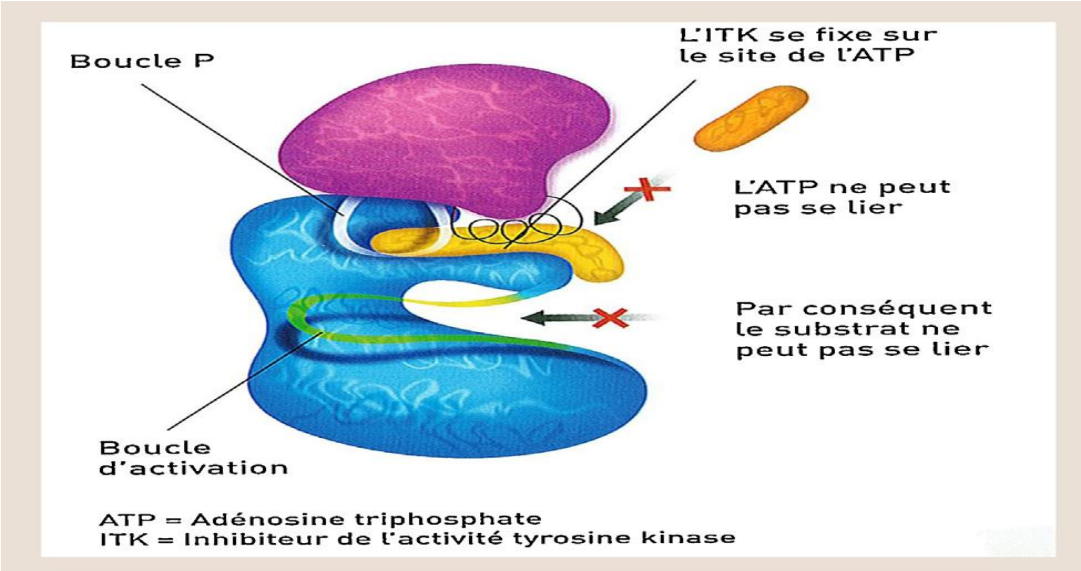


Figure 2. Mode d'action des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK).[18]

4. 2. Les gènes impliqués dans la translocation et leurs conséquences cellulaires

4. 2. 1. Gène *ABL* et sa protéine

L'oncogène Abelson (*c-ABL*) est localisé sur le chromosome 9 en position 9q34. [19] Il existe deux variants possibles pour le premier exon, 1a et 1b, et les ARN messagers produits mesurent respectivement 6 et 7 kb. Deux variétés de protéines d'environ 145 kDa sont synthétisées en fonction du premier exon, 1a ou 1b. [20] La protéine contenant l'exon 1b est « myristoylée » (c'est-à dire modifiée par un groupement lipide de type acide gras saturé sur un résidu glycine), ce qui entraîne sa localisation à la membrane plasmique. L'absence de ce résidu glycine dans la forme 1a (majoritaire) entraîne une localisation nucléaire prédominante. Dans le compartiment nucléaire, Abl joue un rôle de régulateur négatif du cycle cellulaire. Lors de la phase G0, Abl se lie à l'ADN et forme un complexe avec des protéines inhibitrices du cycle telles que pRb (protéine du rétinoblastome). Lors de la transition G1/S, la protéine pRb est phosphorylée et se dissocie d'Abl, ce qui permet son activation. Quand elle est localisée dans le cytoplasme, la protéine Abl joue un rôle dans la croissance et la prolifération cellulaire, participant à la transduction du signal initiée par certains récepteurs aux facteurs de croissance.

4. 2. 2. Gène *BCR* et sa protéine

Le gène *BCR*, positionné sur le bras long du chromosome 22, a été découvert en clonant la région appelée *major-breakpoint cluster region* (M-BCR). Il s'étend sur 135 kb, comprend 23 exons et 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 une protéine de 160 kDa, d'expression ubiquitaire. [21]

4 .2. 3. Gène BCR-ABL et protéine de fusion

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 cassure sont variables, appelée M-BCR (Major BCR).

Il existe d'autres variants de la translocation t (9;22), responsables, dans la majorité des cas, de phénotypes leucémiques différents. Il faut mentionner la fusion e1a2, issue d'une cassure dans la m-BCR (*minor* BCR), c'est-à-dire entre les exons 1 et 2 de *BCR*. Elle produit 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 retrouvé dans la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie. Un autre variant, qui comporte un gène *BCR* interrompu dans la l-BCR (*micro*-BCR), entre les exons 19 et 20, permet la synthèse d'une protéine chimérique de 230 kDa. Cette dernière forme moléculaire correspondrait à des hémopathies d'évolution lente, marquées par une hyperleucocytose modérée à polynucléaires neutrophiles, associées ou non à une thrombocytose . [22] (**Fig. 3).**

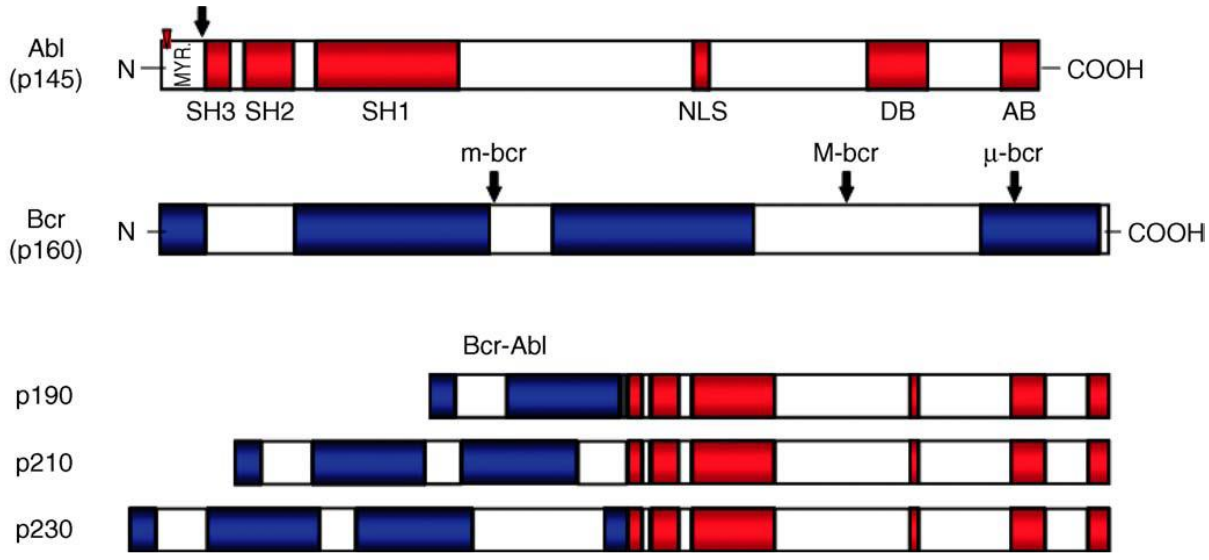


Figure 3. Variants protéiques Bcr-Abl en fonction des points de cassure. Les différents points de cassure dans le gène *BCR* conduisent à la synthèse de trois variants protéiques différents.[13]

La protéine tyrosine kinase Abl physiologique est autorégulée de manière physique, c'est-à dire par modification conformationnelle. Sa fusion à BCR modifie cette auto-inhibition et active en permanence la kinase.

4. 2. 4. Voies de signalisation intracellulaire conduisant à la leucémogenèse

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. (**Annexe I)**

- **Mécanismes d'action de la protéine de fusion :**

La protéine Bcr-Abl induit une phosphorylation d'un nombre très important de substrats, ce qui est responsable des propriétés de la cellule leucémique **(Annexe I).**
Cette phosphorylation excessive active différentes voies de signalisation cellulaire. Ainsi, les conséquences vont être multiples au niveau hématologique :

- Altération des propriétés d'adhésion des cellules tumorales immatures au stroma médullaire et à la matrice extracellulaire.
- Activation des signaux mitotiques par l'induction d'un signal prolifératif et anti apoptotique.
- Inhibition de l'apoptose.
- Dégradation des protéines par le protéasome. Parmi ces protéines, celles qui participent à la réparation de l'ADN, ce qui pourrait expliquer en partie l'instabilité génétique que présentent les cellules leucémiques BCR-Abl positives.
- Instabilité génomique ou génétique, et apparition d'une activité mutationnelle très intense. [18,23, 24 ,]

Une étude des voies intracellulaires responsables de l'auto renouvellement cellulaire a montré que les progéniteurs des patients en phase blastique pouvaient s'auto renouveler propriété qui concerne exclusivement la cellule souche. [25]

Chapitre II : Diagnostic positif de la LMC

1. Présentation clinique

L'histoire naturelle de la LMC comprend trois phases évolutives : *une première phase dite « chronique »*, pauci symptomatique, suivie d'une *deuxième phase*, caractérisée par une *accélération* de la maladie, et enfin une *troisième phase*, appelée « *transformation aiguë* », prenant l'aspect d'une leucémie aiguë secondaire, résistante ou réfractaire au traitement, conduisant au décès du patient.

1.1. Etude clinique de la maladie à la phase chronique :

1.1.1. Circonstances de découverte:

Le développement est lent et insidieux explique que la LMC est découverte fortuitement devant une splénomégalie ou des perturbations de l'hémogramme. [26]

De manière plus rare, la maladie peut être découverte à l'occasion d'une complication inaugurale telle que la thrombose veineuse, la crise de goutte, l'infarctus splénique, des troubles visuels, ou une insuffisance respiratoire par leuco stase. [27,28, 29]

1.1.2. Examen clinique :

De nombreux patients sont asymptomatiques ou peu symptomatiques à ce stade. Néanmoins, trois grands syndromes peuvent se rencontrer :

- Une altération de l'état général, liée à l'hyper métabolisme, associant une asthénie, un amaigrissement, et plus rarement, une fébricule et des sueurs.
- Un syndrome tumoral, largement caractérisé par une splénomégalie.
- Des signes de leucostase, avec en particulier un priapisme, sont aujourd'hui assez exceptionnels. [30]

Les principaux symptômes retrouvés sont : [30,31, 32]

Signes généraux :

- Asthénie : à 83 %
- Amaigrissement : à 61 %
- Fièvre : à 11 %

Les Signes en rapport avec la splénomégalie :

- Splénomégalie : 50% à 70 %
- Hépatomégalie : 48 %
- Douleurs abdominales : à 33 %

2. Diagnostic biologique :

2.1. Hémogramme

L'hémogramme est l'examen clé, car il permet, à lui seul, d'évoquer le diagnostic de la LMC.

Une hyperleucocytose, une anémie et une thrombocytose, sont les anomalies sanguines les plus souvent rencontrées.

- L'hyperleucocytose est franche, comprise entre 20.10^9 et 500.10^9 leucocytes/L. Elle est en moyenne de 120.10^9 leucocytes/L (N : 4-10 G/L ou $4\text{-}10.10^9$ leucocytes/L), majoritairement composée de polynucléaires neutrophiles (30% à 40%), une éosinophilie plus discrète (5% à 10%) et une basophilie plus marquée (3% à 10%).[`28]

La myélémie (c'est-à-dire le passage dans le sang de cellules myéloïdes à tous les stades de différenciation) est constante et harmonieuse, sans hiatus de différenciation, constituée de métamyélocytes, de myélocytes et quelques promyélocytes et plus rarement de myéloblastes. [30]

- L'anémie (normocytaire et normochrome) est peu courante et modérée.
- La thrombocytose est habituelle, et souvent supérieure à 500 000/mm3.

Parfois très élevée ; elle est rarement responsable d'incidents thrombotiques par thrombopathie associée. [30]

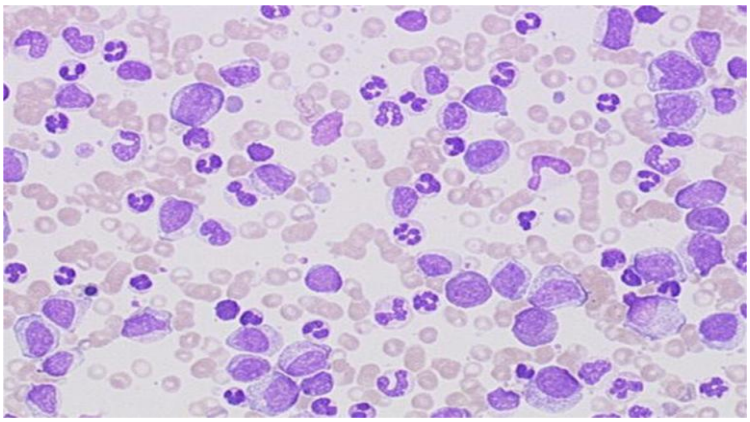


Figure 4. Frottis sanguin : LMC en phase chronique : Hyperleucocytose (100 Giga/l) : polynucléose neutrophile et myélémie**.** [26]

Néanmoins, les examens de diagnostic ne peuvent se limiter au bilan sanguin : un prélèvement médullaire est indispensable , d'une part, pour affirmer la phase chronique ou non de la LMC d'après les critères d'infiltration blastique médullaire et, d'autre part, pour réaliser des examens de cytogénétique.

2.2. Myélogramme :

Il affirme le syndrome myéloprolifératif en montrant une moelle extrêmement riche, faite essentiellement de cellules granuleuses qui sont des myélocytes, des métamyélocytes, et des polynucléaires, avec tous les stades de la maturation représentés (absence d'hiatus de maturation), et une blastose médullaire inférieure à 10 % en phase chronique.
On peut trouver comme dans le sang, une basophilie, voire, une éosinophilie. Les mégacaryocytes sont souvent en nombre augmenté et de petite taille. Les érythroblastes sont très diminués en pourcentage, de même que les lymphocytes.

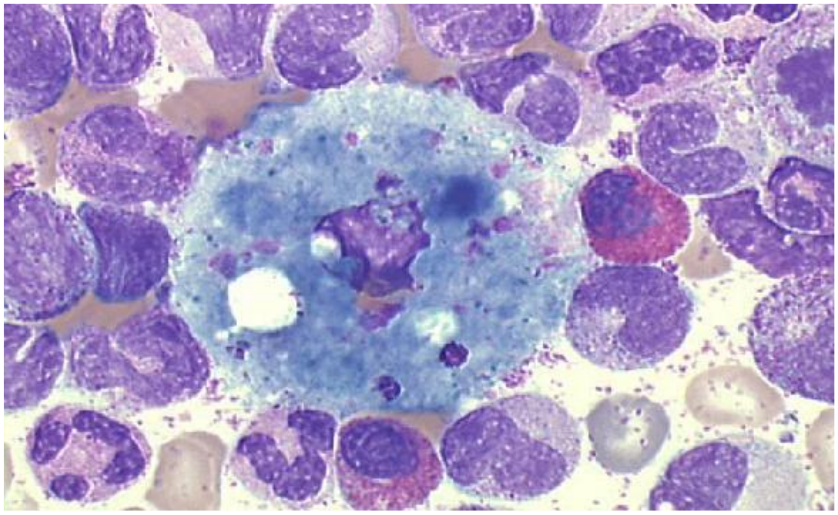


Figure 5. Myélogramme d'un patient atteint de LMC en phase chronique : Histiocyte bleu de mer. [26]

Parfois, on voit des cellules histiocytaires de surcharge résultant d'une accumulation de glycolipides provenant d'une excessive destruction leucocytaire. Inutile pour le diagnostic de la LMC, le myélogramme permet cependant de confirmer la phase de la maladie et de réaliser le caryotype initial. [26, 30,33]

2.3. Biopsie ostéomédullaire :

Inutile au diagnostic de la LMC. L'apparition d'une fibrose fait partie des signes d'accélération de la maladie. [30]

2.4. Les examens cytogénétiques :

2.4.1. La cytogénétique conventionnelle : le caryotype

C'est un examen indispensable au diagnostic de la LMC, il est réalisé sur un échantillon médullaire, ou sur un prélèvement du sang si la myélémie est importante. [34]

Le caryotype permet de mettre en évidence le chromosome **Ph dans 95 %** des cas, et de détecter les anomalies caryotypiques additionnelles au chromosome Ph qui peuvent être présentes au diagnostic, ou apparaître au cours de la progression de la maladie, et qui semblent avoir un impact sur l'évolution des patients et sur la qualité de la réponse au traitement. [35]

Il permet aussi d'évaluer la réponse cytogénétique par la détermination du pourcentage des cellules résiduelles Ph1+. [30 ,36]

Dans 5% des cas, le gène de fusion BCR-Abl résulte soit : d'une translocation variante complexe, impliquant un 3ème, voire plusieurs chromosomes, ou d'une insertion cryptique de matériel chromosomique, indétectable par les techniques de cytogénétique conventionnelle.

Dans ce cas, la LMC est dite ***Ph négative***, BCR-Abl positive, et seules les techniques ***d`Hybridation in Situ en Fluorescence (FISH) et de biologie moléculaire (RT-PCR)*** permettront la détection du gène hybride et du transcrit (ARN) BCR-ABL respectivement. [37]

2.4.2. La cytogénétique moléculaire : FISH

La FISH est un examen ciblé qui ne visualise pas tout le génome ; elle met en évidence le signal de fusion **BCR-Abl** sur les noyaux (FISH inter phasique) et sur les mitoses (FISH métaphasique) en particulier en cas de ***Ph1 négatif*** (Ph1 masqué). Elle révèle les anomalies cryptiques (insertions, micro délétions du bras long du dérivé 9).

Elle aurait une sensibilité supérieure au caryotype conventionnel dans le suivi de la réponse thérapeutique (meilleure définition de la réponse cytogénétique complète) et une meilleure corrélation avec la réponse moléculaire. Elle ne permet pas, en revanche, de mettre en évidence des anomalies cytogénétiques additionnelles. [30,37]

La FISH n'est pas recommandée de manière systématique pour diagnostiquer la LMC ou pour évaluer sa réponse cytogénétique au traitement, mais cet examen reste indispensable dans le cas de la LMC ***Ph-négative, BCR-Abl positive*** (5 % des cas) où le caryotype conventionnel ne permet pas de mettre en évidence le chromosome Ph. Elle peut parfois être un complément utile quand le nombre de cellules (sanguines ou médullaires) en métaphases obtenu est insuffisant, voire absent. [38,39]

2.4.3. Les examens de biologie moléculaire :

Le critère fondamental du diagnostic est la présence du gène de fusion *BCR-Abl* détecté par biologie moléculaire.

