



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2023

Thèse N° 455

Complications des inhibiteurs tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique : Expérience du service d'hématologie clinique dans l'hôpital militaire Avicenne

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/12/2023

PAR

M. Yassine KZAZ

Né le 18 Juillet 1998 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS :

Leucémie myéloïde chronique – Inhibiteurs de la tyrosine kinase
Effets indésirables

JURY

M. M. CHAKOUR

Professeur d'Hématologie biologique

PRESIDENT

M. A. RAISSI

Professeur agrégé d'Hématologie clinique

RAPPORTEUR

M. M. AIT AMEUR

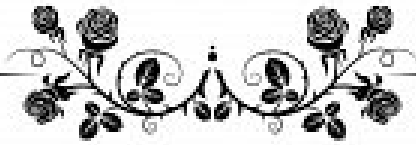
Professeur d'Hématologie biologique

Mme. F. E. LAHLIMI

Professeure agrégée d'Hématologie clinique

JURY

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



سورة العلق آية 05

Serment d'Hippocrate



Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus. Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité.

La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la coopération : Pr. Hanane RAISS
Vice doyen aux affaires pédagogiques : Pr. Ghizlane DRAISS
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR
Secrétaire Général : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Liste nominative du personnel enseignants chercheurs
permanant**

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	BOUSKRAOUI Mohammed (Doyen)	P.E.S	Pédiatrie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
04	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
05	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
06	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
07	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
08	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
09	KISSANI Najib	P.E.S	Neurologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie

17	ZOUHAIR Said	P.E.S	Microbiologie
18	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
19	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
20	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
21	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
22	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
23	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
24	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
25	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
26	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
27	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
28	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
29	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
30	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
31	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
34	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
35	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
36	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
37	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
38	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
39	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
40	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
41	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
42	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
43	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
44	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
45	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
46	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
47	FOURAIJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
48	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
49	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
50	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
51	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
52	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
53	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie

54	KHOUCANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
55	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
56	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
57	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
58	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
59	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
60	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
61	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
62	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métabolique
63	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
64	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
65	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
66	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
67	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
68	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
69	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
72	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
73	LAKMICHI Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
74	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
75	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
76	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
77	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
78	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
79	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
80	GHOUNDALE Omar	P.E.S	Urologie
81	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
82	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
83	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
84	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
85	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
86	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
87	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
88	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
89	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
90	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
91	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie

92	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
93	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
94	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
95	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
96	EL IDRISSI SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
97	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
98	BOURRAHOUEAT Aicha	P.E.S	Pédiatrie
99	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
100	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
101	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
102	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
103	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
104	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
105	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
106	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
107	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
108	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
109	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie obstétrique
110	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie obstétrique
111	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
112	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
113	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
114	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
115	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
116	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
117	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
118	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
119	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
120	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
121	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
122	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
123	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
124	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
125	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
126	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
127	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
128	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
129	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale

130	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
131	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
132	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
133	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
134	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
135	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
136	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
137	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
138	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
139	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
140	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
141	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
142	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
143	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
144	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
145	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
146	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
147	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
148	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
149	NADER Youssef	Pr Ag	Traumatologie-orthopédie
150	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
151	ARABI Hafid	Pr Ag	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
152	BELHADJ Ayoub	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
153	BOUZERDA Abdelmajid	Pr Ag	Cardiologie
154	ARSALANE Adil	Pr Ag	Chirurgie thoracique
155	ABDELFETTAH Youness	Pr Ag	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
156	REBAHI Houssam	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
157	BENNAOUI Fatiha	Pr Ag	Pédiatrie
158	ZOUIZRA Zahira	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
159	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
160	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
161	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
162	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
163	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophtalmologie
164	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie

165	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
166	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-patologique
167	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
168	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie
169	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
170	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
171	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
172	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
173	GEBRATI Lhoucine	Pr Hab	Chimie
174	FDIL Naima	Pr Hab	Chimie de coordination bio-organique
175	LOQMAN Souad	Pr Ass	Microbiologie et toxicologie environnementale
176	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
177	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
178	MILOUDI Mouhcine	Pr Ag	Microbiologie-virologie
179	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
180	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
181	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
182	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
183	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
184	EL-AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
185	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
186	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
187	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
188	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
189	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
190	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
191	DAMI Abdallah	Pr Ass	Médecine Légale
192	AZIZ Zakaria	Pr Ass	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
193	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
194	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
195	EL FAKIRI Karima	Pr Ass	Pédiatrie
196	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
197	LAHMINE Widad	Pr Ag	Pédiatrie
198	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
199	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
200	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
201	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
202	SAYAGH Sanae	Pr Ass	Hématologie

203	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
204	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
205	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ass	Parasitologie mycologie
206	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
207	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
208	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
209	WARDA Karima	Pr Ass	Microbiologie
210	EL AMIRI My Ahmed	Pr Ass	Chimie de Coordination bio-organique
211	CHAHBI Zakaria	Pr Ass	Maladies infectieuses
212	MEFTAH Azzelarab	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
213	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
214	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
215	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
216	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
217	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ass	Anatomie
218	DARFAOUI Mouna	Pr Ass	Radiothérapie
219	EL-QADIRY Rabiyy	Pr Ass	Pédiatrie
220	ELJAMILI Mohammed	Pr Ass	Cardiologie
221	HAMRI Asma	Pr Ass	Chirurgie Générale
222	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
223	BENZALIM Meriam	Pr Ass	Radiologie
224	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ass	Biochimie
225	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ass	Microbiologie-virologie
226	HAJHOUI Farouk	Pr Ass	Neurochirurgie
227	EL KHASSOUI Amine	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
228	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
229	FASSI Fihri Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
230	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
231	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
232	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
233	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique
234	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie
235	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
236	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
237	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
238	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
239	SBAI Asma	Pr Ass	Informatique
240	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie

241	CHEGGOUR Mouna	Pr Ass	Biochimie
242	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
243	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
244	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
245	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
246	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
247	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
248	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
249	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
250	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
251	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
252	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
253	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
254	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
255	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
256	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
257	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie
258	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
259	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
260	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
261	EL HAMDAOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
262	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
263	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
264	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
265	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
266	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
267	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
268	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
269	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
270	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale

LISTE ARRETEE LE 04/10/2023



DÉDICACES



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,
Le respect, la reconnaissance...
Aussi c'est tout simplement que*



Je dédie cette thèse...



Tout d'abord à Allah,

*Louange à Dieu, Le tout puissant et miséricordieux qui
m'a donnée le courage et la force nécessaires pour mener à
bout ce projet, et qui m'a permis de voir ce jour tant
attendu.*

À mes très chers parents :

Maman et papa, votre exemple de dévouement, de persévérance et d'amour inconditionnel a été la boussole qui a guidé mes efforts. Chaque réussite que je célèbre aujourd'hui est le reflet de votre investissement inestimable dans ma vie, vous avez tant enduré pour mon éducation, mon bien être et j'espère que ce ne soit que le début vers une carrière réussie pour vous rendre fiers comme vous le méritiez.

Merci d'avoir été mes plus grands supporters, mes mentors et mes modèles.

***Papa** celui qui m'a tout donné sans compter, à celui qui m'a soutenu toute ma vie, à celui à qui je dois ce que je suis et ce que je serai. Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur.*

***Maman** Tu ne nous as pas seulement donnés la vie, mais tu nous as donné la tienne aussi. Je vois en toi la mère idéale, persévérante, gentille... Qui si j'avais à choisir parmi toutes les mères du monde, je t'aurai choisi encore et encore...*

Cette thèse est dédiée à vous deux, avec tout mon amour et ma gratitude. Puissiez-vous trouver dans ces lignes une petite expression de ma reconnaissance éternelle.

A mon frère Walid

Merci pour ta présence et ton soutien. Et je te dédie ce travail, pour tous les moments de joie, et de taquinerie qu'on a pu partager ensemble. On attend avec impatience ta réussite, nous partageons le devoir de rendre nos parents fiers.

Mes grands-parents paternels :

A Mama Hajja

Tes prières et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Ta présence dans la famille est le secret de notre bonheur... Que dieu te préserve de tout mal et t'accorde une longue vie.

A la mémoire de Ba Jdi

Un symbole de grandeur et de fierté, un grand homme exemplaire qui a vécu une vie sans pareil, et pour qui je porte tant d'admiration. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

Mes grands-parents maternels :

A la mémoire de ma grand-mère Mama walida

Je te garde toujours au plus profond de mon cœur et je ne cesse de prier pour toi. J'aurais tant aimé t'avoir à mes côtés et j'espère que tu es fière de ton petit fils. L'amour que je t'accorde ne peut être exprimé par des mots. Le symbole d'une femme sage combattante et fière d'une générosité incontestable. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

A mon grand-père Ba Jdi

Un esprit calme, combattant et sage qui a élevé une grande famille, que Dieu te garde et te procure santé et longue vie pleine de bonheur auprès de tes petits fils.