- **La *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) :**

Met en évidence le transcrit de fusion Bcr-Abl dans les cellules médullaires ou, plus facilement, à partir d'un prélèvement sanguin sur un simple tube à numération de type éthylène diamine tétra-acétique (EDTA), et même après 36 heures à température ambiante.

La RT-PCR est un examen qualitatif, permet de mettre en évidence l'ARN (acide ribonucléique) de fusion bcr-abl avec une extrême sensibilité. Cette technique montre que plus de 50 % des patients pour lesquels la cytogénétique était négative sont en fait bcr/abl+. [40]

- ***La Real-Time Quantitative PCR (RT-Q-PCR)* :**

Cet examen est réalisé à partir des cellules médullaires ou sanguines [41], il permet la détection et la quantification du transcrit de fusion BCR-Abl, et aussi la mise en évidence du sous-type moléculaire produit. Il constitue un bon moyen pour le diagnostic et le suivi de l'évolution de la LMC, ainsi, pour l'appréciation de la réponse moléculaire lors du traitement**]**. [13,18]

La RQ-PCR basée sur la détection de la fluorescence générée par amplification: la fluorescence est proportionnelle à la quantité du transcrit présent dans l'échantillon à analyser [42]

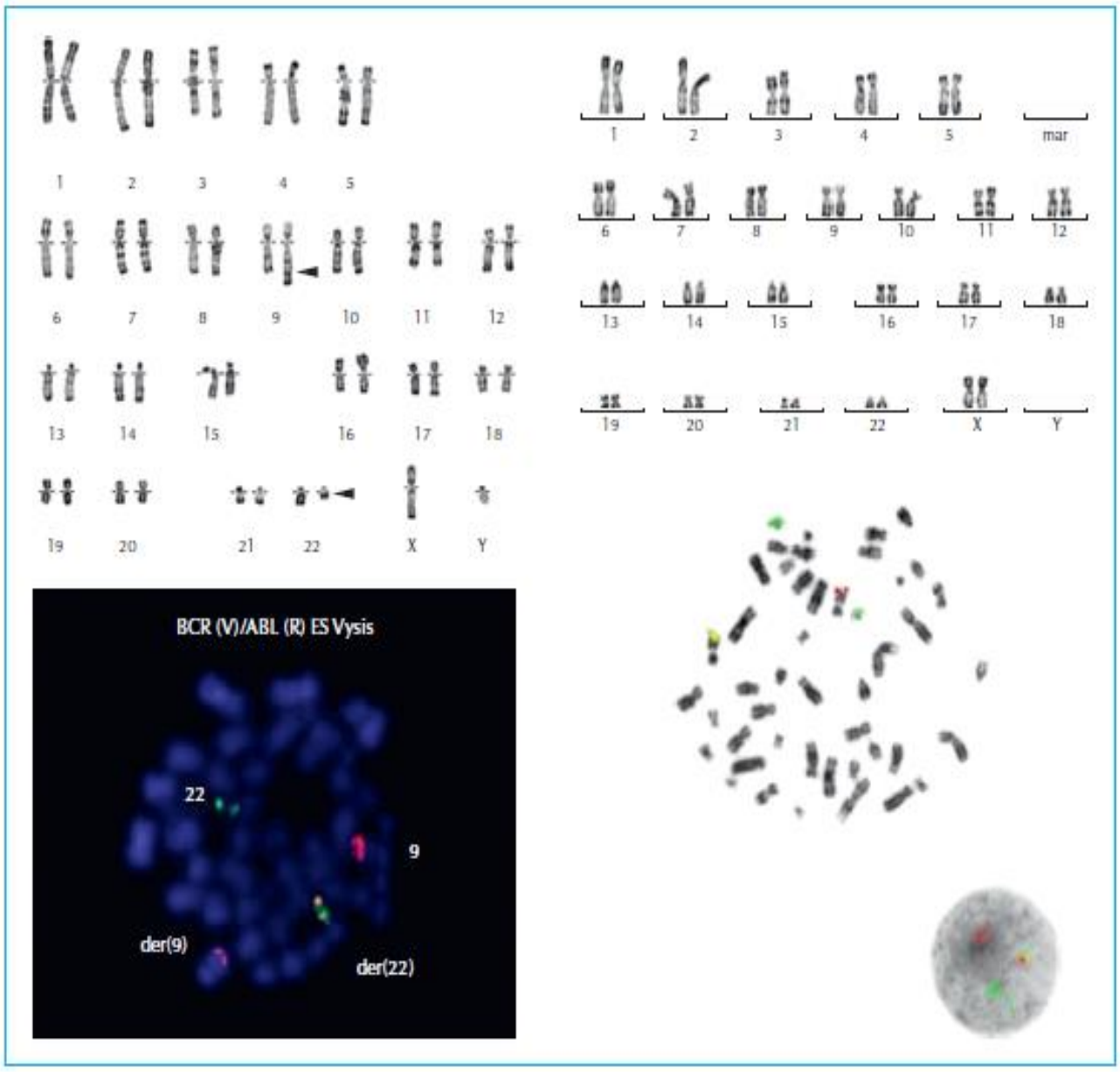


Figure 6. Caryotype et *fluorescent in situ hybridisation* (FISH) de deux patients atteints de (LMC). À gauche, on observe le classique chromosome de Philadelphie et la fusion est confirmée en FISH. À droite, le caryotype est normal, cependant, la FISH montre bien une fusion de *BCR* et *Abl* : il s'agit d'un chromosome de Philadelphie masqué par une translocation déséquilibrée.[43]

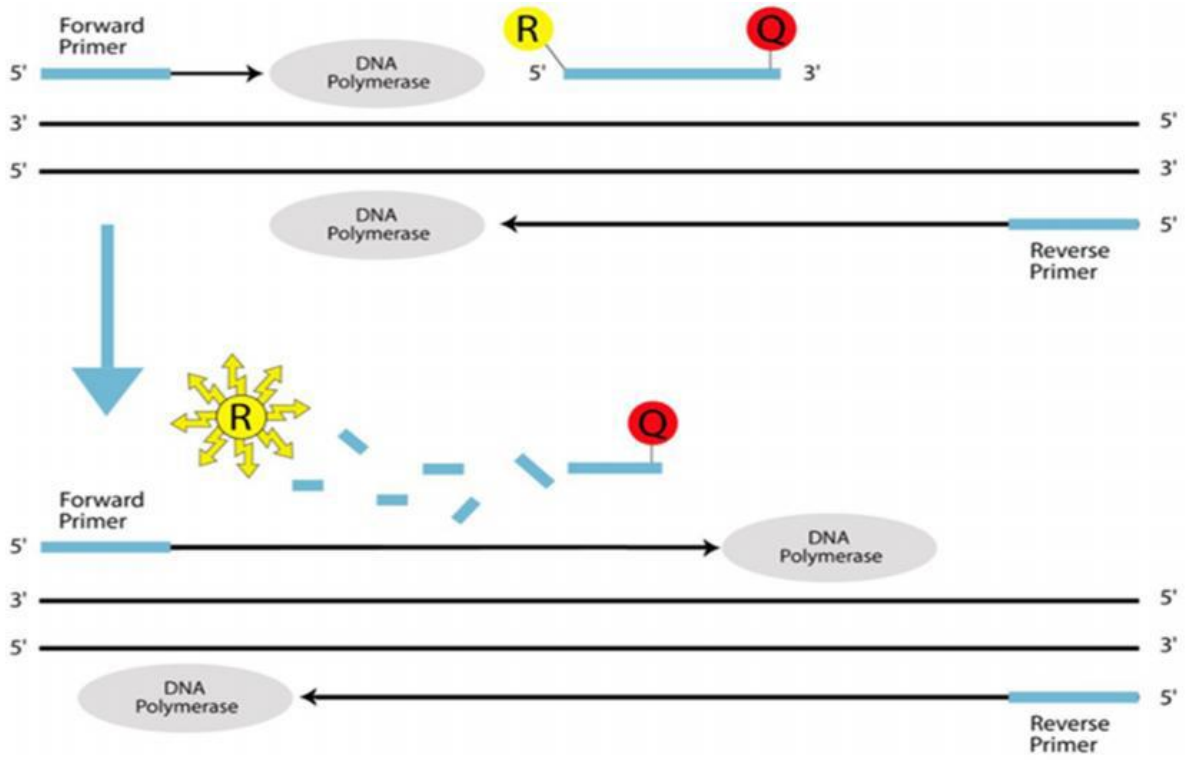


Figure 7. Amplification BCR-ABL : R = fluorochrome émetteur « reporter» ; Q = fluorochrome suppresseur « quencher »[43]

2.5. Autres examens biologiques:

· Hyperuricémie et hyperuraturie sont fréquentes.

· La vitaminémie B12 est élevée, corrélée à l'hyperleucocytose.

· Le lysozyme sérique et urinaire peut être élevé.

· L'exploration fonctionnelle des plaquettes montre une thrombopathie acquise.

· Les cultures des progéniteurs hématopoïétiques montrent une augmentation des précurseurs pluripotents et granulomonocytaires. On trouve également ces progéniteurs en nombre élevé dans le sang. [40]

3. Diagnostic différentiel :

3.1. La phase chronique:

Avant la mise en évidence de la translocation t(9;22) par analyse cytogénétique (caryotype) ou par la mise en évidence du transcrit de fusion BCR-Abl en biologie moléculaire, les diagnostics différentiels sont ceux d'une hyperleucocytose associée à une myélémie. [44]

- **Myélémies réactionnelles :**

Elles sont secondaires à une infection, souvent grave, à une corticothérapie ou à des métastases médullaires. Elles sont caractérisées par l'absence de blastes circulants, et, par le faible nombre de promyélocytes. Par contre, on n'observe jamais de chromosome Ph. [44]

- **Autres syndromes myéloprolifératifs** :

- Splénomégalie myéloïde ou myélofibrose primitive :

Elle se développe plus couramment chez des sujets âgés de plus de 60 ans, elle se caractérise par une hyperleucocytose avec myélémie, et surtout par une érythroblastose sanguine aboutissant à l'érythromyélémie très caractéristique. La moelle est le siège d'une fibrose plus ou moins importante, rendant difficile la réalisation du myélogramme. Le chromosome Philadelphie n'est jamais retrouvé à l'analyse cytogénétique. [33]

- Thrombocytémie essentielle :

Elle se caractérise par une thrombocytose importante avec hyperleucocytose modérée. C'est un diagnostic d'élimination, les autres syndromes myéloprolifératifs doivent être d'emblée éliminés par l'absence de chromosome Philadelphie. Pas de myélofibrose (splénomégalie myéloïde primitive) et pas d'augmentation de la masse sanguine (polyglobulie vraie). [43]

- La maladie de vaquez ou polyglobulie primitive :

Son diagnostic porte sur l'augmentation du volume globulaire total, la splénomégalie, l'hyperplasie myéloïde à prédominance érythroblastique. Le caryotype montre l'absence du chromosome Philadelphie. [43]

- leucémie myélomonocytaire chronique :

C'est probablement l'un des diagnostics différentiels les plus difficiles : il s'agit d'une entité frontalière entre le syndrome myéloprolifératif et le syndrome myélodysplasique.

Il existe une hyperleucocytose avec myélémie dont l'élément caractéristique est une monocytose (plus de 1000 éléments/mm3). Des signes cytologiques de myélodysplasie sont également présents. Le diagnostic de la LMC peut être exclu par l'absence de chromosome Philadelphie et surtout par l'absence de transcrit de fusion BCR-Abl en biologie moléculaire [44]

3.2. La phase aigue:

Les leucémies aiguës lymphoblastiques à chromosome Ph constituent un problème de diagnostic différentiel avec la LMC en phase de transformation aiguë de phénotype lymphoïde. Si la présence d'une splénomégalie et d'une myélémie associée à une basophilie oriente plutôt vers un diagnostic de la LMC accutisée, seul le caryotype réalisé lors de la rémission après chimiothérapie d'induction permettra de trancher, en montrant dans le cas d'une LMC accutisée la persistance du chromosome Ph dans toutes les métaphases analysées [44]

4. Les complications fréquemment observées :

4.1. La thrombocytose

Elle accompagne tout syndrome myéloprolifératif, et peut être la cause de thromboses veineuses et d'hémorragies, parfois révélatrices de la maladie.
La thrombopénie est possible, elle augmente le risque hémorragique.

4.2. La leucostase

Elle est due à l'hyperleucocytose, et peut provoquer une insuffisance respiratoire aiguë. Le fond d'œil peut montrer une rétinite leucémique.

4.3. L'hyper uricémie

C'est une conséquence de l'hyperleucocytose, elle peut se manifester par des crises de goutte, ou par des coliques néphrétiques.

Chapitre III : Les phases d'évolution de la LMC et scores pronostiques

1. Les phases d''évolution de la LMC

La leucémie myéloïde chronique évolue en trois phases : la phase chronique, la phase d'accélération, et la phase de transformation en leucémie aiguë.

1.1. La Phase chronique

Cette première phase est d'installation progressive ; elle dure en moyenne 4 à 5 ans. Les signes cliniques sont souvent insidieux et de nombreux patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic, suspecté devant un hémogramme réalisé systématiquement (40 % des cas). Cependant, trois grands syndromes peuvent se rencontrer :

• une altération de l'état général, liée à l'hyper métabolisme, associant asthénie, amaigrissement et plus rarement une fébricule et des sueurs ;

• un syndrome tumoral, largement caractérisé par une splénomégalie (50 %), parfois responsable d'une symptomatologie digestive ;

• des signes de leucostase, avec en particulier un priapisme, sont aujourd'hui assez exceptionnels.

1.2.Phase accélérée :

Elle correspond à la transition entre la phase chronique et la phase blastique. 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). L'organisation mondiale de la santé (OMS) a défini des critères cliniques et biologiques de l'accélération, qui précède de peu la phase blastique réfractaire à tout traitement (**Tableau I**). [45]

Tableau I : Critères clinicobiologiques d'accélération selon le registre international des greffes de moelle osseuse (IBMTR).

• Leucocytose difficile à contrôler avec un traitement conventionnel : hydroxyurée ou busulfan
• Doublement rapide du taux de leucocytes (5 j)
• Présence de plus de 10 % de blastes sanguins ou médullaires
• Présence de plus de 20 % de blastes + promyélocytes sanguins ou médullaires
• Présence de plus de 20 % de polynucléaires basophiles ou éosinophiles sanguins
• Anémie ou thrombopénie non due au traitement
• Thrombocytose persistante
• Anomalies cytogénétiques surajoutées
• Majoration brutale de la splénomégalie
• Développement d'une myélofibrose ou d'un chlorome
• Patient en phase chronique mais ayant présenté une crise blastique

Tableau II. Définition de la progression de la maladie selon l'OMS [46]

Caractéristiques	OMS
Blastes sanguins ou médullaires(%)	10-19
Basophilie sanguine (%)	≥20
Paquettes(*10^9/L)	<100(thrombopénie non liée au traitement) Ou > 1000 (thrombocytose persistante, non sensible au traitement)
Cytogénétique	Evolution clonale
Autre	Splénomégalie et nombre de leucocytes non sensibles au traitement

1.3.Phase d'acutisation ou crise blastique :

Elle survient avec un délai médian de 4 ans et se définit par la présence de plus de 20 % de blastes médullaires ou plus de 30 % de blastes et promyélocytes sanguins ou médullaires.
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 et douleurs osseuses.
Comme toute leucémie aiguë, elle est possiblement accompagnée d'un syndrome tumoral 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 est de phénotype lymphoblastique.

Tableau III: Critères du diagnostic de la phase blastique selon l'OMS [47]

Caractéristiques	OMS
Blastes sanguins ou médullaire	>20 %
Prolifération blastique	Extra-médulaire
Biopsie ostéomédulaire	Large foyers de blastes
Remarques	70 % LAM et 30 % LAL

2. Les scores pronostiques :

Le diagnostic positif se complète d'une évaluation des critères de gravité, intégrés dans des scores pronostiques calculés et validés sur des cohortes de patients.

Score de Sokal

Le plus connu d'entre eux, le score de Sokal, [48] a été établi sur une cohorte de patients traités par interféron en 1984. Il a par la suite été validé pour d'autres traitements.

Ses paramètres comportent l'âge du patient, la taille de la rate, le nombre de plaquettes et le nombre de blastes sanguins. Il définit trois niveaux de risque d'évolution vers la transformation : faible, intermédiaire et élevé.

Score de Hasford

En 1998, le score de Hasford [49] a été développé de manière à intégrer en supplément des précédents deux autres paramètres susceptibles d'après la littérature d'impacter le pronostic : il s'agit du pourcentage de basophiles et d'éosinophiles dans la formule sanguine. Les mêmes niveaux de risque sont définis.

Score EUTOS

Dans un souci de simplification, le score EUTOS a été publié en 2011 par *le groupe européen Leukemia Net* [50] : il dépend uniquement de la basophilie sanguine et de la taille de la rate à l'examen clinique.

La somme de ces deux paramètres affectés de coefficients définit la probabilité du patient de ne pas être en réponse cytogénétique complète (CCyR) à 18 mois de traitement.

Le patient est donc considéré comme ayant un risque élevé si son score EUTOS est supérieur à 87.

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

Un calcul logarithmique à partir de ces facteurs pronostics indépendants permet, pour chaque malade, d'avoir une valeur appelée indice. Voir en(**Tableau IV)** le détail des critères pronostiques des différents scores ainsi que les formules de calcul des indices.

Tableau IV. Critères pronostique des différents scores et les formules de calcules des indices

Hasford	Le risque	Sokal
≤ 780	Faible	< 0,8
> 780 - ≤ 1 480	Intermédiaire	0,8 -1,2
> 1 480	Elevé	> 1,2
Score de Sokal (≥ 45 ans) = EXP(0,011* (âge-43,4) + 0,0345*(rate-7,51) + 0,188*(plaquettes/700)**2-0,563) + 0,0887*(blastes-2,1)		
Score de Sokal (≤ 45 ans) = EXP(0,0255* (rate-8,14) + 0,0324*(blastes-2,22) + 0,1025*(plaquettes/700)**2-0,627)-0,0173* (hématocrite – 34,2)-0,2682*(sexe-1,40)		
Score de Hasford = (0,6666*âge + 0,042*rate + 0,0584*blastes + 0.0413*éosinophiles + 0,2039*basophiles + 1,0956* plaquettes)* 1 000		
; avec : age = 0 si < 50 années, ou = 1 autrement ; basophiles = 0 si < 3 % ou = 1 autrement plaquettes = 0 si < 1 500 × 10^9/L ou = 1 autrement		

Plaquettes = N × 10^9/L
Blastes = % blastes dans le sang
Sexe masculin = 1 ; sexe féminin = 2

Chapitre IV: Le traitement de la LMC

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

Cependant, les années 1980 ont vu émerger de nouveaux traitements, comme l'INF-a, permettant une amélioration de la survie globale des malades.

Les progrès thérapeutiques de la LMC ont été fulgurants au cours de la dernière décennie grâce à l'introduction de l'imatinib mésylate (IM) [51]. L'action spécifique, ciblée, de cet agent a nécessité une révision intégrale des principes de surveillance et de traitement de la maladie à toutes ses phases.

Dans cette section, nous indiquons les différents traitements de la LMC, ainsi que les niveaux des réponses obtenues.

1. Chimiothérapie conventionnelle :

1.1.Busulfan

Le busulfan est un agent alkylant utilisé à la dose de 0,1 mg/kg/j. Il a permis l'obtention de réponses hématologiques complètes dans 23 à 54 % des cas, mais de très rares réponses cytogénétiques majeures ont été rapportées (1 à 2,5 %) [52]. Cette thérapeutique est connue par sa toxicité hématologique retardée et durable prédominante sur les polynucléaires [53]. Le busulfan est abandonné après la découverte de l'hydroxyurée [54].

1.2. Hydroxyurée

L'Hydroxyurée (Hydrea) est le traitement le moins néfaste, qui aboutit a une rémission Hématologique dans environ 70% des cas. Cependant, la rémission cytogenetique est très rare L'hydroxyurée est prescrite à la posologie de 40 mg/kg/j, c'est un inhibiteur de la ribonucléotide réductase, il diminue la synthèse d'ADN. Elle permet l'obtention de rémissions hématologiques complètes dans 39 à 53 % des cas, avec des effets indésirables moins sévères que le busulfan. [53]

Aujourd'hui, l'hydroxyurée n'est utile qu'en cas d'hyperleucocytose symptomatique, ou de thrombocytose supérieure à 1000 Giga/l. Elle est aussi indiquée en cas d'espérance de vie limitée, ou d'intolérance aux autres thérapeutiques. [30]

2. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allogreffe conventionnelle ou à conditionnement atténué, reste toujours le seul traitement curatif démontré de la LMC [55]. Cependant, malgré les progrès qui ont permis de réduire la toxicité et la mortalité reliées à la greffe, elle s'accompagne toujours d'un taux de mortalité non négligeable qui limite ses indications. Il existe un consensus général pour éviter l'allogreffe en première ligne dans les phases chroniques naïves de tout traitement, sauf pour les patients jeunes de moins de 20 ans à score de risque à la greffe (score de Gratwohl) bas [56]. Par contre, en phase avancée, l'allogreffe conserve toute sa place en cas de non-réponse, ou d'échappement aux inhibiteurs de la tyrosine kinase ou en cas de mutation BCR-ABL T315I notamment. [57]

3. Interféron alpha :

C'est le traitement standard depuis 1980.

L'INF-α est une cytokine possédant une action antiproliférative sur les cellules normales et tumorales. L'INF ≪ interfère ≫ dans le système immunitaire mais son mécanisme d'action dans la LMC demeure largement inconnu. Elle permet d'obtenir des réponses hématologiques dans 50 à 80 % des cas [58] et aussi des réponses cytogénétiques dans 20 à 50 % des cas. [59]

4. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase :

Le bouleversement de la prise en charge et du pronostic des patients atteints de LMC viendra donc en 1998 avec l'avènement du premier inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), *le mésylate d'imatinib*, dont l'AMM en France date de 2001.

Les ITK sont des antagonistes compétitifs de l'ATP, plus ou moins spécifiques de la tyrosine kinase chimérique caractéristique de la LMC. Ils empêchent la phosphorylation de ses substrats et donc l'activation des mécanismes de survie et d'expansion cellulaires à la base du processus leucémique ***(figure 8)*.**

4.1. Inhibiteurs de la tyrosine kinase de première génération :

- **Imatinib Mesylate (STI571) ou GLivec®**

L'imatinib (Glivec®, Novartis), administré sous la forme de mésylate d'imatinib, est une 2-phénylaminopyrimidine élaborée par Brian Druker et ses collaborateurs du laboratoire Ciba-Geigy en Suisse au début des années 1990. [60]

D'abord nommé STI571 (*signal transduction inhibitor* 571), c'est un ITK ayant une affinité sélective pour la kinase *BCR-Abl*, ainsi que pour les deux variants du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes PDGF-R et pour le CD117 (récepteur membranaire codé par le gène *c-KIT*).

☞ **Mécanisme d'action :**

Il repose sur la neutralisation de l'activité tyrosine kinase de la protéine BCR/ABL par inhibition compétitive de l'ATP au niveau du site catalytique de celle-ci.

Il en résulte une inhibition de l'autophosphorylation, de la prolifération et l'induction de l'apoptose.

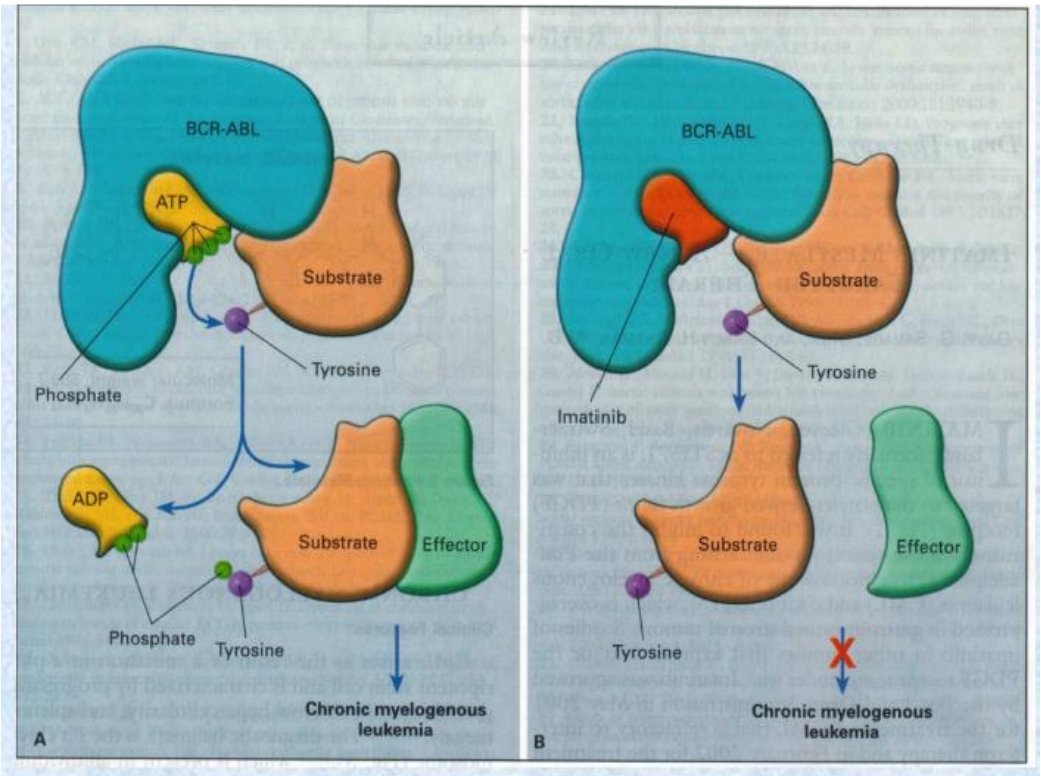


Figure 8 : mécanismes d'action de l'imatinib mésylate. [61] (Voir la protéine BCR-ABL et son activité tyrosine kinase)

-Coté Gauche : oncoprotéine BCR /Abl, avec le site de fixation de l'ATP : le substrat est phosphorylé sur un résidu tyrosine, ce qui lui permet d'activer d'autres molécules effectrices.

-Coté Droite : l'imatinib occupe le site de l'ATP ; inhibant l'action de l'ATP et donc la phosphorylation du substrat.

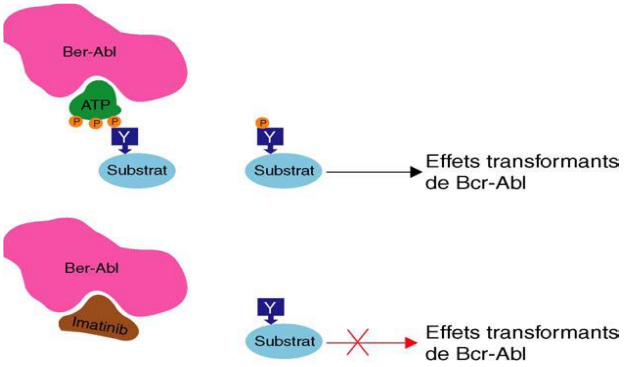


Figure 9 : Mécanisme d'action de l'imatinib. L'imatinib entre en compétition avec l'adénosine triphosphate (ATP) au niveau du domaine tyrosine kinase d'Abl. Le blocage du site catalytique conduit à une inhibition de la phosphorylation des substrats cibles.[61]

☞ **Pharmacocinétique :**

Sa biodisponibilité par voie orale est de 98 % et permet une absorption quasiment complète. La concentration maximale est obtenue en 2 à 4h. [62]
Sa distribution tissulaire est élevée, et son métabolisme hépatique est intense.

Son élimination et de son métabolite sont majoritairement biliaires, avec une grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle multifactorielle. [63]

☞ **Posologie :**

Elle varie en fonction du stade de la maladie :

— Phase chronique : 400 mg/j en une seule prise, dès la certitude du diagnostic.
— Phase d'accélération : 600 mg/j en une seule prise.
— Phase blastique : 600 mg/j en une seule prise. [64]

☞ **Mécanismes de résistance à l'imatinib :**

Plusieurs mécanismes de résistance ont été mis en évidence : modification de la biodisponibilité intracellulaire de l'imatinib, sur-expression du gène MDR (multidrug

resistance), amplification de BCR-Abl, mutations du domaine kinase d'Abl (>50 mutations différentes), mécanismes BCR-Abl indépendants. [40]

Les critères de résistance à l'imatinib sont définis par l'absence de réponse hématologique à 3 mois, l'absence de réponse cytogénétique à 12 mois ou la rechute moléculaire, c'est-à-dire l'augmentation du taux de transcrit BCR-Abl en biologie moléculaire de plus de 2 logs sur deux examens consécutifs effectués à 1 mois d'intervalle, ou un taux persistant supérieur à 10^{-2}.

Les mutations les plus fréquemment rencontrées sont localisees dans les zones fonctionnelles du domaine tyrosine kinase d'Abl, au sein de la protéine BCR-Abl (exons 4 a 9 d'*ABL1* correspondant aux acides amines 240 a 500). Les mutations touchant les acides amines 250, 253, 255 sont localisées au niveau de la boucle P (site de fixation du phosphate de l'ATP), les mutations T315I et F317L dans la zone charnière entre les lobes N et C-terminaux, les mutations en 351, 355 et 359 en amont du site catalytique et les substitutions H396P/R dans la boucle A ou boucled'activation [65]

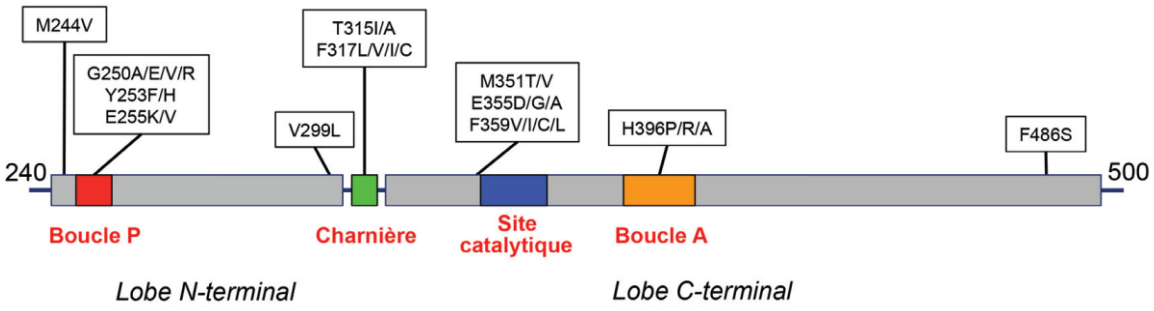


Figure 10 : les mutations de domaine kinase de BCR/Abl [65]

4.2. Inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération

Trois ITK 2 (bosutinib, dasatinib, nilotinib) ont été utilisés dans le traitement des LMC en phase chronique, intolérantes ou résistantes à l'imatinib depuis 2005 au sein d'essais thérapeutiques, puis en première ligne thérapeutique depuis 2008.

- **Le dasatinib (Sprycel®, Bristol-Myers-Squibb)**

Est un ITK 325 fois plus puissant *in vitro* que l'imatinib sur la protéine BCR-Abl non mutée. Il a également une action d'inhibition des kinases de la famille Src. L'étude CA-180- 034

[23][66] a permis de démontrer l'intérêt de son utilisation en seconde ligne, puis l'étude Dasatinib *versus* Imatinib Study in Treatment-Naive CML Patients (DASISION) en 2010 [24][67] a fondé son utilisation en première ligne de traitement, montrant un meilleur taux de rémission cytogénétique complète (77%*versus* 66 % ; p = 0,007) à 12 mois chez les patients recevant 100 mg de dasatinib une fois par jour par rapport à ceux recevant 400 mg une fois par jour d'imatinib indiqué dans le traitement de la LMC en phase chronique, accélérée ou blastique, en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib. [68,69]

- **Le nilotinib (Tasigna®, Novartis)**

Est un analogue structural de l'imatinib, mais son affinité au site de liaison de l'ATP de la protéine BCR-Abl est 50 fois plus grande que celle de l'imatinib *in vitro*, permettant *in vivo* la mise en rémission hématologique et cytologique de patients en échec après un traitement par l'imatinib. Ses caractéristiques et sa structure chimique lui permettent de contourner les mutations de site Abl-kinase à l'exception de la mutation T315I. [70]

À la différence de l'imatinib et du dasatinib, sa pharmacocinétique nécessite une administration biquotidienne. Son utilisation en première ligne se base sur l'essai Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials – Newly Diagnosed Patients (ENESTnd), en 2010, qui montre à 12 mois un taux de réponse moléculaire majeure (MMR) de 44%contre 22% pour l'imatinib (p<0,001). [71]

- **Bosutinib : BOSULIF®**

Une « autorisation conditionnelle » a été délivrée le 27 mars 2013 pour Bosulif qui a montré une capacité de bloquer l'action des kinases de la famille SRC et l'oncoprotéine Bcr-abl. Bosutinib est indiqué pour le traitement de la LMC dans ses trois phases, lorsque l'imatinib et les autres inhibiteurs de la tyrosine kinase de deuxième génération ne sont pas considérés comme des traitements appropriés.

❖ Recommandations de prise en charge de thérapeutique de la LMC

En pratique **(Annexe II)**, si une LMC en phase chronique est diagnostiquée chez un patient, un traitement par ITK doit être initié. De l'hydroxyurée peut être utilisée à visée de cytoréduction en l'attente du diagnostic formel si la leucocytose dépasse 80 G/L.

Le choix de l'ITK est sujet à discussion. Les études ont montré que le dasatinib [67] et le nilotinib , [71] mais aussi de manière moins univoque les doses élevées d'imatinib [72]ou l'association à l'interféron [73], apportaient de meilleurs taux de réponse cytologique, cytogénétique et moléculaire que l'imatinib à la dose de 400 mg/j.

La comparaison par méta-analyse du dasatinib et du nilotinib montre leur équivalence en termes de CCyR (réponse cytogénétique complète) et de MMR (réponse moléculaire majeure) [74]. Cependant, l'idée de préserver un traitement de seconde ligne en cas d'échec du premier, c'est-à-dire de recourir d'abord à l'imatinib à la dose classique pour se garder la possibilité d'un traitement par inhibiteur de deuxième génération en cas d'absence de réponse, trouve des défenseurs tant pour des questions d'économie que d'optimisation du traitement.

L'étude qui permettrait de trancher cette question reste à entreprendre.

❖ Etude des critères de réponse au traitement et modalités de surveillance (Annexe III)

Trois niveaux de contrôle de la maladie peuvent être définis dans la LMC :

- ✓ ***Réponse hématologique :***

La CHR (***réponse hématologique complète)*** est définie comme l'obtention d'une normalisation de la numération et de la formule sanguine, (voir taux des plaquettes, des leucocytes, des basophiles et de la myélémie) et la taille de la rate.

Elle doit être obtenue en 03 mois de traitement pour qualifier d'une réponse optimale. La surveillance de l'hémogramme se fait par 02 semaines jusqu'à CHR puis tous les 03 mois.

- ✓ **La réponse cytogénétique :**

Est évaluée sur l'analyse d'au moins 20 métaphases médullaires.

Elle est dite :

- Minimale pour la persistance de 66 à 95 % de métaphases médullaires comportant le chromosome de Philadelphie,
- Mineure pour la persistance de 36 à 65 % de métaphases positives,
- Partielle pour la persistance de 1 à 35 % de métaphases positives et complètes (CCyR : réponse cytogénétique complète) en l'absence de chromosome de Philadelphie sur toutes les métaphases observées.

Dans le cadre d'une réponse optimale, le patient sous traitement doit présenter une réponse cytogénétique au moins minimale à 03 mois, partielle à 06 mois et complète à 12 mois.

- Si la réponse est seulement mineure à six mois, il s'agit d'une **alerte.**
- Les autres cas et la perte de la CCyR sont des **échecs** du traitement qui doivent motiver une nouvelle ligne thérapeutique.

✓ **Réponse moléculaire :**

Parmi les patients ayant atteint la CCyR, deux groupes se distinguent encore sur le plan pronostique, selon que le transcrit de fusion *BCR-ABL* reste ou non détectable : la MMR a donc été définie comme un rapport d'expression de *BCR-Abl et d'un gène de contrôle inférieur ou égal à 0,1 %* . [75]

La MMR (***réponse moléculaire majeur***) doit être atteinte en 18 mois de traitement dans le cadre d'une réponse optimale.
Cependant, les patients n'obtenant pas de MMR ne sont pas considérés en échec du traitement : il s'agit d'une alerte nécessitant un suivi rapproché.