À la mémoire de mon oncle Maach Ben Youness et sa famille

Hbibou qui nous a quittés, paix a son âme. Puisse Dieu tout puissant t'accorder sa grâce, sa miséricorde et t'accueillir dans son vaste et éternel paradis. Un grand homme sage, généreux et protecteur avec tant de sacrifices, un oncle exceptionnel qui a illuminé mon enfance des meilleurs souvenirs.

Tata Nouria qui m'a toujours accueilli avec sourire, générosité et soin que Dieu te préserve à côté

de ta petite famille : Mes chères cousines ; Imane, Mimi et ta merveilleuse princesse Yara sans oublier la petite Nouha..

Bisous à vous.

A une tante exceptionnelle Nina

La meilleure des tantes qui m'a toujours considéré comme un fils, un amour inconditionnel que je ne puisse expliquer. Tu es ma source inépuisable de tendresse, de patience, de motivation et d'énergie positive. Je te souhaite tout le bonheur dans la vie et j'espère te rendre fière.

Tonton Bassafaou Brahim

Vous m'avez accueilli, soutenu comme votre fils. Je vous remercie pour votre amour, conseils et générosité. J'ai trouvé en vous une deuxième famille. Vous avez une grande place dans mon cœur.

A ma tante Tati

La perle de la famille, celle qui sait donner sans rien attendre en retour. On ne te le dit jamais assez, mais merci de vieillir sur nous tous. Beaucoup d'amour.

A Hbibo et sa merveilleuse famille

Un oncle avec un esprit extraordinaire et hors pair que j'admire tant

*Ta merveilleuse épouse Betty, une source de bonheur et de joie
Je vous remercie de du fond du cœur pour votre gentillesse et
générosité et les moments inoubliables à vos côtés. Vos
merveilleux enfants mes cousins Lina et Anis ; vous êtes les
meilleurs je vous aime.*

A la famille BELKASMI

Ma tante Tita, une vraie belle âme, une source de joie, que dieu te procure le bonheur à travers vos enfants et qui je suis sûr, vous rendront fière : Rayan que je ne cesserai de taquiner, Mehdi un futur grand économiste inshallah.

*Tonton Simo, Mr le doyen, une fierté de la famille que je tiens à féliciter et à remercier pour son amour et sa générosité incontestable. Tu m'a toujours considéré comme un fils. A Sa maman *Shajja* que je considère comme une grand-mère que Dieu le Tout Puissant la garde et lui procure santé et bonheur auprès de sa merveilleuse famille.*

A Tonton Mustapha, Tonton Nacer

Pour les merveilleux souvenirs de mon enfance à vos côtés, merci pour votre amour et générosité inconditionnels, soutien et encouragements. Allah ihfadkom.

A mon cher oncle Larbi et sa famille

Un homme intelligent, sage et calme que j'admire tant, Je vous souhaite une longue vie pleine de joie et bonheur auprès de votre famille, Tata, mes cousins Oussama, Reda et le petit Amine. Je vous aime.

Merci pour toutes les fois où vous avez pris soin de moi.

A ma tante Khadija et la famille LAMRANI

Un grand merci pour les moments passés ensemble, à l'accueil chaleureux que vous m'accordiez à chaque fois.

A la mémoire de mon oncle El Houssain

Mon père m'a beaucoup raconté de vous et de la merveilleuse personne que vous êtes. Un grand frère qui a tant sacrifié pour sa famille, que Dieu vous accorde la paix dans le paradis.

Tonton Tanajmou, Tata Emanuelle mes cousins Yassine et Jawed

On ne peut douter que vous êtes ma famille. Merci pour tous les merveilleux moments que nous avons passés ensemble.

Spéciale mention aux amis que je considère comme famille :

Tata Samira et T Khalid LAMAARI, T SEFYANI Fouad

À mes très chers amis d'enfance :

Nokrane Ahmed, SBIHI Ismaïl, EL KHALIFA Abdel, LAHOUIDEK Khalid, NOKRANE Amine, MEFTOUH Oussama

A mes collègues de médecine et amis durant cette période :

RASSILI Achraf, BENADIDI Amine, KHOLTEI Mehdi, SEBBAHI Marouane, CHAOUKI Saad

Au groupe wa7 de médecine :

BAJJI Yasser, YAZALI Amine, TAGHZAZ Nabil, EL KASSIMI Omar, SLIMANI Marouane, ZRIOUH Taïa

*Aux précieux amis dont j'ai fait connaissance dans mon
parcours médical :*

*Spéciale mention a LAHBADI Wissale, REDOUANE Aya,
LAACHIR Mohammed, EZZAZAA Meriem.*

*Hajar L, Anas F, Mohammed G, Yahya A-L, Salah L, Achraf L,
Imane K, Sami B, Zakaria L.*

J'aurais aimé pouvoir citer chacun par son nom..

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous
exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des
frères, sœurs et amis sur qui je peux compter. En témoignage
de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments
que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je
vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur. Que notre
fraternité reste éternelle.*



REMERCIEMENTS



À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Professeur CHAKOUR Mohamed

Professeur de l'enseignement supérieur et chef de service

d'Hématologie biologique

Hôpital militaire Avicenne de Marrakech

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de présider l'honorable Jury de cette thèse et nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu nous accorder. Votre présence constitue pour nous un grand honneur.

Votre humanisme, gentillesse et accueil pour vos étudiants m'ont énormément marqué et j'en garderai les meilleurs souvenirs.

Vous représentez pour nous l'exemple du professeur aux grandes qualités humaines et professionnelles.

Veillez recevoir, mon cher Maître, l'expression de mon respect et de ma considération les plus distingués.

*À MON MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE
PROFESSEUR RAISSI Abderrahim*

*Professeur agrégé et chef de service d'Hématologie clinique
Hôpital militaire Avicenne de Marrakech*

Pour tous les efforts inlassables en dépit de toutes vos responsabilités et contraintes, Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil malgré vos obligations professionnelles. Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines, qui m'ont profondément émue, resteront pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de ma profession et dans ma vie personnelle. Les conseils fructueux que vous m'avez prodigués ont été très précieux. Je vous remercie pour toute la patience que vous avez déployée pour que ce travail soit élaboré. Ce fut pour moi, un honneur et un grand plaisir d'avoir préparé ma thèse sous votre guidance et nul mot ne qualifie ma gratitude. Je vous prie de bien vouloir trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mes sentiments les meilleurs.

A MON MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

PROFESSEUR AIT AMEUR Mustapha

*Professeur de l'enseignement supérieur d'Hématologie
Biologique et chef de service de transfusion sanguine*

Hôpital militaire Avicenne de Marrakech

L'accueil que vous m'avez réservé, la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury me sont allés droit au cœur. Nous avons eu le privilège d'être parmi vos élèves. Nous avons toujours admiré la simplicité et la facilité de votre abord et largement bénéficié de l'étendue de votre savoir et de vos hauts talents pédagogiques. Permettez-moi, cher maître de vous adresser mes sincères remerciements.

Professeur LAHLIMI Fatima Ezzahra

Professeur agrégée d'Hématologie clinique

CHU Mohammed VI de Marrakech

Je suis infiniment sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de siéger parmi mon jury de thèse. Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre bienveillance et votre gentillesse avec lesquelles vous m'avez accueillie.

Vos qualités professionnelles et la sympathie que vous témoignez à tous ceux qui vous sollicitent suscitent notre admiration.

Veillez trouver ici, le témoignage de ma grande estime et de ma sincère reconnaissance.



TABLEAUX & FIGURES



Liste des Tableaux

Tableau I	:	Antécédents des patients dans notre série.
Tableau II	:	Les taux de myélémie dans notre série.
Tableau III	:	Distributions de nos patients en fonction des données du myélogramme.
Tableau IV	:	Liste des patients avec chaque ligne de traitement utilisée
Tableau V	:	Récapitulatif des EI hématologiques sous Imatinib.
Tableau VI	:	Récapitulatif des patients développant des EI sous Imatinib.
Tableau VII	:	Récapitulatif des patients développant des EI sous Nilotinib.
Tableau VIII	:	Récapitulatif des patients développant des EI sous Dasatinib.
Tableau IX	:	Incidence annuelle de la LMC dans différents pays
Tableau X	:	les résultats de différentes séries concernant l'âge
Tableau XI	:	La distribution selon le sexe dans différentes séries
Tableau XII	:	Score pronostic de Sokal
Tableau XIII	:	Calcul du score ELTS et niveaux de risques
Tableau XIV	:	Grades de leucopénie et neutropénie selon l'OMS
Tableau XV	:	Comparaison des EI hématologiques de l'imatinib
Tableau XVI	:	Comparaison des principales EI non hématologiques de l'imatinib
Tableau XVII	:	Critères de réponse cytogénétiques
Tableau XVII	l:	Jalons de réponse exprimés en BCR-ABL1 à l'échelle internationale (IS) selon l'ELN 2020.
Tableau XIX	:	Résistance primaire et secondaire selon le NCCN
Tableau XX	:	Comparaison des EI hématologiques de grade $\frac{3}{4}$ chez les patients sous Nilotinib.
Tableau XXI	:	Fréquence des principaux effets secondaires non hématologiques selon les études
Tableau XXII	:	Recommandations thérapeutiques de la LMC en phase chronique pour la première, deuxième et les lignes de traitement ultérieures selon ELN 2013
Tableau XXIII	:	Gestion des effets secondaires hématologiques
Tableau XXIV	:	Adaptation de doses de Bosutinib lors d'EI hématologique
Tableau XXV	:	Adaptation de doses de Ponatinib lors d'EI hématologiques
Tableau XXVI	:	Gestion des EI cardiaques communs aux ITK
Tableau XXVII	:	Surveillance et gestion des troubles glycémiques
Tableau XXVIII	:	Principales perturbations du bilan hépatique et leur gestion

Tableau XXIX : Choix des ITK en fonction du terrain

Liste des figures

- Figure 1** : Répartition des patients selon les tranches d'âge
- Figure 2** : Répartition des patients selon le sexe
- Figure 3** : Circonstances de découverte de la LMC dans notre série
- Figure 4** : Répartition des patients selon résultats de l'examen clinique
- Figure 5** : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine :
- Figure 6** : Répartition des patients selon les phases de la maladie
- Figure 7** : Répartition des patients selon leur score pronostic (score de Sokal)
- Figure 8** : Pourcentage des patients qui ont présenté une anémie lors de la prise d'Imatinib
- Figure 9** : Répartition de l'anémie selon le grade dans notre série de patients mis sous Imatinib
- Figure 10** : Répartition des effets secondaires dans le traitement de première ligne
- Figure 11** : Répartition des motifs du passage vers le traitement de deuxième ligne
- Figure 12** : Répartition des motifs du passage vers le traitement de troisième ligne
- Figure 13** : Répartition des effets secondaires du traitement de deuxième ligne
- Figure 14** : Répartition des effets secondaires dans le traitement de troisième ligne
- Figure 15** : Fréquence de survenue d'effets indésirables par ITK
- Figure 16** : Nature de toxicité par ITK
- Figure 17** : Portrait de Rudolf Virchow
- Figure 18** : Portraits de David Hungerford et Peter Nowell
- Figure 19** : Schéma de la translocation 9-22 aboutissant au chromosome Philadelphie
- Figure 20** : L'emplacement des deux points de cassure (breakpoints) possibles : au niveau de l'intron séparant les exons 1A et 1B ou entre les exons 1A et a2 dans le gène ABL
- Figure 21** : Structure de la protéine ABL
- Figure 22** : Structure de la protéine BCR
- Figure 23** : Gène BCR et les différents points de cassure schéma

- Figure 24** : Principales voies de signalisation activées par BCR-ABL
- Figure 25** : Caryotype médullaire montrant un chromosome 22 raccourcis correspondant au chromosome Philadelphie et un chromosome 9 plus long
- Figure 26** : Résultat FSIH d'une translocation t(9;22)(q34;q11)
- Figure 27** : Représentation simplifiée du séquençage de nouvelle génération (NGS)
- Figure 28** : Calcul indice de Sokal
- Figure 29** : Calcul indice de Sokal modifié
- Figure 30** : Résumé de l'historique des traitements de la LMC
- Figure 31** : Mécanisme d'action de l'imatinib sur BCR-ABL
- Figure 32** : Les mécanismes cellulaires proposés des effets sur la cible et hors cible des inhibiteurs multi-kinases
- Figure 33** : Grades de l'anémie selon la classification CTCAE (Common terminology Criteria for Adverse Events) v5.0
- Figure 34** : Scores OMS - Evaluation de la sévérité des thrombopénies
- Figure 35** : Les mécanismes de résistance à l'imatinib



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

ABL	:	Abelson
ACA	:	Anomalies chromosomiques additionnelles
ACC/Ph+	:	Anomalies chromosomiques clonales dans les cellules Ph+
ADN	:	Acide désoxyribonucléique
ADP	:	Adénopathies
AEG	:	Altération de l'état général
AINS	:	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALAT	:	Alanine aminotransférase
AMM	:	Autorisation de Mise sur le Marché
AMPK	:	AMP-activated protein kinase
ARN	:	Acide ribonucléique
ARNm	:	Acide ribonucléique messenger
ASAT	:	Aspartate aminotransférase
ATB	:	Antibiothérapie
ATCD	:	Antécédent
ATP	:	Adénosine triphosphate
AVC	:	Accident vasculaire cérébral
BCR-ABL	:	Breakpoint Cluster Region-Abelson Murine Leukemia
BK	:	Bacille de koch
CAT	:	Conduite à tenir
CM	:	Cutaneo-muqueux
DT2	:	Diabète de type 2
ECG	:	Electrocardiogramme
EGF-R	:	Epidermal Growth Factor Receptor
EI	:	Effets indésirables
EIF2	:	Eukaryotic Translation Initiation Factor 2
ELN	:	European LeukemiaNet
EMA	:	European Medicines Agency
EUTOS	:	European Treatment and Outcome Study of CML
FAR	:	Forces armées royales
FDA	:	Food and Drug Administration

FISH	:	fluorescence in situ hybridization
GAP	:	GTPaseactivating protein
GB	:	Globules blancs
GDP	:	guanosine diphosphate
GLUT4	:	Glucose Transporter 4
GTP	:	Guanosine triphosphate
HBA1C	:	Hémoglobine glyquée A1c
HBG	:	Hémoglobine
HLA	:	Human leukocyte antigen
HPM	:	Hépatomégalie
HTA	:	Hypertension artérielle
IEC	:	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IFN-α:	:	Interféron-alpha
INTER	:	Intermédiaire
ITK	:	Inhibiteurs de la tyrosine kinase
IU	:	Infection urinaire
LMC	:	leucémie myéloïde chronique
LDH	:	Lacticodéshydrogénase
LMMC	:	Leucémie myélomonocytaire chronique
LLA	:	leucémies aiguës lymphoblastiques
LMA	:	Leucémie myéloïde aigue
LOW	:	Bas
LSN	:	Limite supérieure normale
M-BCR	:	Major BCR
m-BCR	:	minor BCR
NCCN	:	National Comprehensive Cancer Network
NFS	:	Numération de la formule sanguine
NGS	:	Next generation sequencing
NLS	:	Nuclear localization signal
OMS	:	Organisation mondiale de la Santé

PC	:	Phase chronique
PDGF	:	Platelet-derived growth factor
Ph	:	Philadelphia
PHG	:	Pesanteur de l'hypochondre gauche
PI3	:	Phosphatidyl Inositol 3
PNN	:	Polynucléaires neutrophiles
RCyC	:	Réponse cytogénétique complète
RCyM	:	Réponse cytogénétique majeure
RCyP	:	Réponse cytogénétique partielle
RHC	:	Réponse hématologique complète
RMC	:	Réponse moléculaire complète
RMM	:	Réponse moléculaire majeure
RMP	:	Réponse moléculaire profonde
RQ-PCR	:	Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction
RT-PCR	:	Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
RTU	:	Résection trans-urétral de prostate
SD	:	Syndrome
SH	:	SRC homology
SPM	:	Splénomégalie
TBK	:	Tuberculose
TCA	:	Temps de céphaline activée
TDM	:	Tomodensitométrie
TCMH	:	Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TFR	:	Rémission moléculaire sans traitement
TP	:	Temps de prothrombine
TTT	:	Traitement
VEGF-R	:	Vascular endothelial growth factor receptor
VGM	:	Volume Globulaire Moyen
μ-BCR	:	Micro-BCR



PLAN



INTRODUCTION	01
I. Généralités	02
II. Objectifs de l'étude	02
PATIENTS ET METHODES	03
I. Patients	04
II. Méthodes	04
1. Critères d'inclusion	04
2. Critères d'exclusion	04
3. Recueil des données	04
4. Analyse des données	05
RESULTATS	06
I. Profil démographique	07
1. Age	07
2. Sexe	07
3. La situation socio- économique	08
II. Plan clinique	08
1. Antécédents	08
2. Circonstances de découverte	09
3. Examen Clinique	09
III. Plan biologique	10
1. Hémogramme	10
1.1 Numération de la formule sanguine	10
1.2 Frottis sanguin	11
2. Myélogramme	12
3. Le caryotype médullaire	12
4. Biologie moléculaire	12
IV. Phase de la maladie	12
V. Score pronostique	13
VI. Prise en charge thérapeutique :	14
1. Traitement symptomatique	14
2. Hydroxyurée	14
3. Traitement ITK de première ligne	17