La perte de la MMR est en revanche considérée comme un échec du traitement. Une réponse moléculaire dite complète (CMR) a été définie comme l'indétectabilité de *BCR-Abl* en RT-PCR.
Les recommandations de l'European Leukemia Network (ELN) guident le clinicien confronté à des alertes ou à des échecs . [76,77]

En cas d'échec du traitement, un changement d'ITK doit être immédiatement réalisé et une allogreffe peut être proposée en fonction des patients.

Tableau V: Définition des réponses initiales au traitement par ***l'imatinib*** d'après l'ELN 2013. [35]

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

- **NA** : Non applicable
- **RHC** : réponse hématologique complète
- **RCy** : réponse cytogénétique.
- **RcyC** : réponse cytogénétique complète.
- **RMM** : réponse moléculaire majeure
- **ACA /Ph+** : anomalie cytogénétique additionnelle dont les cellules Ph+
- **ACA /Ph-** : anomalie cytogénétique additionnelle dont les cellules Ph-

Deuxième partie : La pratique.

Rappel des objectifs de notre étude :

Objectif principal :

Étudier l'évolution de la LMC par la quantification du transcrit moléculaire BCR/Abl durant la phase thérapeutique.

Objectifs secondaires :

- Décrire les caractéristiques socio démographiques des patients.
- Etude de la cinétique du ratio BCR/Abl au cours du traitement.
- Etudier la réponse thérapeutique aux inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) chez ces patients.

I. Patients et méthodes

1. Description de l'étude

1.1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective sur 30 cas qui ont consulté au niveau du service d'hématologie du CHU de Tizi-Ouzou sur une période allant de mars 2010 à février 2018.

1.2. Population de l'étude

Notre étude s'est portée sur des patients atteints de LMC chez qui la quantification du transcrit moléculaire BCR/Abl a été effectuée avant et après le traitement.

1.3. Lieu d'étude

Cette étude a été réalisée au niveau du Service d'Hématologie du CHU Nedir Mohamed de la wilaya de Tizi-Ouzou particulièrement à l'unité de consultation.

1.4. Période d'étude

Cette étude s'est étalée sur une période de 07 mois; de Novembre 2017 à Mai 2018

2. Méthodologie

2.1. Recueil d'informations

Les données de notre étude ont été recueillies à partir des dossiers des patients du Service d'Hématologie sur la base d'une fiche d'enquête pré établie par nous même (ANNEXE IV), comportant les informations concernant l'état civil du patient (l'âge, le sexe), les données cliniques et para-cliniques (Une formule de numération sanguine, Frottis sanguin, un bilan hépatique, rénal et la biologie moléculaire servant à la quantification du transcrit moléculaire BCR/Abl par RT-PCR (ANNEXE IV)

2.2. Phase de réalisation

Durant notre étude nous nous sommes déplacées sur les lieux ou se déroule la consultation d'hématologie et où les archives sont classés sis au CHU de Tizi-Ouzou ; La collecte des données s'est faite chaque mardi.

Un tri des dossiers a été effectué, et nous avons sélectionné les malades atteints de LMC et chez qui la quantification du ratio BCR/Abl à été effectuée avant et après traitement.
La collecte des données s'est faite à partir des dossiers et rapportée sur les fiches d'enquête.

Au cours de l'étude nous avons subdivisé notre population en 3 groupes d'individus selon leur tolérance aux ITKs.

- **1er groupe** : patients ayant progressé en prenant de l'imatinib 400mg.
- **2ème groupe** : patients ayant progressé après avoir eu un échec à l'imatinib 400mg avec augmentation de la dose à 600mg.
- **3ème groupe** : patients ayant échoué à l'imatinib 400 et 600mg avec utilisation d'un ITK de 2ème génération.

2.3. Technique de quantification du transcrit moléculaire BCR/Abl :

L'appareil qui a été utilisée est le **GeneXpert** dont le principe de la quantification est celui de la RT-Q-PCR ;

☞ **Principe :**

Tout d'abord, la **«**Polymerase Chain Reaction» ou PCR est une technique de réplication ciblée in vitro. Elle permet d'obtenir, à partir d'un échantillon complexe et peu abondant, d'importantes quantités d'un fragment d'Acide nucléique spécifique et de longueur définie**.**

☞ **Technique** :

Dans un tube, on met l'acide nucléique (ARN transformé ou ADN), l'enzyme thermorésistante avec son tampon et le chlorure de magnésium, les bases ATGC, des amorces spécifique de la région à amplifier. On introduit le tube dans un thermocycleur et on fait 35 cycles. Chaque cycle est composé de 3 étapes : Dénaturation, Hybridation, Élongation

Pour le suivi moléculaire, nous utilisons la PCR quantitative ou PCR temps réel ou RQ PCR. Dans la RQ-PCR on à deux amorces qui se fixent sur la séquence complémentaire et entre les deux on ajoute une sonde marqué par deux fluorophores : un qui est dit 5' reporter et l'autre 3' quencher**. (Annexe V)**

Dans le cas ou nous avons la présence du transcrit BCR- ABL on fait toujours les trois étapes de PCR (dénaturation, hybridation et élongation).

En premier lieu ; lors de l'élongation la polymérase va se fixer au primer et commence à avancer le long du brin, la sonde est intact et on a une intensité de fluorescence du quencher qui est plus importante que le reporter.
En deuxième lieu : grâce à son activité exonucléasique, elle dégrade la sonde.

Lorsque la sonde est découpée, il n'y a plus de contrainte sur le reporter et la fluorescence du reporter augmente et donc le rapport de fluorescence est en faveur du reporter.
C'est cette augmentation de la fluorescence qui est détecté et qui va nous permettre de visualiser l'amplification. **(Annexe V)**

En fonction du rapport de fluorescence Reporter-Quencher, nous obtenons une représentation graphique de l'intensité de fluorescence en fonction des Cycle de PCR.

- **Obtention des résultats de quantification :**

Le logiciel va déterminer un seuil (modifiable) en fonction de la fluorescence de base, ce seuil va permettre de définir des Ct. Les Ct sont les cycles de PCR à partir duquel on considère que la PCR est positive.

Si on place une gamme de transcrit, cela permet de tracer une courbe de calibration avec les Concentrations en fonction de la quantité et donc de déterminer la quantité de transcrit (ARN messager) présent dans le prélèvement.

2.4. Analyse statistique

2.4.1. Définition des variables

Nous avons étudiés les variables suivantes :

- ✓ **Variables qualitatives :**

- ***Sexe*** : Masculin et Féminin
- ***Motifs de consultation*** : découverte fortuite, hyperleucocytose, asthénie, douleurs osseuses, splénomégalie, amaigrissements, anémie, flou visuel.
- ***Les antécédents personnels*** : diabètes, HTA…
- ***Les signes cliniques*** : splénomégalie, asthénie, douleurs osseuses, anémie, amaigrissement.

- ✓ **Variables quantitatives :**

- ***Age***
- ***Taux des globules blancs*** : avec trois modalités :
  - Inferieure à 4000 éléments/mm^3
  - Compris entre 4000 et 10000 éléments/ mm^3
  - Supérieure à 10000 éléments/ mm^3.

- **Taux d'hémoglobine :**
  - Inférieur à 8 g/dl.
  - Compris entre 8 et 10 g/dl.
  - Compris entre 10 et 12 g/dl.
  - Supérieur à 12 g/dl.

- **Taux de plaquettes :**
  - Inferieure à 120000 éléments/mm^3.
  - Compris entre 120000 et 500000 éléments/ mm^3.
  - Supérieure à 500000 éléments/ mm^3.

- **Taux du transcrit moléculaire BCR/Abl :**

  - LMC : si le ratio BCR/Abl est supérieure à 10 % au diagnostique.

- Réponse moléculaire précoce : si diminution du ratio BCR/Abl jusqu'à un taux inferieure à 10 %.
- Réponse moléculaire complète : si diminution du ratio BCR/Abl jusqu'à un taux inferieure à 1 %.
- Réponse moléculaire majeure : si diminution du ratio BCR/Abl jusqu'à un taux inferieure à 0,1 %.
- Réponse moléculaire profonde : si diminution du ratio BCR/Abl jusqu'à un taux inferieure à 0,0032 %.

2.4.2. La saisie des données et les outils statistiques utilisés

La saisie des données à été effectuées sur le logiciel International Business Machine Statistical Package for Social Statistics version 20 « IBM SPSS Statistics 20 » et le Microsoft Excel 2016.

Nous avons effectué une analyse descriptive des caractéristiques épidémiologiques, biologiques, de certaines données cliniques et thérapeutiques des patients :

- Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les moyennes avec l'écarts-type, et le pourcentage pour les variables qualitatives.
- Nous avons utilisé les tests paramétriques classiques : **test de Wilcoxon** pour la comparaison de deux moyennes d'une série appariée, le **test de Friedman** pour comparer plusieurs moyennes d'une série appariée.
- Le seuil de signification a été fixé à une probabilité **$p \leq 5\%$ couvrant un intervalle de confiance IC =95%.**

Résultats

1. Description des caractéristiques sociodémographiques

1.1. Répartition selon l'âge

L'âge moyen des patients atteints de LMC a été de 43,10 +/- 14,12 ans avec un minimum de 21 ans et un maximum de 73 ans.

1.2. Répartition selon les tranches d'âge

La survenue était plus élevée chez les sujets âgés de 30 à 50 ans avec une fréquence de 53,4% (Tableau VI) (Figure.11)

Tableau VI. répartition des patients selon les tranches d'âge

Classe d'âge (ans)	Effectifs	Pourcentages	Pourcentages cumulés
[20-30[	6	20	20
[30-40[	8	26,7	46,7
[40-50[	8	26,7	73,4
[50-60[	4	13,3	86,7
[60-70[	3	10	96,7
[70-80[	1	3,3	100
Total	30	100	

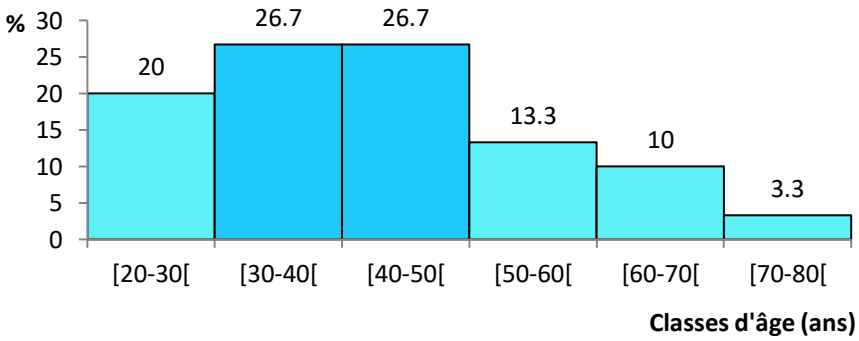


Figure 11. Répartition des patients atteints de LMC selon les classes d'âge

1.3.Répartition selon le sexe

Dans notre série le sexe masculin a représenté la proportion la plus élevée qui a été de 56,7% .Avec un sexe ration de 1,3. (Tableau VII) (Figure 12)

Tableau VII. Répartition des patients selon le sexe.

Sexe	Effectifs	Pourcentage
Masculin	17	56,7
Féminin	13	43,3
Total	30	100

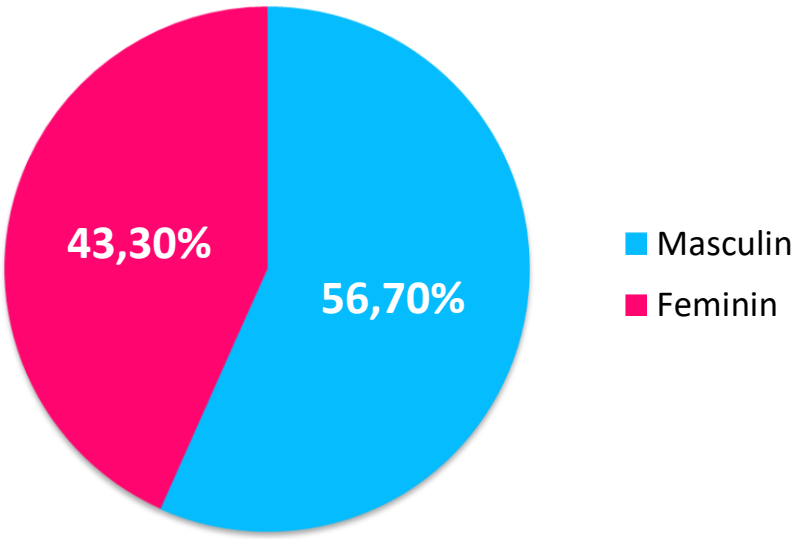


Figure 12. Répartition des patients selon le sexe.

1.4. Répartition selon l'âge et le sexe :

-L'âge moyen des patients de sexe masculin a été de 43,43 +/- 13,24 ans avec un minimum de 28 ans et un maximum de 70 ans.

-L'âge moyen des patients de sexe féminin a été de 42,69 +/- 15,75 ans avec un minimum de 21 ans et un maximum de 73 ans

2. Description des paramètres cliniques et biologiques.

2.1. Répartition selon les circonstances de découverte:

Dans notre série, 27 cas soit (90%) des patients atteints d'une LMC ont eu l'hyperleucocytose comme signe d'appel et 43,3% ont été découverts fortuitement. (Tableau VIII) (Figure 13)

Tableau VIII. Répartition des patients selon les circonstances de découverte.

Motifs de consultation	Effectifs	Pourcentages
Hyperleucocytose	27	90
Fortuite	13	43,3
Asthénie	10	33,3
Douleurs osseuses	5	16,7
Splénomégalie	4	13,3
Amaigrissement	2	6,7
Flou visuel	2	6,7
Anémie	1	3,3

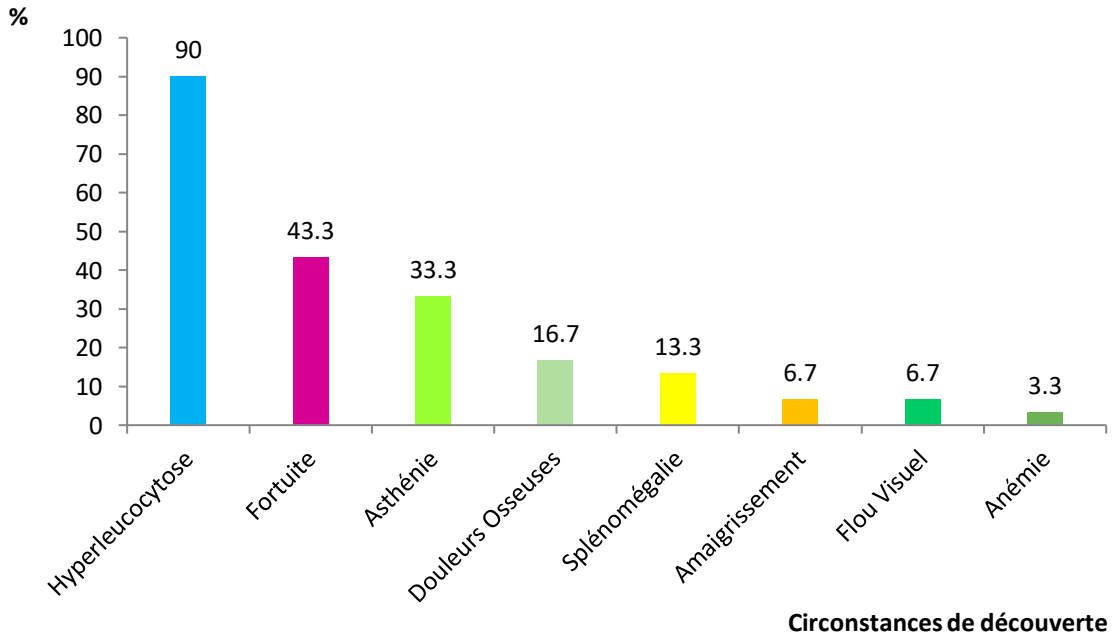


Figure 13. Répartition des patients selon le motif de consultation.

2.2. Répartition des patients selon la présence ou l'absence des antécédents personnels :

Dans 63,3% des cas aucun antécédent personnel n'a été rencontré, par contre 36,7 % des patients ont présenté : HTA, diabète, cardiopathies, interventions chirurgicales… (Tableau IX) (Figure 14)

Tableau IX. Répartition des patients selon la présence ou l'absence des antécédents personnels.

Antécédents personnels	Effectifs	Pourcentages
Présent	11	36,7
Absent	19	63,3
Total	30	100

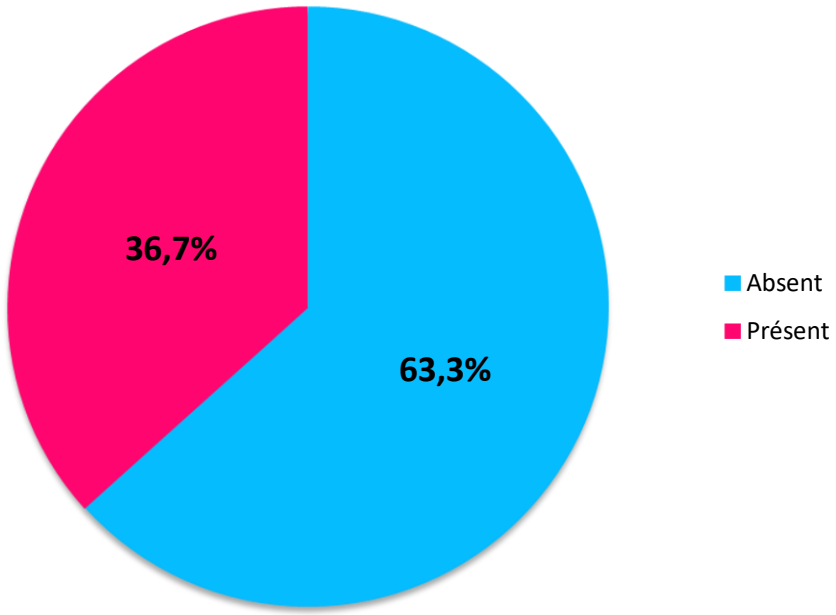


Figure 14. Répartition des patients selon la présence ou l'absence des antécédents personnels.

2.3. Profil clinique:

Dans notre série, 66,6% des patients ont eu la splénomégalie comme signe clinique d'appel, 23,30% ont présenté une asthénie, les autres signes cliniques tels que : les douleurs osseuses, l'anémie et l'amaigrissement, ont été à des proportions moindre. (Tableau X) (Figure 15).

Tableau X. Répartition des patients selon les signes cliniques.

Signe clinique	Effectifs	Pourcentages
Splénomégalie	20	66,6
Asthénie	7	23,3
Douleurs Osseuses	3	10
Anémie	3	10
Amaigrissement	2	6,7

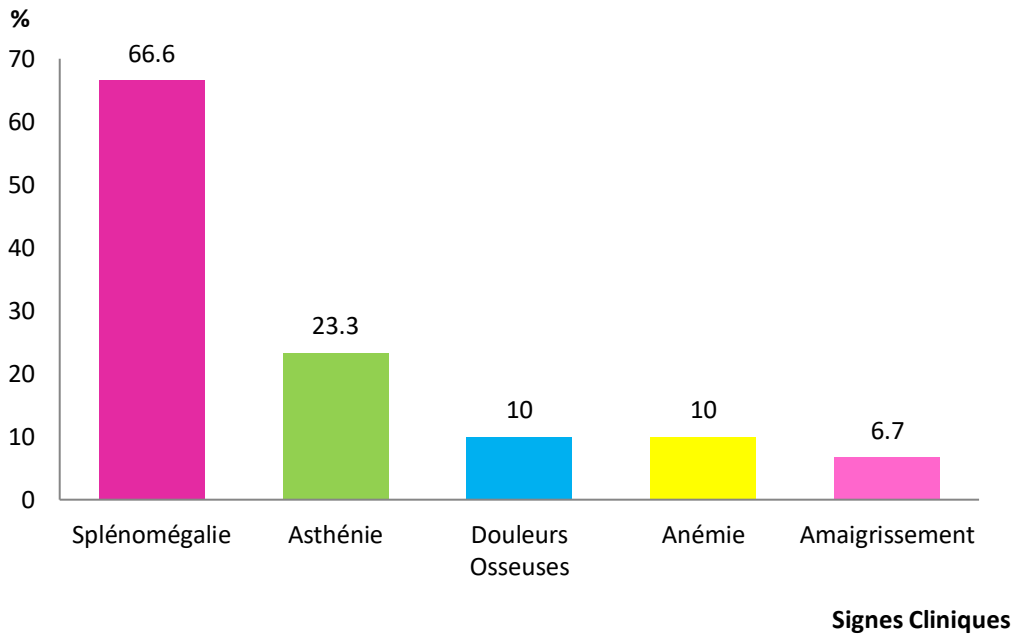


Figure 15. Répartition des patients selon les signes cliniques

2.4. Profil biologique :

2.4.1. Hémogramme :

2.4.1.1. Les Globules Blancs :

Dans notre étude, 100% des patients ont présenté une hyperleucocytose.

La moyenne des leucocytes a été de 236349,67± 313166,02 éléts/mm^3 (236,34± 313,16 Giga/L) avec un minimum de 25000 éléts/mm^3 et un maximum de 1723000 éléts/mm^3

2.4.1.2. L'hémoglobine :

Au total 36 ,7% ont présenté une anémie modérée, 26,7% ont eu une anémie légère, 26,6 % sont normaux et 10% ont eu une anémie sévère (Tableau XI) (Figure 16).

Tableau XI. Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine lors du diagnostic.

Hémoglobine en g/dl	Effectifs	Pourcentages	Pourcentages cumulés
[6-8[	3	10	10
[8-10[	11	36,7	46,7
[10-12[	8	26,7	73,4
[12-16[	8	26,6	100
Total	30	100	

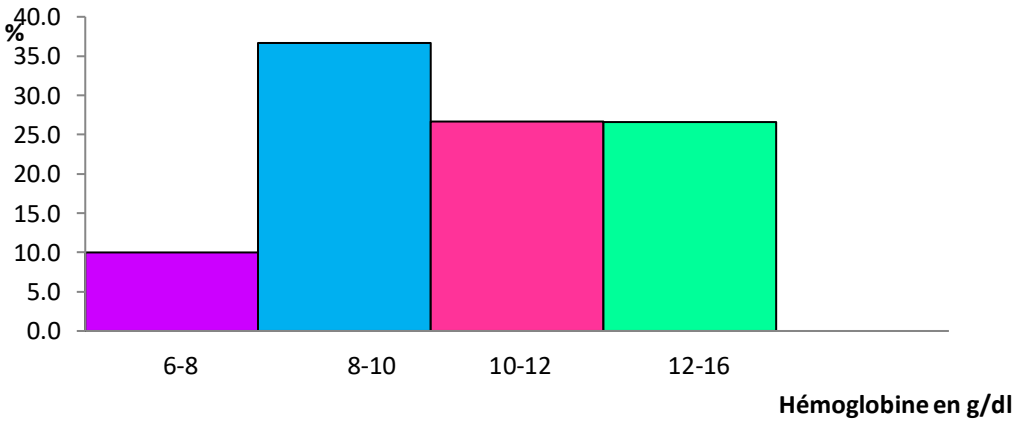


Figure16. Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine lors du diagnostic.

2.4.1.3. Les plaquettes :

Dans notre population ; 66 ,7% des patients ont eu un taux de plaquettes normales, 20% ont présenté une thrombocytose et 13,3% ont présenté une thrombopénie

(Tableau XII) (Figure 17).

Tableau XII. Répartition des patients selon le taux des plaquettes en phase diagnostic

Plaquettes (éléts/mm ^{3})	Effectifs	Pourcentages	Pourcentages Cumulés
<120000	4	13,3	13,3
[120000-500000]	20	66,7	80
>500000	6	20	100
Total	30	100	

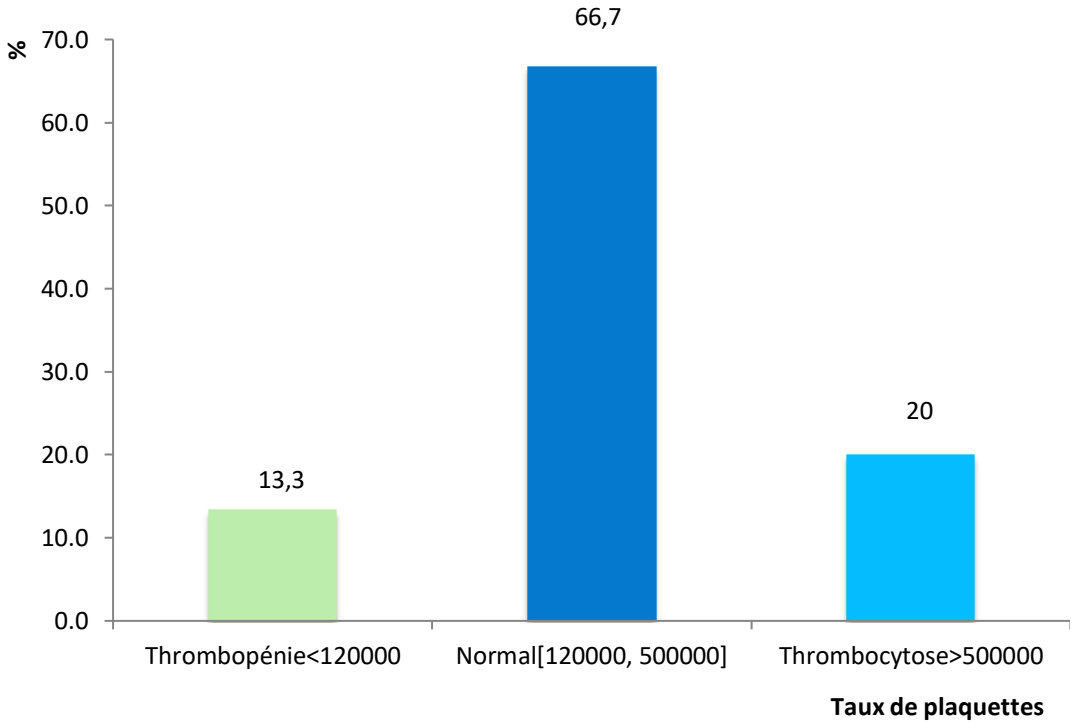


Figure 17. Répartition des patients selon le taux des plaquettes en phase diagnostic.

2.4.2. L'équilibre au frottis sanguin:

Tous les patients ont eu un taux de polynucléaires (PNN, PNE, PNB) élevés.

2.4.3. La biologie moléculaire:

Dans notre série; 56,6% des patients ont eu un ratio BCR\Abl de 50 à 100%, 20% ont eu un ratio BCR\Abl de 10 à 50%, 16,7% ont eu un ratio BCR\Abl supérieur à 100%. (Tableau XIII) (Figure 18).

Tableau. XIII. Répartition des patients selon le ratio BCR/Abl en phase diagnostic

Taux BCR/Abl %	Effectifs	Pourcentages	Pourcentages cumulés
0-10	2	6 ,7	6,7
10-50	6	20	26,7
50-100	17	56,6	83,3
>100	5	16,7	100
Total	30	100	

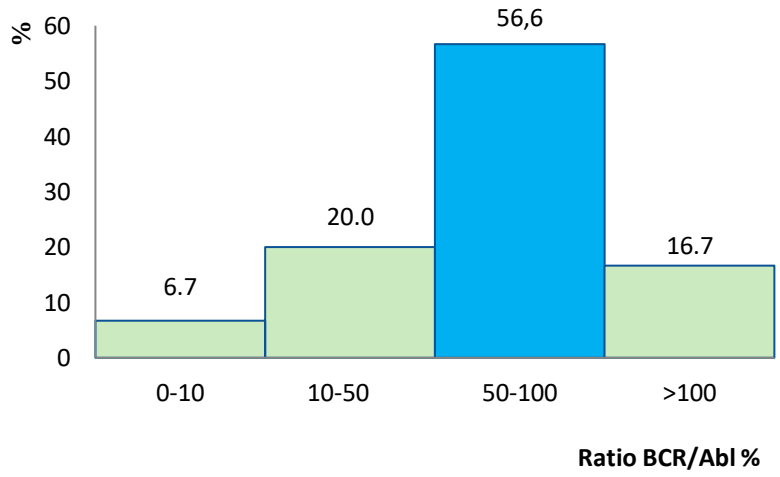


Figure18. Répartition des patients atteints de LMC selon le ratio BCR/Abl en phase diagnostic.

3. Evaluation pronostique :

Selon la classification de Sokal ; 36,7% des patients ont eu un faible risque, 33,3 % ont eu un risque intermédiaire et 30 % ont eu un haut risque (Tableau XIV) (Figure 19).

Tableau XIV. Répartition des patients de notre étude selon la classification pronostique de Sockal

Classification pronostique	Effectifs	Pourcentages	Pourcentages Cumulés
Haut risque	9	30	30
Intermédiaire risque	10	33,3	66,3
Faible risque	11	36,7	100
Total	30	100	

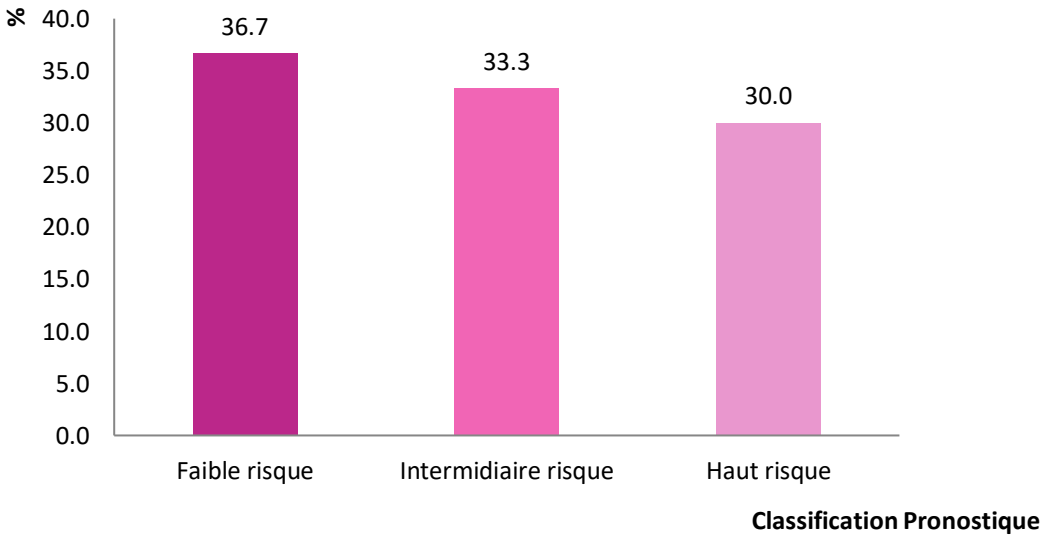


Figure 19. Répartition des patients selon la classification pronostique de Sockal

4. Evolution selon la thérapie :

4.1.Délai entre le diagnostique et le traitement:

Le délai moyen entre le diagnostic et l'administration du traitement chez les patient de notre étude a été de 13,23 jours +/- 10 ,37 avec un minimum de 0 jours et un maximum de 48 jours.

4.2.Le suivi thérapeutique en fonction de l'hémogramme

4.2.1. Selon le taux de globules blancs

Les valeurs moyennes du taux des globules blancs ont tendance à diminuer de 10134,67± 19837,85 éléts/mm^3 au 3ème mois après traitement jusqu' à arriver à 6434,50±3530,21 éléts/mm^3 au 12ème mois (Tableau XV) (Figure 20).

Tableau XV. Evolution du taux des globules blancs au cours du traitement

Temps de traitement	N	Moyenne des globules blancs (éléts/mm^3)
3 Mois	30	10134,67±19837,85
6 Mois	30	7528,67±9668,10
12 Mois	28	6434,50±3530,21

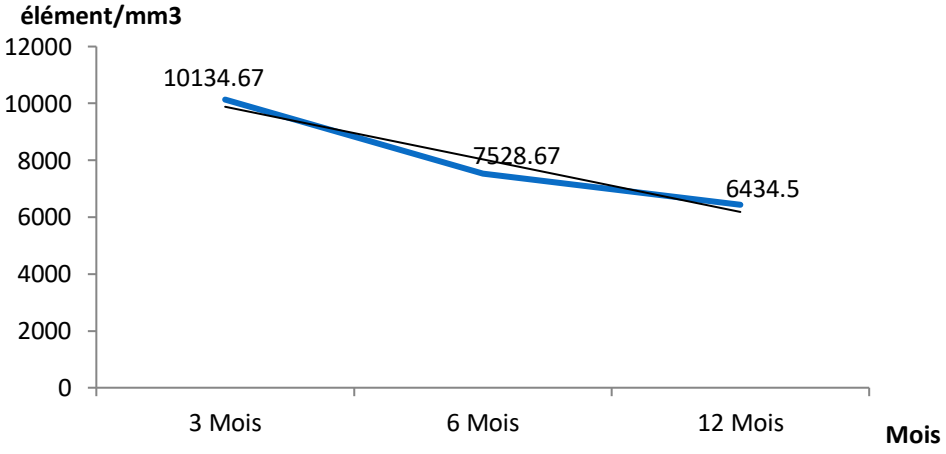


Figure 20. Evolution du taux des globules blancs au cours du traitement

4.2.2. Selon le taux d'hémoglobine :

Les valeurs moyennes du taux d'hémoglobine ont tendance à augmenter de 11,62±1,76 g/dl au 3ème mois après traitement jusqu'à arriver à12 ,31 ±1,66 g/dl au 12ème mois (Tableau XVI) (Figure 21)

Tableau XVI. Evolution du taux d'hémoglobine au cours du traitement.

Temps de traitements	N	Moyenne d'hémoglobine (g /dl)
3 Mois	30	11,62±1,76
6 Mois	30	11,87±1,66
12 Mois	28	12,31±1,66

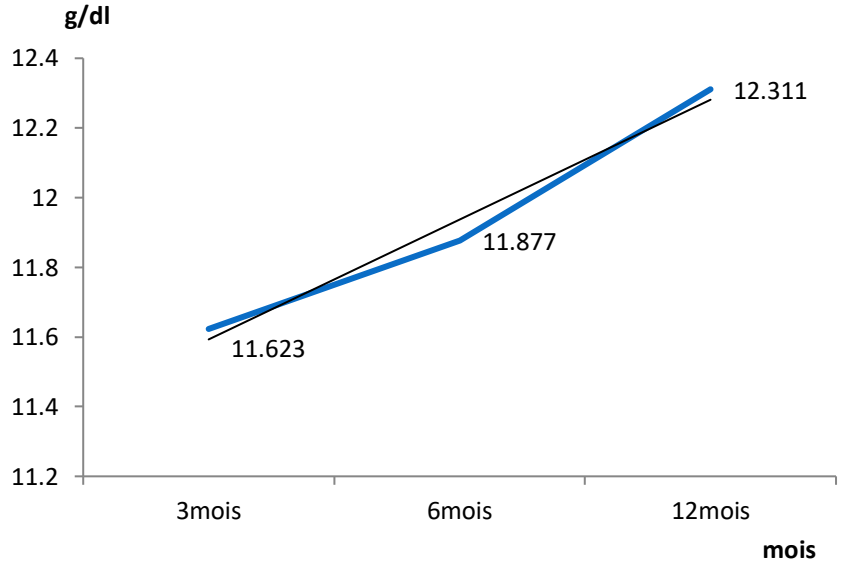


Figure 21. Evolution du taux d'hémoglobine au cours du traitement

4.2.3. Selon le taux de plaquettes :

Les valeurs moyennes du taux des plaquettes ont tendance à se stabiliser durant le traitement. (Tableau XVII) (Figure 22).

Tableau XVII. Evolution du taux des plaquettes au cours du traitement.