3.1 Réponse au traitement	17
3.2 Effets indésirables	17
4. Traitement de deuxième ligne	25
4.1 Réponse au traitement	25
4.2 Effets indésirables	26
5. Traitement de troisième ligne	30
5.1 Réponse au traitement	30
5.2 Effets indésirables	30
VII. Récapitulatif des effets indésirables	33
DISCUSSION	35
I. Présentation de la LMC	36
1. Historique	36
2. Définition	38
3. Epidémiologie	38
3.1. Incidence/prévalence	39
3.2. Age	40
3.3. Sexe	40
4. Etiologies	41
5. Physiopathologie	41
II. Démarche diagnostique	47
1. Présentation clinique	47
1.1 Circonstances de découverte/clinique :	47
1.2 Phases de la maladie	47
2. Diagnostic	49
2.1 Anomalies orientant diagnostic	50
2.2 Confirmation diagnostic	50
2.3 En résumé	54
3. Evaluation pronostique au moment du diagnostic	55
3.1 Score de Sokal	55
3.2 Score ELTS	57
III. Traitement de la leucémie myéloïde chronique	58
1. Evolution du traitement de la LMC au fil du temps	58
1.1 Traitements avant l'ère des inhibiteurs tyrosine kinase	58
1.2 Développement des inhibiteurs tyrosine kinase	58

2. Traitements avant la découverte des inhibiteurs de tyrosine kinase	60
2.1 Busulfan et hydroxurée	60
2.2 Interferon alpha	60
2.3 Allo greffe de cellules souches hématopoïétiques	61
3. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase	61
3.1 ITK de première génération	61
3.2 ITK de deuxième génération	75
3.3 ITK de troisième génération	79
4. Stratégie thérapeutique	83
5. Gestion des effets secondaires	85
5.1 Gestion des EI hématologiques	85
5.2 Gestion des EI non hématologiques	89
RECOMMANDATIONS	95
I. Optimisation du choix des ITK en première ligne	96
II. Nos recommandations	99
LIMITES DE L'ETUDE	100
CONCLUSION	102
RESUMES	104
ANNEXES	111
BIBLIOGRAPHIE	117



INTRODUCTION



I. Généralités :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne rare appartenant au groupe de néoplasies myéloprolifératives.

Elle est définie par une anomalie cytogénétique acquise caractéristique nommée chromosome de Philadelphie (Ph), témoignant d'une translocation réciproque entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 (1).

Cette anomalie est responsable de la fusion de deux gènes spécifiques, le gène BCR et le gène ABL, créant ainsi un gène chimérique appelé BCR-ABL. La protéine produite par ce gène mutant joue un rôle central dans la croissance excessive des cellules leucémiques qui sont à l'origine de la production excessive de globules blancs.

L'identification de son marqueur moléculaire BCR-ABL a permis non seulement de développer une thérapie ciblée (les inhibiteurs de la tyrosine kinase), mais aussi de mettre en place des techniques plus performantes pour assurer son diagnostic et son suivi reposant actuellement sur la biologie moléculaire. Ceci a permis de modifier de manière spectaculaire le pronostic de cette maladie hématologique considérée comme incurable (2).

Les ITK présentent en effet une forte spécificité pour la protéine de fusion BCR/ABL qui est la cause principale de la maladie. Ils possèdent une affinité importante pour cette protéine de fusion en se liant à la protéine oncogénique. Ils permettent l'inhibition puissante de l'activité tyrosine kinase, ce qui inhibe la prolifération leucémique et induit l'apoptose des cellules BCR/ABL positives.(3) Cependant d'autres protéines sont également inhibées, par conséquent, ils peuvent être à l'origine d'une large gamme d'effets indésirables.

II. Objectifs de l'étude :

L'objectif de cette étude était d'étudier la nature et la prévalence des EI des ITK ainsi que conduite devant ces derniers pour obtenir une prise en charge optimale des patients atteints de la LMC.



PATIENTS ET METHODES



I. Patients :

Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur dix-sept cas de LMC, étalée sur une période de 7 ans de janvier 2016 à août 2023 réalisée au sein du service d'hématologie clinique à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

II. Méthodes :

1. Critères d'inclusion :

Les patients :

- Suivis au service d'hématologie clinique à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.
- Entre janvier 2016 et août 2023.
- Les patients avec un dossier médical complet, ayant ainsi bénéficié des examens suivants :
- Hémogramme avec frottis sanguin, myélogramme, caryotype et biologie moléculaire

Et ayant reçu un traitement par les inhibiteurs de la tyrosine kinase qui s'est compliqué d'EI significatif (> grade 2 de l'OMS)

2. Critères d'exclusion :

Patients qui ont reçu un traitement par les ITK et n'ayant pas présenté d'EI notable.

Dossiers incomplets ou inexploitable.

3. Recueil des données :

Le recueil des données cliniques s'est fait à partir des dossiers médicaux archivés au service d'hématologie clinique. Toutes les données ont été exploitées grâce à une fiche d'exploitation précisant les aspects sociodémographiques, cliniques, et biologiques de chaque patient, tout en se focalisant sur les informations concernant le traitement par les inhibiteurs

tyrosine kinase : les doses, l'efficacité, le suivi et l'apparition des effets indésirables avec leur prise en charge.

4. Analyse des données :

Nous avons procédé à l'analyse statistique des données à l'aide du logiciel Excel 2016.

La saisie des textes et des tableaux a été faite sur le logiciel Microsoft Word 2016, celle des graphiques sur le logiciel Excel 2016. Les résultats ont été exprimés en pourcentages ou en moyennes et médianes en fonction des variables étudiées.



RESULTATS



I. Profil démographique :

1. Age :

L'âge moyen de nos patients est de 53.7 ans avec des extrêmes allant de 17 à 76 ans. Un maximum de fréquence était observé dans la tranche d'âge comprise entre 60 et 69 ans.

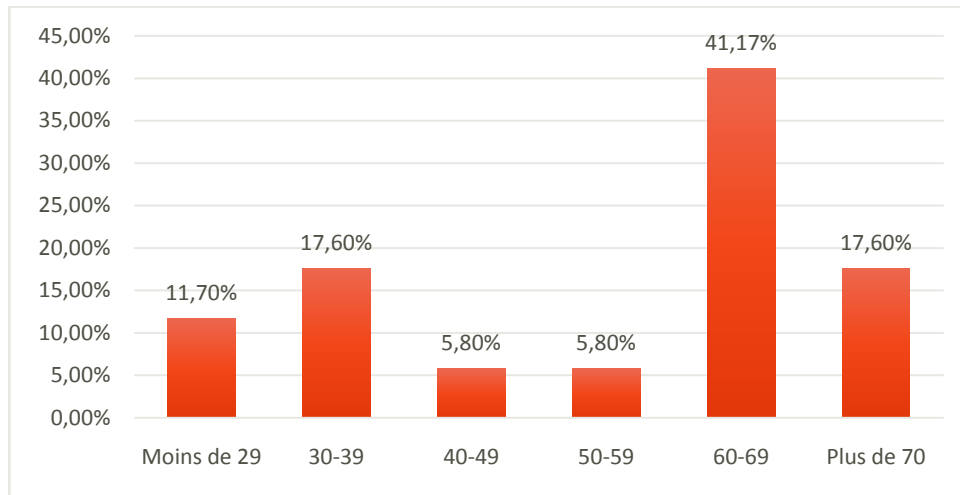


Figure 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

2. Sexe :

Sur les 17 patients étudiés, il y'a 10 hommes et 7 femmes avec un sexe ratio (H/F) de 1.42.

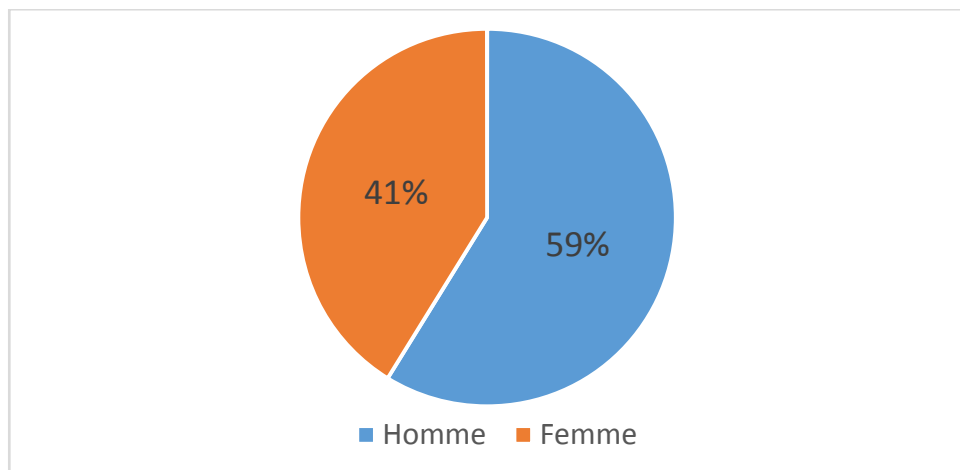


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

3. La situation socio- économique

Quinze des 17 patients bénéficient d'une couverture sociale, dont :

- La mutuelle des Forces Armées Royales (FAR) chez 12 patients.
- La mutuelle de la Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale (CNOPS) chez 3 patients.

II. Plan clinique :

1. Antécédents :

L'exposition aux radiations ionisantes et aux hydrocarbures n'a été rapportée chez aucun de nos patients.