Temps de traitements	N	Moyenne des plaquettes ± écart type
3 Mois	30	206551,67±94740,46
6 Mois	30	241233,33±194266,73
12 Mois	28	199900±83458,20

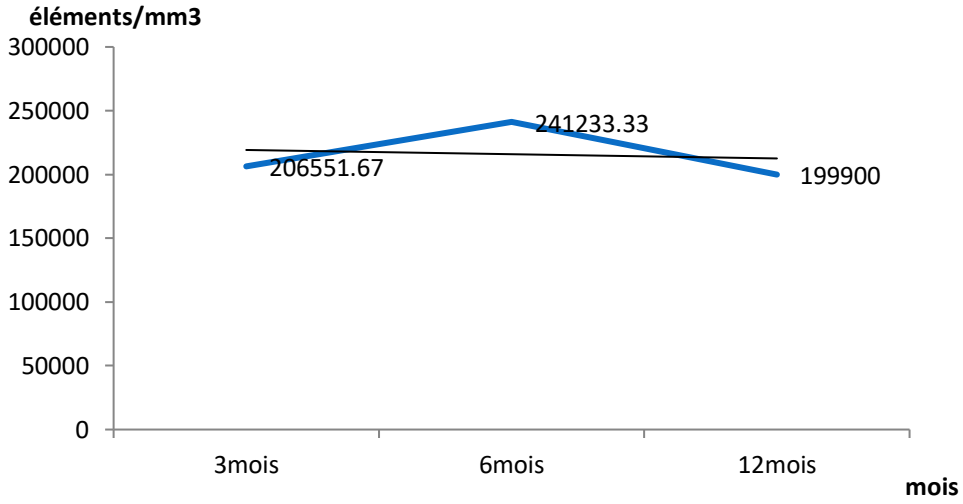


Figure 22. Evolution du taux de plaquettes au cours du traitement

4.3. Le suivi thérapeutique en fonction de la biologie moléculaire

4.3.1 Répartition des patients selon la tolérance au traitement

- 1er groupe : patients ayant progressé en prenant de l'imatinib 400mg.
- 2ème groupe : patients ayant progressé après avoir eu un échec à l'imatinib 400mg suivis d'une augmentation de la dose à 600mg.
- 3ème groupe : patients ayant échoué à l'imatinib 400 et 600mg et aux quels un traitement par un ITK de 2ème génération a été administré. (Tableau XVIII) (Figure 23)

  Dans notre série 70% des patients sont du groupe 1, 10% sont du groupe 2 et 20% sont du groupe 3.

Tableau XVIII. Répartition des patients selon la tolérance au traitement.

Les groupes	Effectifs	Pourcentages	Pourcentages Cumulés
Groupe 1	21	70	70
Groupe 2	3	10	80
Groupe 3	6	20	100
Total	30	100	

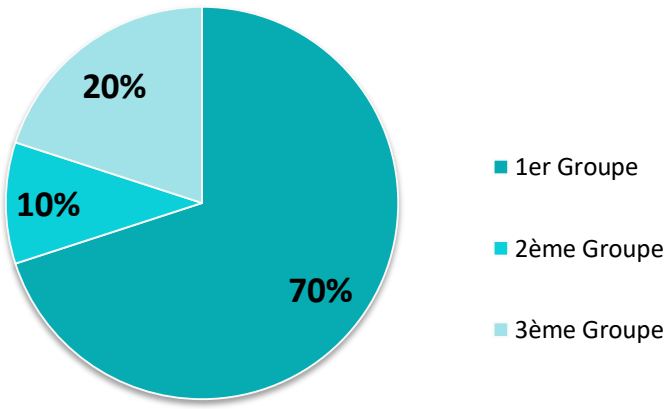


Figure 23. Répartition des patients selon la tolérance au traitement.

4.3.2. Le suivi de l'évolution du ratio du transcrit moléculaire BCR/Abl

4.3.2.1.Le suivi de l'évolution du ratio du transcrit moléculaire BCR/Abl chez les patients du groupe 1.

Les valeurs moyennes du ratio du transcrit moléculaire BCR/Abl ont tendance à diminuer de 1,82±2,32 % au 3ème mois après traitement jusqu' à arriver à 0,12±0,17 % au 34ème mois (Tableau XIX) (Figure 24).

Tableau XIX. Evolution du ratio BCR/Abl au cours du traitement chez les patients du groupe 1.

Temps de traitements	N	Moyenne du ratio BCR /Abl ± écart type
6 Mois	15	1,82±2,32
12 Mois	6	0,15±0,15
24 Mois	8	0,08±0,14
34 Mois	4	0,12±0,17

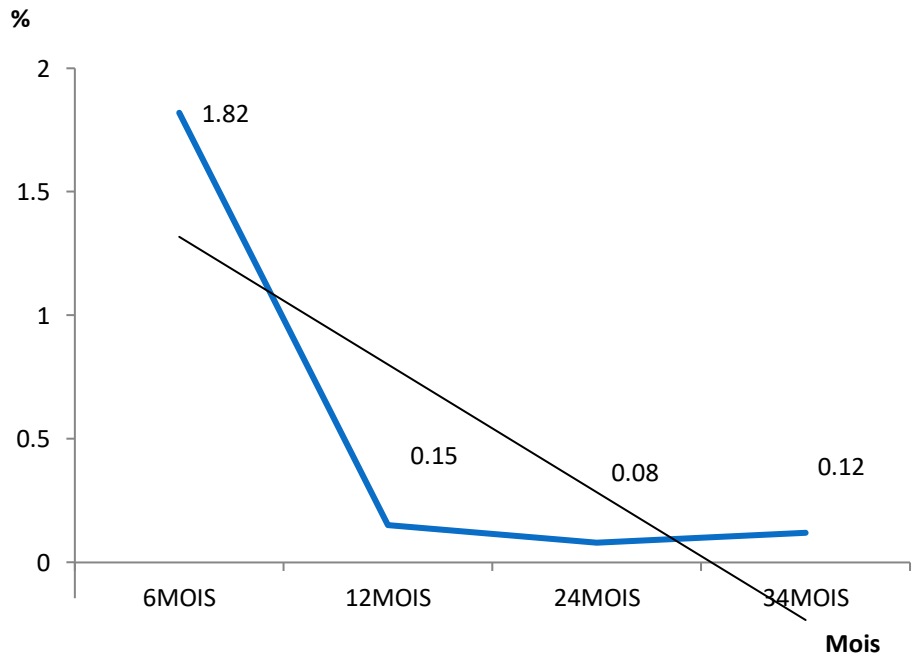


Figure 24. Evolution du taux du BCR/Abl au cours du traitement chez les patients du groupe 1.

4.3.2.2.Le suivi de l'évolution du ratio du transcrit moléculaire BCR/Abl chez les patients du groupe 2.

Les valeurs moyennes du ratio du transcrit moléculaire BCR/Abl ont tendance à diminuer de 2,7±2,20 % au 6ème mois après traitement jusqu' à arriver à 2,15±1,76 % au 18ème mois (Tableau XX) (Figure 25).

Tableau XX. Evolution du ratio BCR/Abl au cours du traitement chez le groupe 2.

Temps de traitements	N	Moyenne du ratio BCR /Abl ± écart type
6 Mois	3	2,7±2,20
12 Mois	2	1,05±0,49
18 Mois	2	2,15±1,76

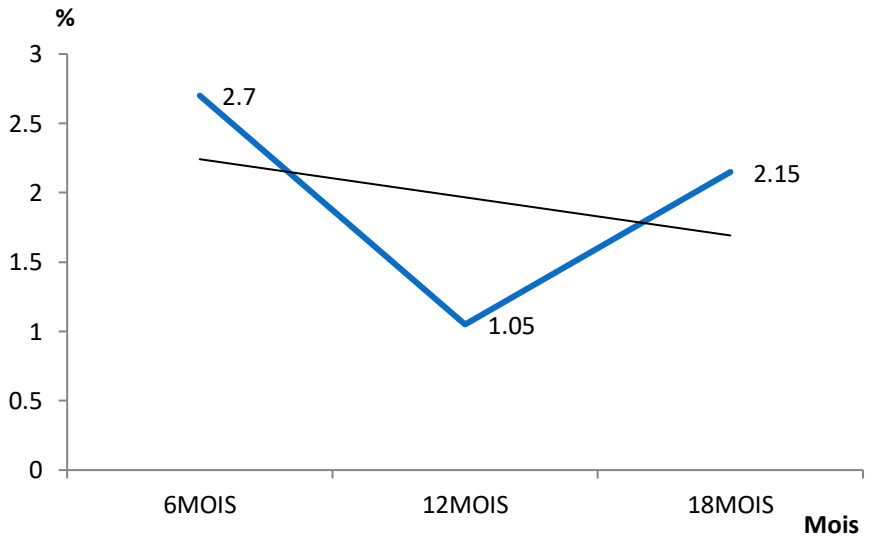


Figure 25. Evolution du ratio BCR/Abl au cour du traitement chez les patients du groupe 2.

4.3.2.3.Le suivi de l'évolution du ratio du transcrit moléculaire BCR/Abl chez les patients du groupe 3.

Les valeurs moyennes du ratio du transcrit moléculaire BCR/Abl ont tendance à diminuer de 21% au 6ème mois après traitement jusqu' à arriver à 0,13±0,10 % au 34ème mois (Tableau XXI) (Figure 26)

Tableau XXI. Evolution du ratio BCR/Abl au cour du traitement chez le groupe 3.

Temps du traitement	N	Moyenne du ratioBCR /Abl ± écart type
6 Mois	1	21
12 Mois	3	25,25±18,46
18 Mois	3	16,08±27,64
24 Mois	3	12,6±18,76
34 Mois	3	0,13±0,10

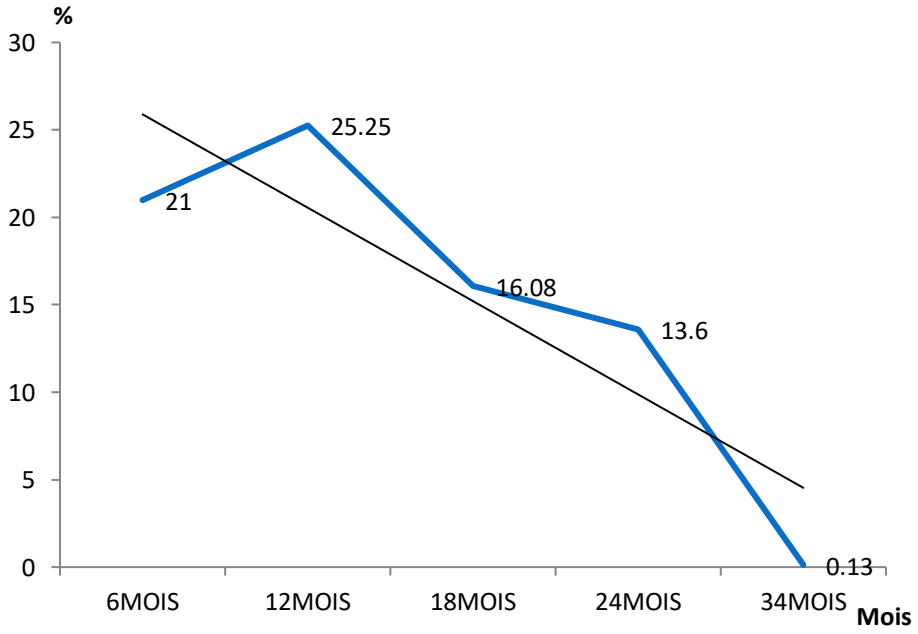


Figure 26. Evolution du ratio BCR/Abl au cours du traitement chez les patients du groupe 3.

5. Evolution des différents paramètres biologiques durant la phase thérapeutique

- La moyenne des GB a été de 10134,67±19837,85 au 3ème mois sans différence statistiquement significative avec les moyennes du 6ème et du 12ème mois qui ont été respectivement de 10134,67±19837,85 et 6434,5±3530,21 (p= 0,13)

- La moyenne des taux d'Hb a été de 11,62±1,76 au 3ème mois sans différence statistiquement significative avec les moyennes du 6ème et du 12ème qui ont été respectivement de 11,87±1,66 et 12,31±1,66 (p=0,26)

- La moyenne des plaquettes a été de 206551,67±9740,46 au 3ème mois sans différence statistiquement significative avec les moyennes du 6ème et du 12ème qui ont été respectivement de 241233,33±194266,73 et 199900±83458,20 (p=0,62)

- La moyenne du ratio BCR/Abl avant le traitement a été de 108,03±158,69 supérieur à celle après traitement qui a été de 0,31±0,69 avec une différence statistiquement significative ($p<10^{-4}$) (Tableau XXII)

Tableau XXII. Répartition des patients selon l'évolution des différents paramètres biologiques durant la phase thérapeutique**.**

Période de dosage	N	Moyenne ± écart type	P
GB	28		
3mois		10134,67±19837,85	DNS
6mois		7528,67±9668,10	P=0,13
12mois		6434,5±3530,21	
Hb	28		
3mois		11,62±1,76	
6mois		11,87±1,66	DNS
12mois		12,31±1,66	p=0,26
Ratio BCR/Abl	23		
Avant traitement		108,03±158,69	DS
Après traitement		0,31±0,69	$p<10^{-4}$

Discussion

1. Limites de l'étude

Les données analysées ont été collectées rétrospectivement à partir des fiches et des dossiers médicaux ce qui nous a posé des difficultés lors de leur exploitation.

La taille de l'échantillon a été un facteur limitant dans l'analyse des données ; en effet le nombre de patients atteints de la LMC et dont le taux du transcrit moléculaire BCR/Abl a été quantifié avant et après le traitement est notamment faible soit : 30 cas depuis 2012. Il faut compter en moyenne 5 patients par an.

Aussi certains dossiers n'ont pas été complètement renseignés, d'ailleurs nous nous sommes confrontés à un manque de données relatives au suivi des patients et à une perte de dossiers vu les mauvaises conditions d'archivage.

2. Biais de l'étude

Comme toute étude de recherche **;** des biais se sont introduit dans notre travail à savoir :

- Un biais de sélection, car plusieurs patients ont bénéficié de la quantification du ratio BCR/Abl soit avant ou après le traitement seulement.
- Un biais d'information ; durant la collecte des données nous avons prévu un certain nombre d'informations qui ne sont pas systématiquement disponibles dans les dossiers.
- Un biais de mémorisation lié à une omission du médecin et/ou du patient de rapporter certain faits ou informations sur le dossier.
- Un biais de mesure qui est lié aux erreurs qui peuvent être entrainées par les automates, la lecture des fiches, le caryotype…
- Un biais de prévarication ; en effet les patients peuvent donner des informations erronées quant à leurs état de santé lors de la réalisation de l'interrogatoire par le médecin.

3. Discussion des résultats et comparaison avec des études nationales et internationales:

Notre étude nous a permis de démontrer qu'il ya une relation entre la quantification du transcrit moléculaire BCR/Abl et la réponse thérapeutique qui s'est améliorée progressivement d'où nous avons constaté une RMM, indice de la voie de guérison des patients.

Certes nos résultats ont été comme suite :

La population d'étude comprend des patients adultes dont l'âge moyen est de 43,10 +/- 14,12 ans avec un minimum de 21 ans et un maximum de 73 ans. Une fréquence élevée des cas de LMC est observée dans la tranche d'âge comprise entre 30 à 50 ans. Ces données concordent avec celles de la série Algérienne [37], et les deux séries Marocaines [43 ,78], contrairement à la série française [79] dont l'âge moyen a été de 63 ans et dont la tranche d'âge la plus touchée était de 60 à 80 ans; cette différence pourrait être expliquée par le caractère jeune des populations Algérienne et Marocaine.

Une prédominance masculine est constatée dans notre série avec une sex-ratio de 1,3; ce dernier concorde avec ceux des séries de la littérature. [37,43, 79]

Dans notre série, 90% des patients atteints de la LMC ont eu l'hyperleucocytose comme signe d'appel car nous avons parlé d'un syndrome myéloprolifératif où la multiplication anormale des cellules de la moelle osseuse est prédominée par les polynucléaires;

Prés de 43,3% des patients ont découverts la LMC fortuitement, ceci pourrait être expliqué par le fait que la LMC est une maladie latente dont la période d'expression clinique est longue.

Sur le plan clinique, l'ensemble des patients de notre étude ont présenté un certain nombre de signes cliniques dont la splénomégalie qui est retrouvée dans la majorité des cas (66,6%). Des résultats similaires sont rapportés dans la littérature. [43, 44,80]

Sur le plan biologique, nous avons remarqué que tout les patients avaient une hyperleucocytose, de ce fait leurs frotti sanguin a montré une élévation considérable des taux de polynucléaires. On a aussi le taux d'hémoglobine qui s'est baissé (< 12 g/dl) causant ainsi une anémie chez 73,4% des patients, cela pourrait être dû a la prolifération excessive des cellules leucémiques qui perturbe l'érythropoïèse.

Au diagnostic ; la biologie moléculaire a montré que 56,6% des patients ont eu un ratio BCR/Abl entre 50 et 100%, 16,7% ont eu un ratio BCR\Abl supérieur à 100%. Ces chiffres élevés ont engendré un délai moyen entre le diagnostic et l'administration du traitement de 13,23 +/- 10,37 jours ; ce qui a permis un suivi thérapeutique précoce des patients. Ces données sont concordantes avec celles de la littérature [2].

Selon la classification pronostique de Sokal nous avons retrouvé une prédominance du faible risque. Ce résultat est discordant avec celui de l'étude [3] où nous avons retrouvé la prédominance du haut risque ; cela pourrait être dû au diagnostic précoce de la LMC chez les patents de notre population.

Durant la prise en charge des patients un suivi thérapeutique a été établi selon l´hémogramme et la biologie moléculaire, permettant une meilleure appréciation de la réponse thérapeutique.

Cependant, les valeurs moyennes du taux des globules blancs ont tendance à diminuer de 10134,67±19837,85 au 3ème mois après traitement jusqu' à arriver à 6434,50±3530,21 éléments/mm^3 au 12ème mois qui est un taux normale, en revanche les résultats de la littérature [3] ont présenté une leucopénie considérable, cela pourrait être dû aux effets secondaires du traitement aux ITKs pris par les patients de l'étude [3].

Après la subdivision de la population en 3 cohortes selon la tolérance au traitement, il s'est avéré que le premier groupe a présenté 70% des patients qui ont eu une RMM à l'imatinib 400 mg, le deuxième groupe a comporté 10% des patients qui n'ont pas progressé à l'imatinib 400 mg et aux quels le médecin leurs a augmenté la dose à 600 mg, enfin le troisième groupe a présenté 20% des patients ayant eu un échec à l'imatinib 400 et 600 mg. Ces derniers ont été substitués pas un ITK de deuxième génération. Ces résultats concordent aves les données de la littérature [3]

Tout les patients ont eu une appréciation de la réponse à l'imatinib ; cependant ils ont eu une réduction considérable du taux du BCR/Abl au bout de 12 Mois, puis les patients du groupe 2 ont rencontré une augmentation du taux du BCR/Abl ce qui nous a permis d'établir un échec à l'imatinib 400 mg donc il ya eu lieu d'augmenter la dose a 600 mg, ainsi nous avons remarqué une progression.

Et pour les patients du groupe 3 , nous avons constaté une progression vu le taux du BCR/Abl qui diminuait considérablement en association avec les ITKs de deuxième génération.

La moyenne du ratio BCR/Abl avant le traitement a été de 108,03±158,69 supérieur à celle après le traitement qui a été de 0,31±0,69 avec une différence significative ($p<10^{-4}$). Ces résultats concordent avec les données de la littérature [81,82]

De même une étude tunisienne faite dans ce sens, réalisée par Menif et al en 2009 [83] a montrée que les patients ayant été suivis par la quantification du taux du BCR/Abl ont tous progressé au bout de 12 mois. La détection d'infimes quantités de ce taux au bout de 24 mois montre que 96% des patients étaient en voie de guérison. [84]

Enfin, nous avons constaté des disconcordances entre nos résultats avec certaines données de la littérature ; cela implique de mettre d´éventuelles études qui pourrons être vérifiées par d'autre projets d'études.

Conclusion et recommandations

Nous avons réalisé une étude rétrospective et descriptive sur la quantification du transcrit moléculaire BCR/ABL au diagnostic et dans le suivi des patients atteints de LMC et traités par les ITK .

Notre étude a porté sur 30 patients suivis dans le service d'hématologie du CHU de Tizi Ouzou, à l'unité de consultation. Le suivi moléculaire à été effectué pendant une période médiane de 24 mois (3-34) après le début du traitement.

Selon la population étudiée, nous pouvons conclure que le suivi moléculaire de la LMC revêt quelques particularités dont les principales sont :

- Un âge moyen de 43,10 +/- 14,12 ans avec un minimum de 21 ans et un maximum de 73 ans.
- Le sexe masculin a représenté la proportion la plus élevée qui a été de 56,7%, avec un sexe ratio de 1,3.
- 66,6% des patients ont eu la splénomégalie comme signe clinique d'appel.
- 56,6% des patients ont eu un ratio BCR\Abl de 50 à 100%, au diagnostic.
- Selon la classification pronostique de Sokal, nous avons retrouvé une prédominance du faible risque.
- Le suivi moléculaire a montré que 70% des patients ont eu une RMM à l'imatinib 400 mg
- 20% des patients ayant eu un échec à l'imatinib 400 et 600 mg ont été substitués pas un ITK de deuxième génération (nilotinib) et une RMM a été observée à 100 %
- La quantification du taux du ratio BCR/Abl a montré que 96% des patients sous imatinib 400mg étaient en voie de guérison.

Ainsi, l'optimisation du traitement, son ajustement et l'utilisation des différents ITK disponibles nécessitent dès le diagnostic la mise en place du monitoring biomoléculaire portant sur les transcrits BCR/Abl afin d'apprécier la maladie résiduelle. Cette démarche biologique apparaît non seulement indispensable à l'affirmation du diagnostic de LMC mais également incontournable pour assurer le suivi thérapeutique et son efficacité.

Au terme de notre étude, nous pouvons faire les suggestions suivantes :

- Continuer ce travail sur une période plus longue afin d'obtenir des résultats permettant un suivi clinique à long terme qui est à l'heure actuelle indispensable pour déterminer l'impact du suivi moléculaire sur le devenir des patients,

- Renforcer les capacités techniques des laboratoires pour un diagnostic précoce et précis :

  - Mettre en place des techniques de cytogénétique conventionnelle au diagnostic à la recherche du chromosome Ph
  - Systématisation de la biologie moléculaire pour la recherche et la quantification des transcrits BCR/ABL par RQ-PCR, afin d'affiner la surveillance, d'apprécier l'efficacité du traitement par ITK et de mesurer une réponse moléculaire majeure.

Références bibliographiques

Références

1. R. Mertelsmann, M. Engelhardt, D. P. Berger.Précis d'hématologie et d'oncologie. Paris Heidelberg New York 2010: 978-2-287-993,

2. Sandhya Sreenivasan Tantuan□, Hanri du Plessis, Monique Stemmet1, Christopher D. Viljoen, Quantification of BCR-ABL1 on the GeneXpert: From diagnostics to research Department of Hematology and Cell Biology, University of the Free State, Bloemfontein, South Africa

3.N. MESSAOUDI. Leucémie myéloïde chronique chez l'adulte, faculté de médecine, Bedjaya .2016

4. Piller, G. J. "Leukaemia, a brief historical review from ancient times to 1950." British Journal of Haematology.(2001).

5. Tefferi, A. "The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek." (2008).

6. Nowell, P. C., Hungerford, D.A. "Chromosome Studies on Normal and Leukemic Human Leukocytes." JNCI J Natl Cancer Inst, (1960).

7. Rowley, J. D. "A New Consistent Chromosomal Abnormality in Chronic Myelogenous Leukaemia identified by Quinacrine Fluorescence and Giemsa Staining." Nature 243, (1973) : 290 - 293.

8. MOZZICONACCI, Docteur Marie-Joelle. Historique de la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC), 2015. http://www.lmc-france.fr/la-lmc/qu-est-ce-que-la-lmc/historique-de-la-lmc/ consulté le 20 04 2016.

9. http://www.fnclcc.fr, FNCLCC (Fédération nationale des centres de lutte contre.

10. Sebahoun G. Hématologie clinique et biologique. Arnette groupe liaisons SA.

11. Bergerat JP, Dufour P, Oberling F. Oncohématologie. Heures de France, Toiry.

12. Chronic Myelogenous Leukemia and Related Disorders :Overview Williams Haematology 2007>PartIX.Malignant Diseases>Chapter88

13. T. Leguay, F.-X. Mahon *Chronic myelogenous leukaemia.(2005)

14. Thierry Lavabre-Bertrand, Eric Jourdan, Jean Paul Bureau, Pierre Blanc. Foie et syndromes myéloprolifératifs. Gastroenterol Clin Biol 2002 ; 26 : 136-145.

15. Redhouane, Pr Ahmed Nacer.revue algerienne d'hématologe, leucémie myéloide chronique: aspect épidémiologique . 2010.

16. R. Mertelsemenn, M. Engelhardt, D.P. Berger. Precis d'hematologie et d'oncologie. Springer-Verlag France, Paris 2011.

17. Deininger MW, Bose S, Gora-Tybor J, Yan XH, Goldman JM, Melo JV. Selective induction of leukemia-associated fusion genes by high-dose ionizing radiation. Cancer Res 1998; 58: 421-5.

18. G. Dine,,, Y. Rehn, S. Brahimi, N. Ali Ammar, B. Gaillard,Y. Bocq, G. Fumagalli. *Residual disease in chronic myeloid leukemia,*Immunoanalyse et biologie spécialisée (2013).

19. de Klein A, van Kessel AG, Grosveld G, Bartram CR, Hagemeijer A, Bootsma D, et al. A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature* 1982;300:765–7.

20. Thijsen S, Schuurhuis G, van Oostveen J, Ossenkoppele G. Chronic myeloid leukemia from basics to bedside. *Leukemia* 1999;13:1646–74.

21. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia-advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 2003;349:1451–64.

22. Pane F, Frigeri F, Sindona M, Luciano L, Ferrara F, Cimino R, 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.

23. Thierry Lavabre-Bertrand, Eric Jourdan, Jean Paul Bureau, Pierre Blanc. Foie et syndromes myéloprolifératifs. Gastroenterol Clin Biol 2002 ; 26 : 136-145.

24. Ren R. Mechanisms of BCR-ABL in the pathologenes of chronic myelogenous leukemia. Nat Rev Cancer 2005; 5: 172-83.

25. Jamieson CH, Ailles LE, Dylla SJ, Muijtjens M, Jones C, Zehnder JL, et al.Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. N Engl J Med 2004; 351: 657–67.

26. -M. Maigre, JL. Harrousseau. Leucémie myéloïde chronique : acquisitions récentes. Le concours médical;1990 :112-19.

27. Gambacorti-Passerini C, Kantarjian HM, Baccarani M. Activity and tolerance ofbosutinib in patients with AP and BP CLM and Ph+ ALL. J Clin Oncol. 2008 ;

28. Sebahoun G. Hematologie clinique et biologique. Arnette groupe liaisons SA,Rueil-Malmaison 2005 ; 578 pages.

29. Treuil P. La leucemie myeloide chronique et son traitement par l'imatinib. Act Pharm 2008 ; 474 : 25-30.

30. T. Leguay, F.-X Mahon. Leucémie myéloïde chronique. EMCHématologie2 (2005) 187 205.

31. Sebahoun G. Hématologie clinique et biologique. Arnette groupe liaisons SA, Rueil-Malmaison 2005 ; 578 pages.

32. Treuil P. La leucemie myeloide chronique et son traitement par l'imatinib. Act Pharm 2008 ; 474 : 25-30.

33. Thiebaud, M. Dubreuil. Étude clinique de la leucémie myéloïde chronique. EMC 13011 B-7, 1986.

34. Hansen JA, Gooley TA, Martin PJ, Appelbaum F, Chauncey TR, Clift RA, et al. Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia.NEnglJMed1998;338:962–8

35. Recommandations de l'European Leukemia Net pour la gestion de la leucémie myéloïde chronique, version de 2013. (Baccarani, M et al: Blood, 2013; Vol. 122: 872-84).

36. 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.

37. Hamladji Rose Marie, Belhani Meriem, Ardjoun Fatma Zohra, Abad Mohand Tayeb, Touhami Hadj, Ait Ali Hocine,et al. Leucémie myéloïde chronique, Aspects épidémiologique, diagnostique et thérapeutique en Algérie, Revue Algérienne d'Hématologie N° 3. Septembre 2010, p. 1-42.

38. Chrystele Bilhou-Nabera, Carole Barin, Alain Bernheim, Nicole Dastugue, Virginie Eclache, Claude Léonard,. Recommandations pour la prise en chargecytogénétique de la leucémie myéloïde chronique (LMC) établies par le Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH). Pathologie Biologie 52 (2004) 238 240.

39. Dominique Bories, Agnès Devergie, Martine Gardembas-Pain, Mathieu Kuentz, Laurence Legros, François- Guilhot. Stratégies thérapeutiques et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. Hématologie. Volume 9, Numéro 6, 497-512, Novembre- Décembre 2003, Revue.

40. Tome 2, Hématologie clinique, La leucémie myéloïde chronique R. LACROIX, F. SABATIER, F. DIGNAT-GEORGE et J. SAMPOL Laboratoire d'immunologie et d'hématologie, UFR de pharmacie, Aix-Marseille Université.
41. Branford S, Hughes T, Rudzki Z, et al. Monitoring chronic myeloid leukaemia therapy by real-time quantitative PCR in blood is a reliable alternative to bone marrow cytogenetics Br J Haematol 2003 ; 107 : 587-99.
42. Virginie Eclache, Franooise Lejeune. Détection du chromosome Philadelphie chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique, places respectives de la cytogénétique de l'hybridation in situ en fluorescence et de l'analyse moleculaire par RT-PCR. Revue Française des Laboratoires, janvier 2002, N°339
43. M.H Guerraoui . Leucémie myéloïde chronique : aspects évolutifs et thérapeutiques. Thèse en médecine. Faculté de MED V de Rabat 1997 ; 225.

44. AGHARBI Fatima-Zahra. La leucémie myéloïde chronique : avancées diagnostiques et thérapeutiques. Faculté de médecine de Fès 2008 86-08

45. Speck B, Bortin MM, Champlin R, Goldman JM, Herzig RH, McGlave PB, et al. Allogeneic bone-marrow transplantation for chronic myelogenous leukaemia. *Lancet* 1984;**1**: 665–8.

46. Cours sur les syndromes myéloprolifératifs de l'univèrsité de Rennes 1 en novembre 2006
47. Cours sur les syndromes myéloprolifératifs de l'univèrsité de Rennes 1 en novembre 2006

48. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, *et al*. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984 ; 63 : 789-99.

49. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, *et al*. A new prognosticscore for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998 ; 90 : 850-8.

50. 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.

51. 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.

52. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al.Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. Blood1994; 84:4064–77.

53. Ph. DOROSZ. Gide pratique des médicaments. 22ème édition. 2002

54. P. Rousselot, H. Rochant, A.G. Turhan, A. Bernheim, D. Bories, C. Recher, J. Brière, A. Najman, L. Sutton, A. Buzyn, A. Devergie. Mise au point sur la leucémie myéloïde chronique. Médecine thérapeutique. Volume 6, Numéro 2, 129-40, Février 2000.

55. M. Benakli, RM. Hamladji, R. Ahmed-nacer. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à conditionnement atténué. Société algérienne d'hématologie et de transfusion sanguine. Jan 26, 2013.

56. Guilhot F. Diagnostic et traitement des hémopathies malignes comportant un réarrangement bcr-abl. Hématologie 1995 ; 1 : 133-144.

57- Labussière H, Hayette S, Tigaud I, Michallet M, Nicolini FE. Le traitement de la leucémie myéloïde chronique en 2007. Bull Cancer 2007 ; 94 : 863-869.

58. Guilhot F, Roy L, Guilhot J, Millot F. Interferon therapy in chronic myelogenous leukemia. Hematol Oncol Clin N Am 2004; 18: 584-603.

59. Lacotte-Thierry L, Guilhot F. Interféron et hématologie. Rev Med Interne 2002; 23 : 481-488.

60.. 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.

61. M.Tulliez. Un nouveau traitement pour la leucémie myéloïde chronique : l'imatinib (glivec*). Revue française des laboratoires ; décembre 2003 ; n°358.

62. Bardin C, Tafzi N, Decleves X, Huet E, Chast F. Pharmacocinetique des inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucemie myeloide chronique. Rev Francoph Lab 2007 ; 395 : 31-35.

63. Peng B, Hayes M, Resta D, Racine-Poon A, Drucker BJ, Talpaz M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 935-942.

64. Labussiere H, Hayette S, Tigaud I, Michallet M, Nicolini FE. Le traitement de la leucémie myeloide chronique en 2007. Bull Cancer 2007 ; 94 : 863-869.

65. Jean-Claude Chomela,* Biologie moleculaire de la leucemie myeloide Chronique / REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - MAI 2017 –

66.. Shah NP, Cortes JE, Schiffer CA, *et al*. Five-year follow-up of patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) receiving dasatinib. *J Clin Oncol* 2011 ; 29(Suppl. 1) : abstract 6512.

67. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, *et al*. Dasatinib *versus* imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 2260-70.

68. Buxeraud J, Skrzypek A. Sprycel® - dasatinib. Act pharm 2008; 471.

69. Innovations thérapeutiques hors ATU. Dossier dispensation. Act pharm hospitalières 2007 ; 12.

70. Rosti G. A phase II study of nilotinib administered to imatinib resistant and intolerant patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase, ASCO Annual meeting (2007) abstract 7007.

71. 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.

72. Alattar M, Kantarjian H, Jabbour E, *et al*. Clinical significance of complete cytogenetic response (CCyR) and major molecular response (MMR) achieved with different treatment modalities used as frontline therapy in chronic myeloid leukemia (CML) chronic phase (CP) [abstract]. *Blood* 2011 ; 118 : abstract 745 (ASH Annual Meeting Abstracts).

73. Simonsson B, Gedde-Dahl T, Markevarn B, *et al*. Combination of pegylated IFN-alpha2b with imatinib increases molecular response rates in patients with low- or intermediate-risk chronic myeloid leukemia. *Blood* 2011 ; 118 : 3228-35.

74. Mealing S, Barcena L, Hawkins N, *et al*. The relative efficacy of imatinib, dasatinib and nilotinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a systematic review and network meta-analysis. *Exp Hematol Oncol* 2013 ; 2 : 5.

75. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, *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 : 28-37.

76. Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, *et al*. Chronic myeloid leukemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012 ; 23 : vii72-7.

77. Baccarani M, Cortes J, Pane F, *et al*. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 6041 51.

78. Mme. EL MOUHDI GHIZLAN, LES ASPECTS CINIQUES ET CYTOGENETIQUES DE LA LEUCEMIE MYLOIDE CHRONIQUE, Thèse numéro 186/15, 2015.

79. Maynadié M., Le Guyader-Peyrou S., Delafosse P., Mounier M., Collignon A., Troussard X., Monnereau A. Leucémie Myéloïde Chronique. Revue : Estimation nationale de l'incidencedes cancers en France entre 1980 et 2012 (Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim - Partie 2 – Hémopathies malignes), 2013, vol. 2, p.68-71.

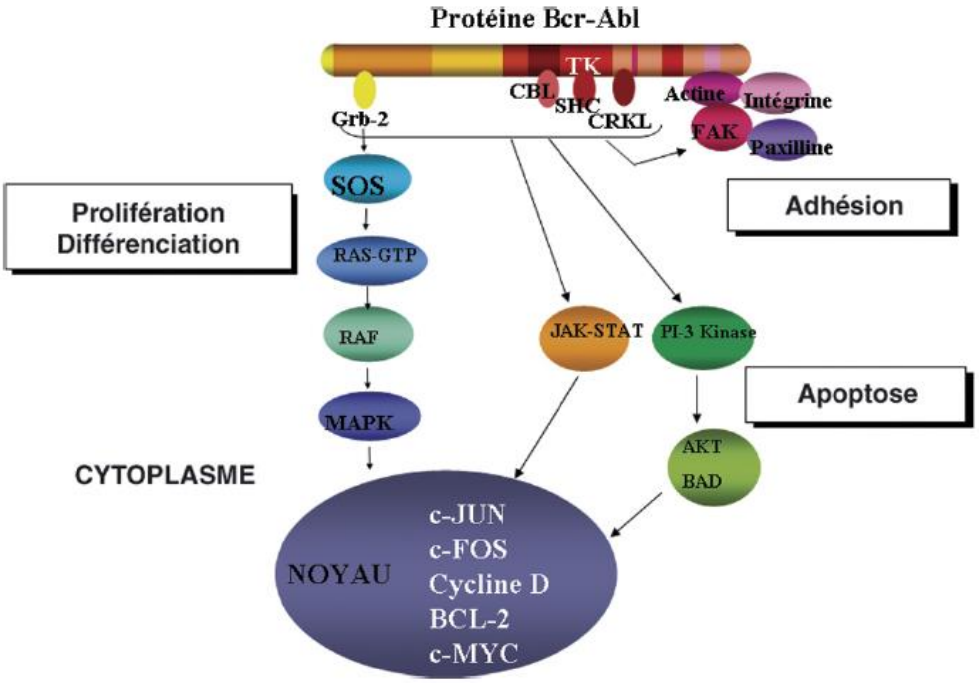
80. A.Benabdeljelil .un visage de LMC au Maroc. Thèse en médecine à la faculté de rabat 1980 n°38.