Aucun antécédent familial de leucémie myéloïde chronique n'a été retrouvé. 5 des 17 patients ont des antécédents médicaux /chirurgicaux répartis comme suit :

Tableau I : Antécédents médicaux et chirurgicaux des patients dans notre série

	Antécédent
Patient 1	<ul style="list-style-type: none">• Cholécystectomie
Patient 2	<ul style="list-style-type: none">• HTA chronique depuis 30 ans• DT2 sous régime• RTU de prostate• Chirurgie de prothèse de genou
Patient 3	<ul style="list-style-type: none">• DT2
Patient 4	<ul style="list-style-type: none">• HPB• Hernie inguinale
Patient 5	<ul style="list-style-type: none">• Cécité sur HTA• Tumeur de l'œil gauche opérée en 2007• AVC causant une hémiplégie• Sous rifampicine pour TBK pulmonaire diagnostiquée 3 mois avant le découverte de la LMC

2. Circonstances de découverte :

Le mode de révélation le plus fréquent était une pesanteur de l'hypochondre gauche chez 7 patients (soit 41%), suivie par une altération de l'état général chez 4 patients (soit 23%).

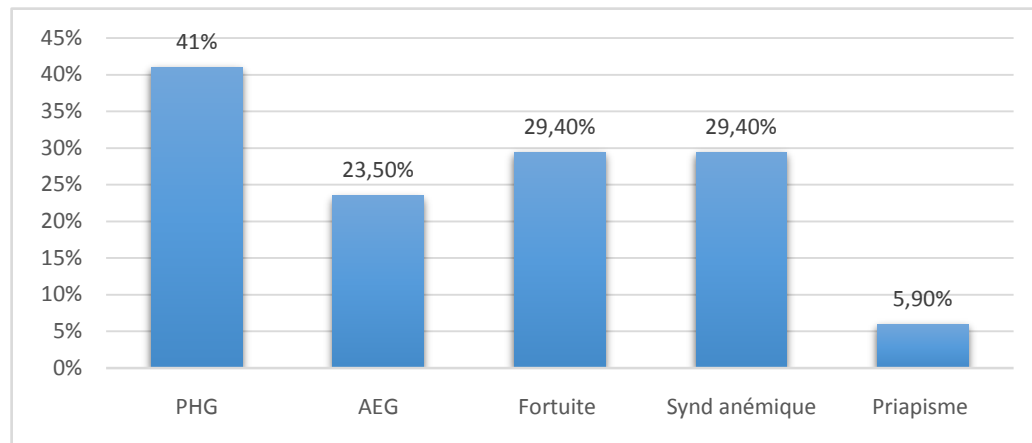


Figure 3 : Circonstances de découverte de la LMC dans notre série

3. Examen clinique :

Les signes physiques constatés chez les patients dans notre série étaient caractérisés par la prédominance de la splénomégalie (SPM) présente chez 7 patients (41%), et une pâleur cutanéomuqueuse chez 4 patients (23%), alors que l'examen clinique du reste des patients (35%) s'est avéré normal.

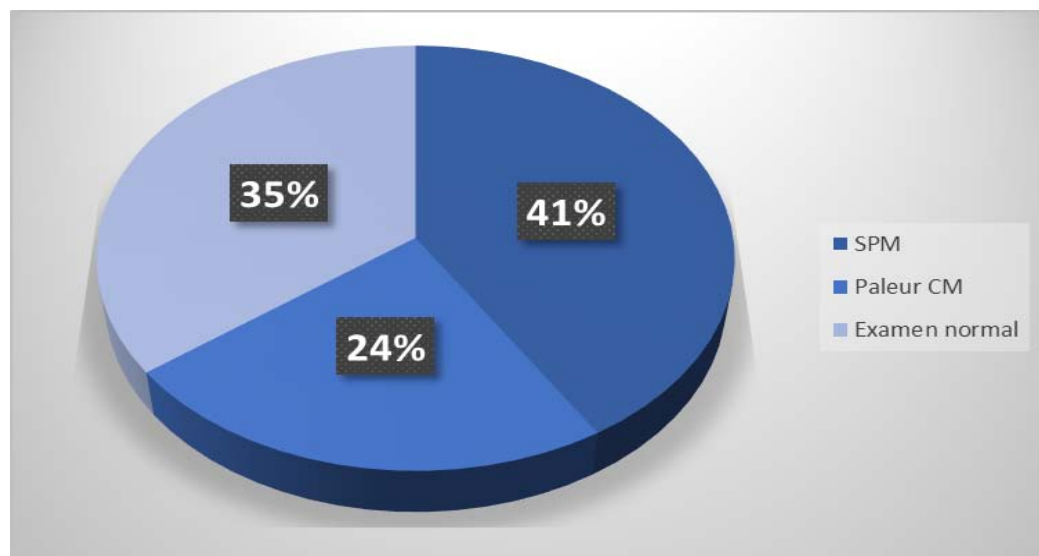


Figure 4 : Répartition des patients selon les résultats de l'examen clinique

III. Plan biologique :

1. Hémogramme :

Tous nos patients ont bénéficié d'un hémogramme au diagnostic, et qui a objectivé des résultats pathologiques dans 100% des cas étudiés.

1.1. Numération de la formule sanguine :

a. Les leucocytes :

Le nombre de leucocytes est le paramètre le plus perturbé : l'hyperleucocytose est observée chez la totalité des patients avec une moyenne de 171,6 G/L et des extrêmes allant de 44,5 à 467.7 G/L.

b. Le taux de plaquettes :

Une thrombocytose est notée chez 41% de nos patients avec un taux moyen de 405,6 G/L et des extrêmes allant de 107 à 1258 G/L.

c. L'hémoglobine :

Chez nos patients, le taux moyen d'hémoglobine est de 10,33 g/dl, avec des extrêmes allant de 6.9 à 13,2 g/dl.

**Complications des inhibiteurs tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique :
Expérience du service d'hématologie clinique dans l'hôpital militaire Avicenne**

Une anémie est observée chez la majorité de nos patients (88%) dont les valeurs d'hémoglobine étaient comprises entre 6,9 et 11,8g/dl.

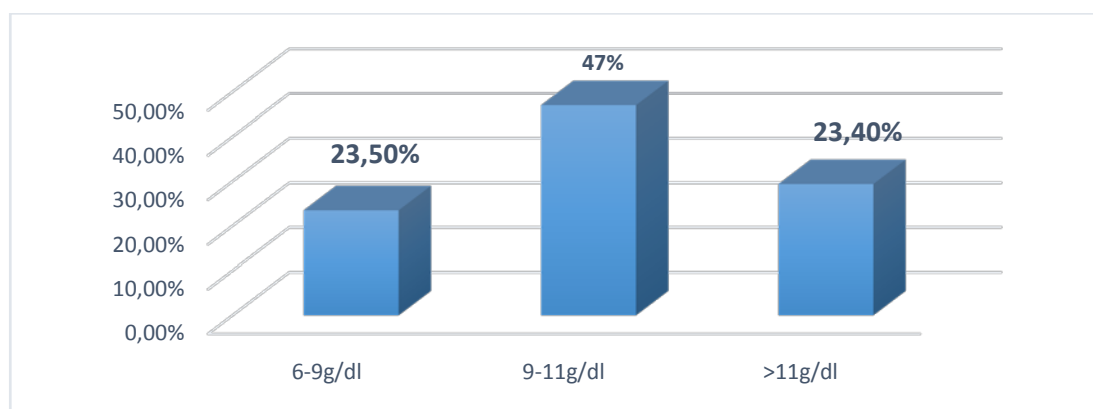


Figure 5 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine :

1.2. Frottis sanguin :

L'étude du frottis sanguin montre chez nos patients une myélémie avec un taux moyen de 39% et des extrêmes allant de 13% à 56%.

Tableau II : Distribution des patients en fonction du taux de myélémie

		Nombre	Pourcentage
Myélémie	10-30%	3	18%
	>30%	14	82%

2. Myélogramme :

Le myélogramme objective la présence des blastes médullaires chez 88% de nos patients avec une moyenne de 3% et des extrêmes allant de 0 à 15%.

Tableau III : Distribution des patients en fonction des données du myélogramme

	Caractéristiques	Nombre	Pourcentage
Taux de blastes	<5%	14	82.3%
	5-10%	2	11.7%
	>10%	1	6%

3. Caryotype médullaire :

Le caryotype médullaire objective la présence de la translocation t (9,22) chez 94% des patients avec absence des anomalies cytogénétiques additionnelles (ACA) chez tous les patients.

4. Biologie moléculaire :

Au moment du diagnostic, la quantification de transcrite de fusion BCR-ABL1 par le test GeneXpert est effectuée chez tous nos patients, chez qui les résultats sont positifs avec une moyenne du ratio BCR-ABL1/ABL1 de 84% et des extrêmes allant de 36 à 159%.

IV. Phase de la maladie :

Parmi les 17 patients inclus dans notre étude, 16 patients sont en phase chronique de la maladie avec un seul patient en phase accélérée au moment du diagnostic.