81. Kantarjian HM, Talpaz M, Cortes J, et al. Quantitative polymerase chain reaction monitoring of bcr-abl during therapy with imatinib mesylate(STI 571) in chronic phase chronic myelogenous leukaemia. Clin cancer Reseach 2003;9:160–6.
82. Merx K, Muller MC, Kreil S, et al. Early m RNA transcript levels predicts cytogenetic response in chronic phase CML patients treated with imatinib after failure of interferon alpha. Leukemia 2002;16:1579–83.

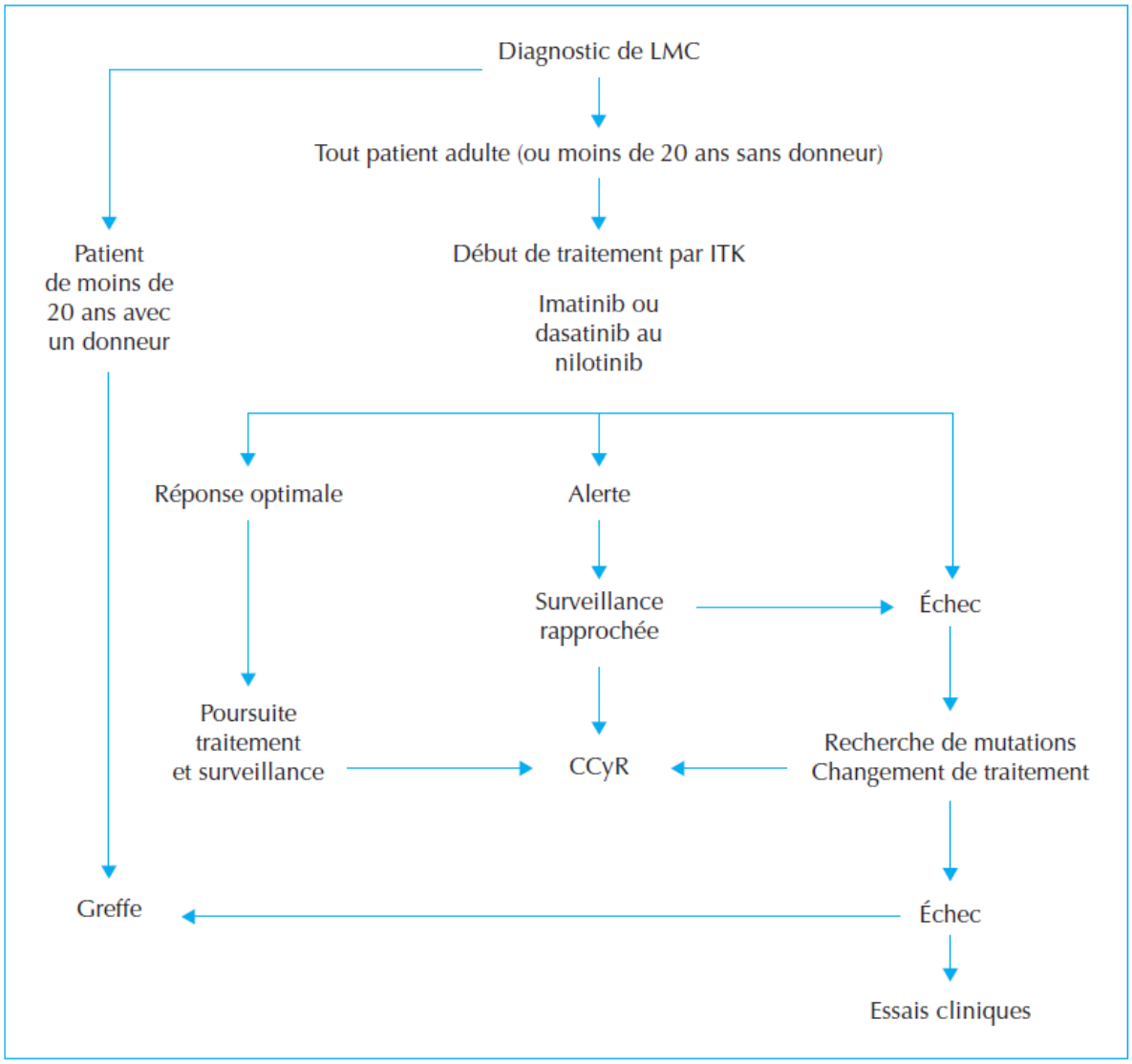
83. S. Menif ,, S. Zarrouki , R. Jeddi , N. ben Alaya , Z. BelHadj Ali , H. Ben Abid , , Quantitative detection of bcr-abl transcripts in chronic myeloid leukemia, Laboratoire d'hématologie moléculaire et cellulaire, institut Pasteur de Tunis, Tunis, Tunisia , Service d'hématologie, hôpital Aziza-Othmana, Tunis, Tunisia , Service d'hématologie, hôpital Farhat-Hached-Sousse, Tunis, Tunisia
Service d'hématology, hôpital Hadi-Chacker Sfax, Tunis, Tunisia
Received 22 December 2006; accepted 14 December 2007 Available online 2 April 2008

84. Iacobucci I, Saglio G, Rosti G, et al. Achieving a major molecular response at the time of a complete cytogenetic response predicts a better duration of CCR in imatinib treated chronic myeloid leukemia patients. Clin cancer Research 2006.

ANNEXE I. Voies de signalisation cellulaire. La protéine Bcr-Abl active différentes voies de signalisation. Pour simplifier sont représentées ici les principales. Cependant, de très nombreux substrats protéiques ont été identifiés comme étant directement ou indirectement phosphorylés par l'activité kinase de Bcr-Abl.



ANNEXE II : Schéma thérapeutique pratique d'un nouveau cas de leucémie myéloïde chronique (LMC) diagnostiquée en phase chronique.
ITK : inhibiteur de tyrosine kinase ; CCyR : réponse cytogénétique complète.



ANNEXE III Critères de réponses au traitement, et modalités de surveillance

Réponse hématologique complète (RHC)	Réponse cytogénétique (RCy)	Réponse moléculaire (RM)
-Plaquettes <450Giga/l -Leucocytes < 10Giga/l -Pas de myélémie -Basophiles < 5 % -Pas de splénomégalie	Complète (RCyC) Ph+ 0 % Partielle (RCyP) Ph+ 1-35% Mineure (RCym) Ph+ 36-65% Minime Ph+ 66-95 % Aucune Ph+ > 95% Majeure = complète+partielle (RCyM)	Ratio BCR-ABL/gène de contrôle -Réponse majeure ≤ 0,10 % (EI) - Rémission moléculaire profonde : ➢ la RM4 <0, O1% (EI) ➢ la RM4.5<0,0032% (EI) ➢ Indétectable : aucun gène BCR-ABL ne peut être détecter.
Suivi : -Au moment de diagnostic -Tous les 15 jours jusqu'à obtention de la RHC -Puis tous les 3 mois	**Suivi** : -Au diagnostic à 3 et 6 et12 mois jusqu'à RCyC -Au bout de 12 mois, si une RMM - En cas de signes d'alerte, refaire toutes les analyses tous les mois -En cas d'échec ou d'évolution de la maladie, une cytogénétique, PCR, et une analyse mutationnelle doivent être réalisées.	**Suivi** : -Tous les 3 mois jusqu'à RMM -Puis tous les3à 6 mois
L'analyse mutationnelle : est recommandée seulement en cas d'évolution de la maladie, d'échec du traitement ou de signes d'avertissement.		

ANNEXE IV:

Fiche de renseignements pour le diagnostic et le suivi de la LMC

1) **Identification :**

Nom, prénom : Age :

Adresse N° de Tél :

2) **Circonstances de découverte :**
   - Fortuite :
   - SPM
   - Thrombose Asthénie
   - Hémorragie Hyperleucocytose
   - ATCD : ⇨ Personnels :
     ⇨ Familialux :
   - Autres :

3) **Explorations cliniques et biologiques à des fins diagnostiques :**
   - ❖ Examen clinique :
   - Signes généraux
   - Douleurs osseuses
   - SPM
   - Hémorragie
   - Autres :
   - ❖ Hémogramme :
   - GB :
   - Hb :
   - Plaquettes :
   - ❖ Frottis sanguins :
   - PNN : Blastes :
   - Myélémie : Eosinophiles :
   - Basophiles :
   - ❖ MO : ○ Faite ○ Non Faite Si oui : Blastes : %
   - ❖ Caryotype : ○ Fait ○ Non Fait
   - ❖ Biologie moléculaire : ○ Faite ○ Non Faite
   - BCR/Abl : + - SI + Ratio : %
   - ❖ Acide urique : (si fait).

4) **Date du diagnostic** :
   Classification pronostic :
   Sockol :

5) **Bilan Préthérapeutique** :
   Hépatique
   Glycémie
   Rénal

6) **Traitement :**

DDT :

Hydréa. Dose :

Imatinib

Délai entre dgc et le début du TRT :

Dose :

7) Surveillance du TRT :

Réponse Hématologique Complète (RHC)	3 MOIS	OUI			
		NON		↗ Dose	
	6 MOIS	OUI			
		NON			

- ❖ Evaluation moléculaire :
  - ➢ **6 mois :**

- Oui : BCR/Abel : → ☐ <0,1% ☐ ≥1%
- Non : _ Augmentation des doses d'imatinib :
  _ Switch avec un ITK de 2eme génération :
  - ➢ **12 mois :** Oui Non Si oui BCR/Abl :<0,1% ☐ ≥1% ☐
  - ➢ **18 mois :** Oui Non Si oui BCR/Abl :<0,1% ☐ ≥1% ☐
  - ➢ **24 mois :** Oui Non Si oui BCR/Abl :<0,1% ☐ ≥1% ☐

8) Evaluation cytogénétique (caryotype) :

○ Faite ○ Non Faite

9) Evaluation thérapeutique :

- Echec : délai par rapport au début du TRT :
- Rechute : délai par rapport a la rémission :
  _ Hématologique.
  _ Moléculaire.
- Survie globale : (dgc-décès) pour les décédés :-date du décès : OU
  -date des dernières nouvelles :
- Survie sans progression (dgc-rechute) :-Date de rechute :
  (PES/EFS)

10) Tolérance au TRT :

✓ Complications sur le plan clinique

✓ Sur le plan Biologique :

- Neutropenie :
- Anémie :
- Thrombopenie :
- Bilan Hépatique : ASAT : ALAT : ϑGT :
  Bilirubine : PAL :
- Glycémie :

11) Patients sous ITK 2eme génération :

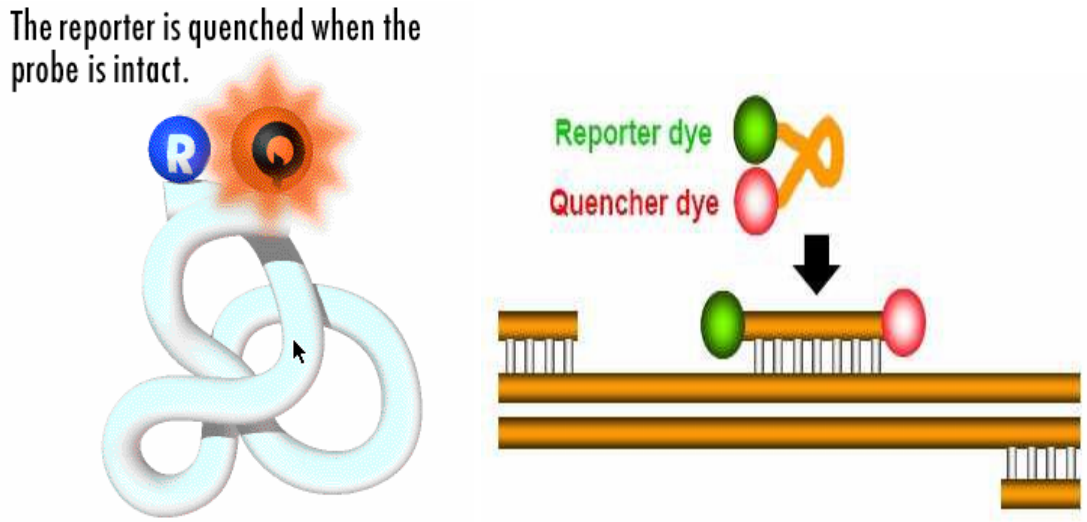
Acutisation : ○Oui ○Non

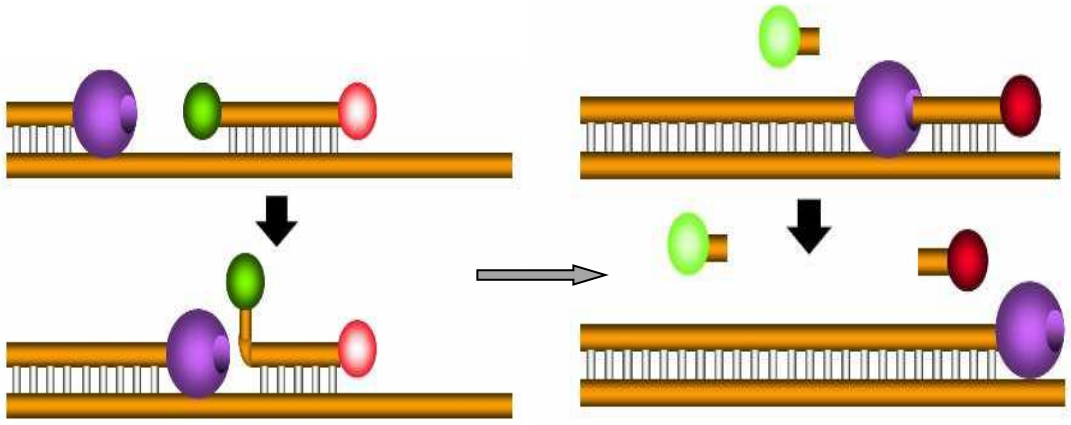
TRT : si Acutisation :

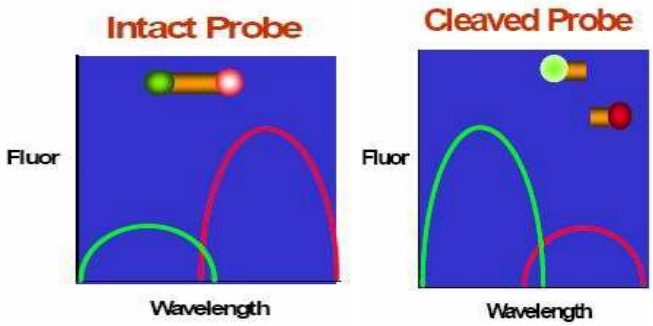
Décès : ○Oui ○Non si oui, Date :

OU Perdu de vue : Date :

ANNEXE V :Principe de la RT-Q-PCR







Résumé

Le suivi moléculaire du taux de transcrit BCR-ABL par PCR quantitative est de plus en plus utilisé pour évaluer la réponse des patients au traitement. Cela est devenu particulièrement intéressant à l'ère de l'imatinib lorsque la maladie résiduelle descend en deçà du seuil de détection de la cytogénétique conventionnelle. L'objectif principale de notre travail est d'étudier l'évolution de la LMC par la quantification du transcrit moléculaire BCR/ABL durant la phase thérapeutique. Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive porté sur 30 patients suivis dans le service d'hématologie du CHU de Tizi Ouzou, à l'unité de consultation.

Le suivi moléculaire a été effectué pendant une période médiane de 24 mois (3-34) après le début du traitement. 66,6% des patients ont eu la splénomégalie comme signe clinique d'appel prédominant.

Plus de la moitié de la population d'étude (56,6%) ont présenté un ratio BCR\Abl de 50 à 100% au diagnostic. Selon la classification pronostique de Sokal, nous avons retrouvé une prédominance du faible risque. Le suivi moléculaire a montré que 70% des patients ont eu une RMM à l'imatinib 400 mg et 20% des patients ayant eu un échec à l'imatinib 400 et 600 mg ont été substitués pas un ITK de deuxième génération (nilotinib) avec une RMM observée à 100 %. La quantification du ratio BCR/Abl a montré que 96% des patients sous imatinib 400mg étaient en voie de guérison. En conclusion, l'optimisation du traitement, son ajustement et l'utilisation des différents ITK disponibles nécessitent dès le diagnostic la mise en place du monitoring biomoléculaire portant sur les transcrits BCR/Abl afin d'apprécier la maladie résiduelle.

***Mots clés** : LMC, ITK, Imatinib, suivi moléculaire, transcrit BCR/ABL.*

Abstract

Molecular monitoring of BCR-ABL transcript ratio by quantitative PCR is increasingly used to evaluate patients' response to treatment. This has become particularly interesting in the imatinib era when residual disease falls below the detection threshold of conventional cytogenetics. The main objective of our work is to study the evolution of LMC by the quantification of the BCR / ABL molecular transcript during the therapeutic phase. This is a retrospective, descriptive study of 30 patients followed in the hematology department of Tizi Ouzou University Hospital, in the consultation unit. Molecular tracing was performed for a median of 24 months (3-34) after the start of treatment. 66.6% of patients had splenomegaly as the predominant clinical sign of the call. More than half of the study population (56.6%) had a BCR / Abl ratio of 50-100% at diagnosis. According to the prognostic classification of Sokal, we have found a predominance of low risk. Molecular monitoring showed that 70% of patients had imatinib RMM 400 mg and 20% of patients who had failed imatinib 400 and 600 mg were substituted for second-generation ITK (nilotinib) with a RMM observed at 100%. Quantification of the BCR / Abl ratio showed that 96% of the patients taking imatinib 400mg were on the curing stage. In conclusion, optimization of the treatment, its adjustment and the use of the different available TKIs require, as soon as the diagnosis is made, the implementation of the biomolecular monitoring of the BCR / Abl transcripts in order to assess the residual disease.

Key words: LMC, ITK, Imatinib, molecular tracking, BCR / ABL transcript