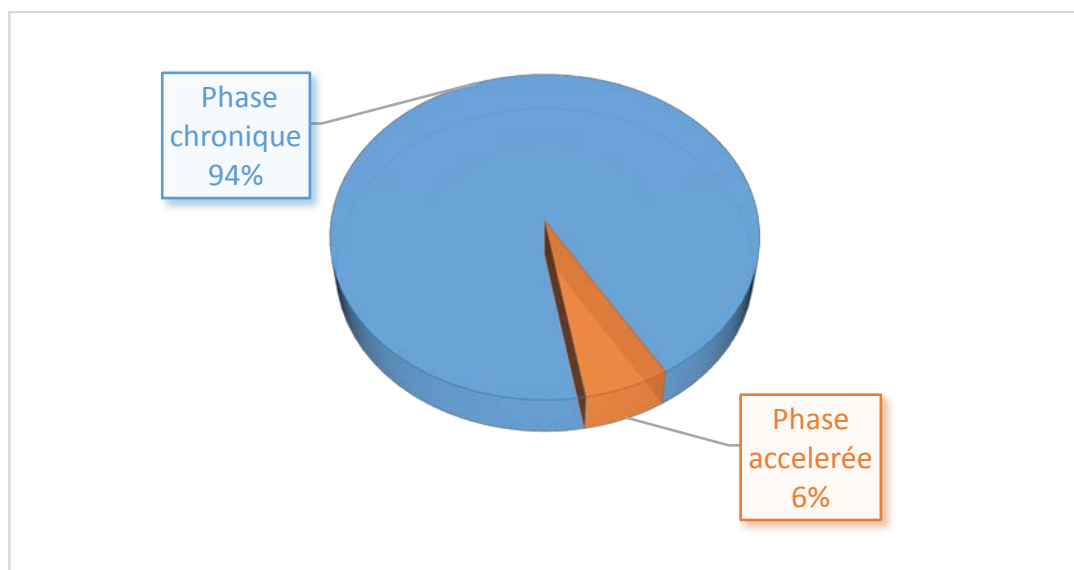


Figure 6 : Répartition des patients selon les phases de la maladie

V. Score pronostique :

Tous nos patients sont classés selon le score pronostique de Sokal qui nous a permis de les répartir en 3 groupes comme suivant :

- Un groupe à bas risque, composé de de 3 patients (17.6%) avec un score de Sokal <0.8 .
- Un groupe à risque intermédiaire, composé de 9 patients (52.9%) avec un score de Sokal entre 0.8 et 1.2.
- Un groupe à haut risque, fait de 5 patients (29%) avec un score de Sokal > 1.2 .

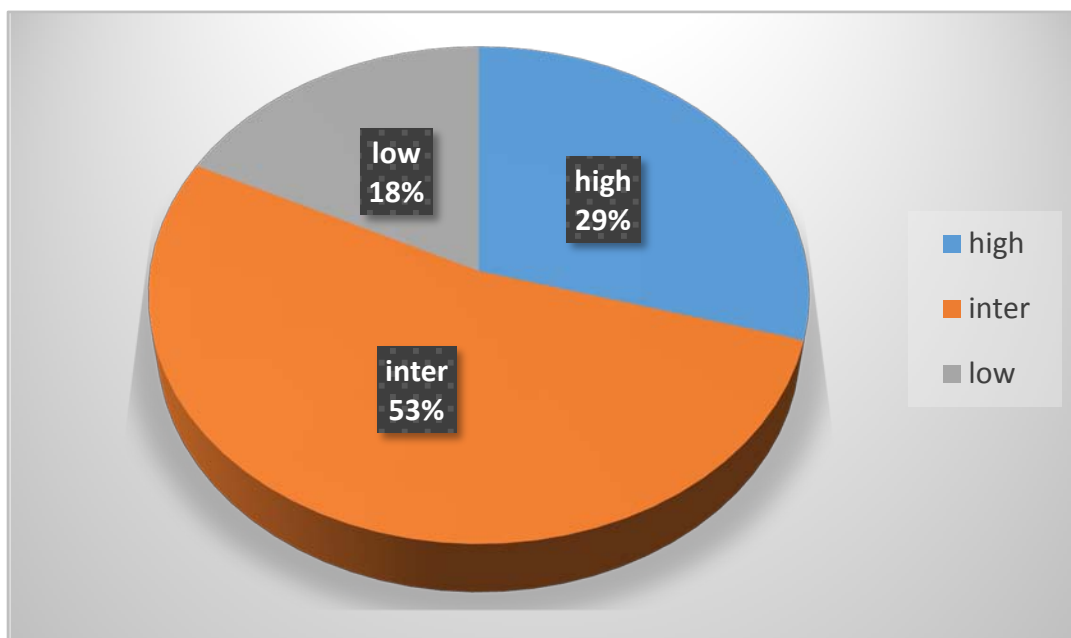


Figure 7 : Répartition des patients selon leur score pronostic (score de Sokal)

VI. Prise en charge thérapeutique :

1. Traitement symptomatique :

Tous nos patients ont été hospitalisés initialement et on reçu :

- Une hydratation par voie veineuse périphérique à raison de 3 à 4L/j de sérum physiologique.
- Une thromboprophylaxie à base de 0,4mL/j d'Enoxaparine en sous cutané durant l'hospitalisation.
- Un traitement hypouricémiant à base d'allopurinol pour une durée maximale de 1 mois.

2. Hydroxyurée :

Tous nos patients (17) ont été mis sous hydroxyurée en pré phase à la dose de 2g/j, en attendant la confirmation du diagnostic pour une période moyenne de 10,29 jours et des extrêmes allant de 2 à 20 jours.

Complications des inhibiteurs tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique : Expérience du service d'hématologie clinique dans l'hôpital militaire Avicenne

Le tableau IV résume les propriétés démographiques, score pronostique et chaque ligne de traitement utilisé.

Tableau IV :Liste des patients avec chaque ligne de traitement utilisée

Patient	Age/sexe	ATCDS	SOKAL	Première ligne	Deuxième ligne	Troisième ligne
1	68/F	Cholécystectomie	HIGH	imatinib 400mg/jr	Résistance→nilotinib 800mg/jr	Résistance→dasatinib 140mg/jr
2	76/H	HTA-RTU-DT2	INTER		Intolérance→nilotinib 800mg/jr	X
3	72/H	DT2	INTER		Intolérance→nilotinib 800mg/jr	Intolérance→dasatinib 140mg/jr
4	71/H	HPB-hernie	INTER		X	X
5	62/H	Cécité sur HTA- AVC-TBK-	INTER		X	X
6	65/F	X	HIGH		X	X
7	46/F	X	INTER		X	X
8	22/F	X	LOW		Intolérance→nilotinib 800mg/jr	X

Complications des inhibiteurs tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique : Expérience du service d'hématologie clinique dans l'hôpital militaire Avicenne

9	69/H	X	HIGH		X	X
10	67/H	X	INTER		X	X
11	50/F	X	LOW		X	X
12	33/H	X	INTER		Résistance→nilotinib 800mg/jr	X
13	37/F	X	INTER		Résistance →nilotinib 800mg/jr	Résistance→dasatinib 140mg/jr
14	60/H	X	INTER		Résistance→nilotinib 800mg/jr	X
15	32/H	X	HIGH		Résistance→nilotinib 800mg/jr	Résistance→dasatinib
16	17/H	X	LOW		X	X
17	67/H	X	HIGH		X	X

3. Traitement ITK de première ligne :

Tous nos patients ont été mis sous Imatinib à la dose de 400mg/j en une seule prise par jour.

3.1. Réponse au traitement :

Dans notre série 14 patients (82%) ont eu une réponse initiale optimale à l'imatinib lors des 3 premiers mois en se basant sur la surveillance par biologie moléculaire : RQ-PCR selon les critères de l'ELN 2013 avec un taux de IS BCR-AL variant entre 1.74% et 6%.

Trois patients (18%) ont été mis sous traitement de deuxième ligne dont :

- Deux patients (11.7%) ont présenté une résistance lors des premières semaines.
- Un patient (5.8%) a présenté un échec thérapeutique avec ascension de l'IS BCR-AL 6 mois plus tard.

3.2. Effets indésirables :

Dans notre étude 11 patients (soit 64,70%), ont présenté des effets indésirables répartis comme suit :

a. Toxicité hématologique :

Au total 6 patients (soit 35,29%), ont développé une toxicité hématologique :

- Deux patients ont présenté une pancytopénie menant à un arrêt temporaire de traitement puis reprise avec dose progressive (200mg/jr puis 300mg/jr) :
 - Patient 11 : myocardite avec arrêt temporaire de l'imatinib et instauration d'un traitement symptomatique :
 - Transfusion de 2 culots globulaires.
 - Reprise traitement après 1 mois à la dose de 200mg/jr puis 300mg/jr.

**Complications des inhibiteurs tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique :
Expérience du service d'hématologie clinique dans l'hôpital militaire Avicenne**

- Patient 6 : -Arrêt temporaire d'Imatinib :
 - Supplémentation fer et acide folique.
 - Reprise d'Imatinib après 15 jours à la dose de 200mg/jr puis 300mg/jr.
- Deux patients ont présenté une pancytopénie légère nécessitant une surveillance avec 1 patient conservant une anémie et normalisation des autres lignées.
- Deux patients ont présenté une anémie normochrome normocytaire modérée isolée nécessitant une simple surveillance.

Tableau V : Récapitulatif des effets indésirables hématologiques sous imatinib

Patients	Anémie g/dl	Leucopénie /mm ³	Neutropénie / mm ³	Thrombopénie / mm ³	Retentissement/prise en charge
3	10	3730	X	58 000	➤ Surveillance
6	6,7	1770	230	32 000	➤ Arrêt traitement puis réintroduction a demi-dose de 200mg/jr
7	10,8	X	X	X	➤ Surveillance
11	7,6	2530	1100	152 000	➤ Myocardite nécessitant arrêt imatinib + traitement symptomatique puis reprise à demi dose 200mg/jr puis 300 mg/jr
12	9	X	X	X	➤ Surveillance
13	8,1 9,1	3190	1140	94 000	➤ Surveillance ➤ Surveillance

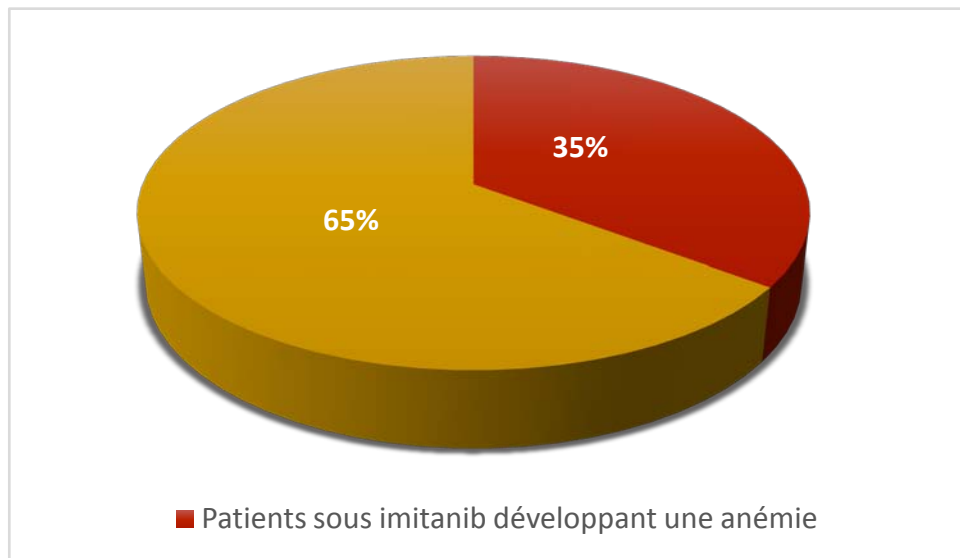


Figure 8 : Pourcentage des patients qui ont présenté une anémie lors de la prise d'imatinib

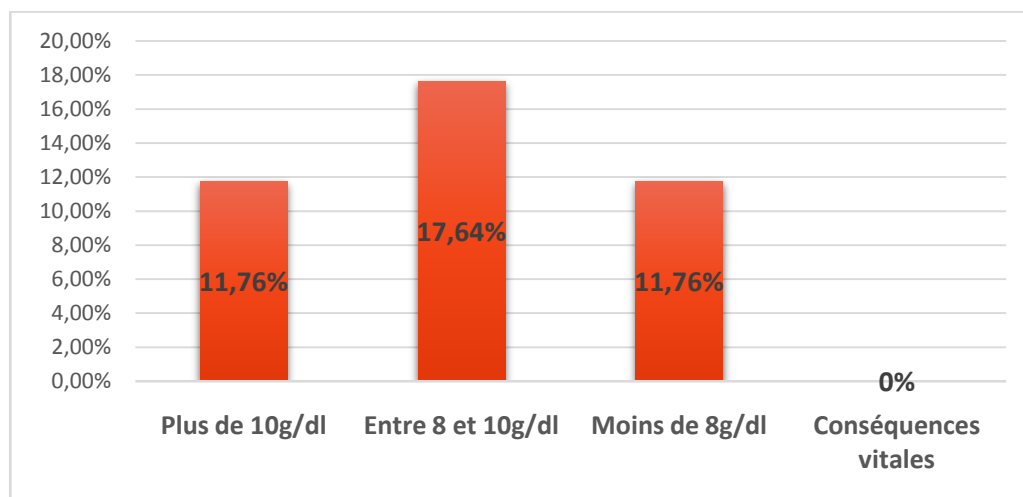


Figure 9 : Répartition de l'anémie selon le grade dans notre série de patients mis sous imatinib

b. Toxicité non hématologique :

Dans notre série, 8 patients (47%) ont développé des effets indésirables non hématologiques répartis comme suit :

- Signes généraux : 4 patients ont présenté des œdèmes superficiels à type d'œdèmes palpébraux et du visage.

**Complications des inhibiteurs tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique :
Expérience du service d'hématologie clinique dans l'hôpital militaire Avicenne**

- Une notion de vertige et hypoacousie a été notée chez la patiente 6 non améliorée par la réduction de dose.
- Cutanée : 2 patients ont présenté une toxidermie généralisée nécessitant le switch vers le traitement de deuxième ligne.
- Cardiaque : La patiente 11 a présenté une myocardite traitée par les bêtabloquants et l'aspirine et l'inhibiteur de l'enzyme de conversion avec un arrêt de traitement puis reprise avec dose progressive.
- Infection : Le patient 10 atteignant une rémission moléculaire majeure s'est présenté avec un syndrome ascitique fébrile traduisant une tuberculose péritonéale. L'imatinib a été arrêté et un traitement anti-bacillaire a été démarré. Le patient est resté en rémission sans traitement (TFR).
- Douleur musculo-squelettique : Le patient 8 a nécessité un switch vers le traitement de deuxième ligne en raison de l'apparition de crampes invalidantes et douleurs inflammatoires du genou après 5 mois de traitement.
- Intolérance digestive : Le patient 2 avec une constipation (notion de constipation chronique avant ITK)
- Anomalies biochimiques : 4 patients ont développé des hyperglycémies dont 1 a dévoilé une augmentation des triglycérides et 2 autres ont présenté au bilan une élévation des taux du LDH.

**Complications des inhibiteurs tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique :
Expérience du service d'hématologie clinique dans l'hôpital militaire Avicenne**

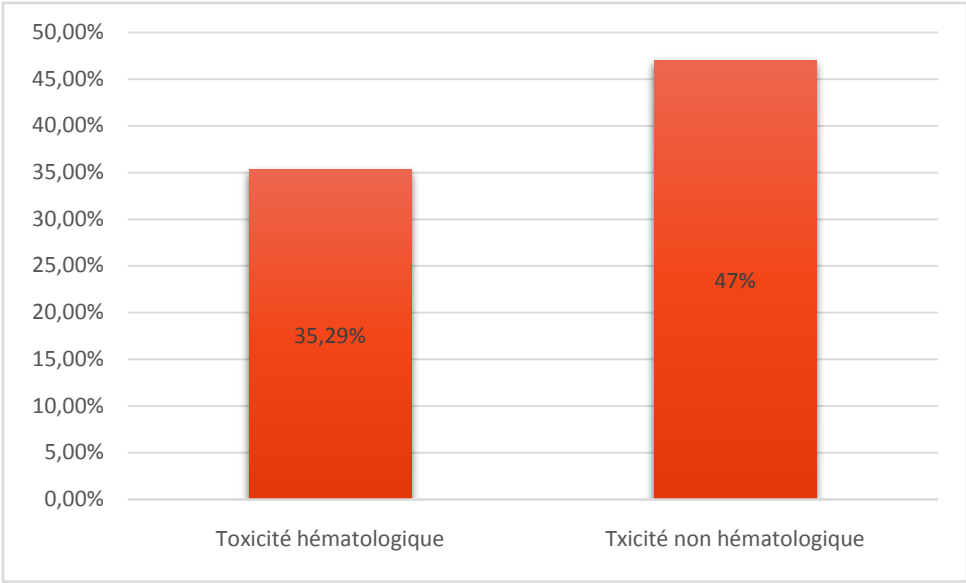


Figure 10 : Répartition des effets secondaires dans le traitement de première ligne

**Complications des inhibiteurs tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique :
Expérience du service d'hématologie clinique dans l'hôpital militaire Avicenne**

Les EI hématologiques et non hématologiques de tous les patients sous imatinib sont résumés dans le tableau VI.

Tableau VI : Récapitulatifs des patients développant des effets indésirables lors de la prise d'imatinib

Patient	Age	ATCD	SOKAL	ITK	EI et délai par rapport au début du TTT	CAT et évolution
2	76	HTA chronique depuis 30 ans +diabète sous régime RTU prostate Chirurgie de prothèse genou	INTER	400mg	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperglycémie au 3 ème mois Constipation au 3 ème mois • Elévation LDH après 4 mois • Œdèmes palpébraux et ongles cassants après 7 mois • Toxidermie + mucite buccale au 10^{ème} mois 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Règles hygiéno-diététiques ➤ Surveillance ➤ Persistance jusqu'à disparition lors du switch ➤ SWITCH avec disparition de la toxidermie et la mucite
3	72	DT2	INTER	400mg	<ul style="list-style-type: none"> • Toxidermie généralisée après 2 mois 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ SWITCH et disparition
4	71	HPB Hernie inguinale	INTER	400mg	<ul style="list-style-type: none"> • Pancytopénie au 5 ème mois 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Surveillance puis normalisation progressive de la NFS

**Complications des inhibiteurs tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique :
Expérience du service d'hématologie clinique dans l'hôpital militaire Avicenne**

6	65	Absent	HIGH	400mg	<ul style="list-style-type: none"> • Pancytopénie + Infection(SRAS19) à 2 mois • Œdèmes superficielles à 12mois • Vertige+ hypoacousie à 45 jours • Hyperglycémies et augmentation des triglycérides à 12 mois 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Arrêt pendant 1 mois avec amélioration de la NFS puis reprise à demi dose de 200 mg/jr ➤ Disparition progressive des œdèmes ➤ Persistance des vertiges ➤ Surveillance
7	46	Absent	INTER	400mg	<ul style="list-style-type: none"> • Œdèmes palpébraux et du visage modérées après 15 jours • Anémie grade 2 • Et taux LDH augmenté à 3 mois 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Disparition spontanée ➤ Surveillance ➤ Surveillance
8	22	Absent	LOW	400mg	<ul style="list-style-type: none"> • Crampes invalidantes et douleurs inflammatoires du genou et crampes à 2 mois devenues invalidantes à 5 mois 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ SWITCH et disparition des crampes et des douleurs inflammatoires
9	69	Absent	HIGH	400mg	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperglycémie à partir du 5ème mois 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Surveillance

**Complications des inhibiteurs tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique :
Expérience du service d'hématologie clinique dans l'hôpital militaire Avicenne**

10	67	Absent	INTER	400 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperglycémie après 7 mois • Sd ascitique fébrile (TBK péritonéale) après 4ans en RMP 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Surveillance ➤ Arrêt d'imatinib et traitement anti-bacillaire
11	50	Absent	LOW	400mg	<ul style="list-style-type: none"> • Pancytopénie+ myocardite aux 25èmes jours • Œdèmes superficielles après 3 mois 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Arrêt d'imatinib+ traitement symptomatique (Aspirine +B - bloquants +IEC) +transfusion 2 culots globulaire puis reprise imatinib après 1 mois à demi dose 200mg/jr et augmentation progressive ➤ Disparition œdèmes avec règles hygiéno-diététiques
12	33	Absent	INTER	400mg	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie grade 2 après 9 mois 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Surveillance
13	37	Absent	INTER	400mg	<ul style="list-style-type: none"> • Pancytopénie après 3 mois avec persistance de l'anémie 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Surveillance

4. Traitement de deuxième ligne :

Dans notre étude, 8 patients (soit 47%) ont été mis sous nilotinib à dose de 600 à 800 mg par jour en 2 prises.

Les raisons du passage au traitement de deuxième ligne sont réparties comme ainsi :

- Cinq de ces patients en raison de résistance à l'imatinib (800mg/jr).
- Trois pour intolérance (600mg/jr).

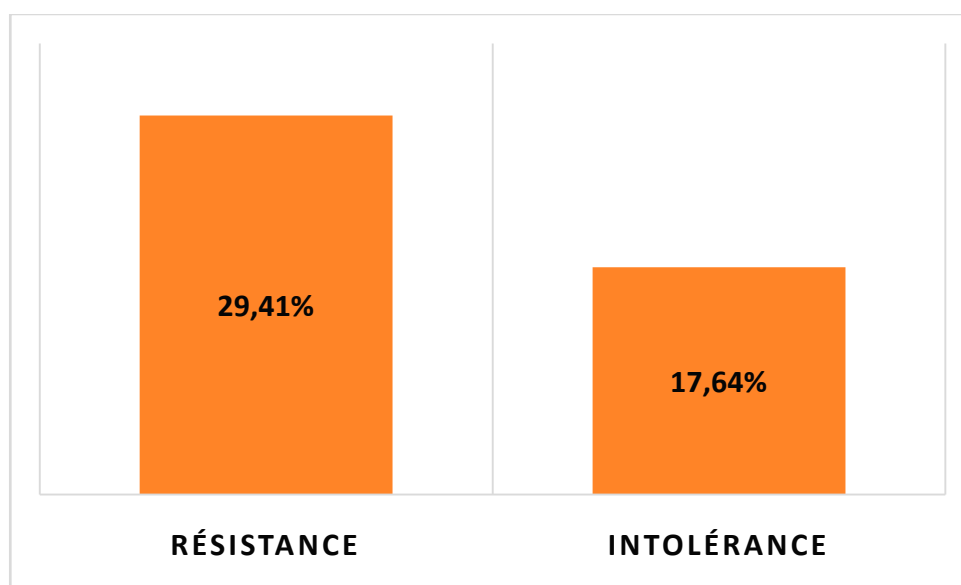


Figure 11 : Répartition des patients en fonction des motifs du passage vers le traitement de deuxième ligne

4.1. Réponse au traitement :

Les 8 patients ont présenté une bonne réponse initiale avec régression du signal moléculaire lors des 6 premiers mois. Cependant 3 patients ont plus tard présenté une ré-ascension de ce dernier traduisant ainsi un échec thérapeutique. Ils sont directement passés au traitement de 3^{ème} ligne par dasatinib.

Un seul patient a nécessité un switch vers dasatinib en raison d'intolérance.

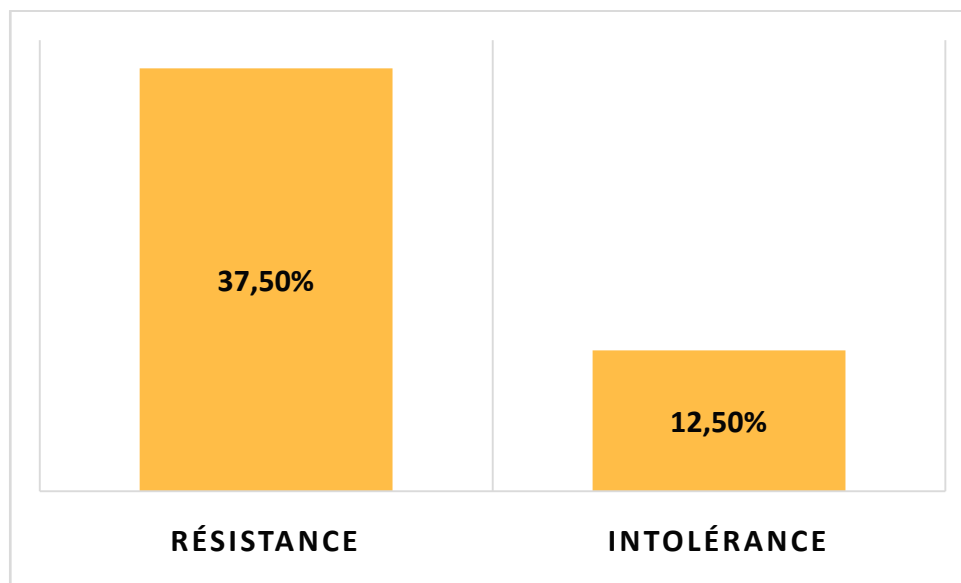


Figure 12 : Répartition des patients en fonction des motifs du passage vers le traitement de troisième ligne

4.2. Effets indésirables :

Les effets indésirables ont été notés chez 5 des 8 patients (62,5%) mis sous nilotinib. Ils sont répartis comme suit :

a. Toxicité hématologique :

Deux patients sous nilotinib ont développé une toxicité hématologique.

- Le patient 13 a développé une pancytopénie (Hgb : 10,4 g/dl – leucocytes : 2700/mm³ – neutrophiles : 450/mm³ – plaquettes : 29.000/mm³) avec arrêt de traitement temporaire jusqu'à normalisation de la NFS puis a présenté une thrombopénie isolée et a été mis sous simple surveillance.
- Le patient 14 a présenté une légère pancytopénie (Hgb : 10,8g/dl – Leucocytes : 3140/mm³ – Neutrophiles : 1884/mm³ – Plaquettes : 117 000/mm³) mis sous surveillance.

b. Toxicité non hématologique :

- Intolérance digestive : elle a été retrouvée chez 2 patients, faite d'une diarrhée chronique chez le patient 13 et une constipation chronique chez le patient 2. Une simple surveillance a été mise en place.
- Toxicité hépatique : elle a été rapportée chez 2 patients, faite de cholestase avec ictère cutanéomuqueux jugulée par une réduction de dose chez le patient 15 à 400mg puis 600mg/jr et un switch vers traitement de 3^{ème} ligne chez le patient 3.
- Signes généraux : Le patient 2 a développé des crampes musculaires.
- Cutanée : Une notion de prurit chez le patient 3.

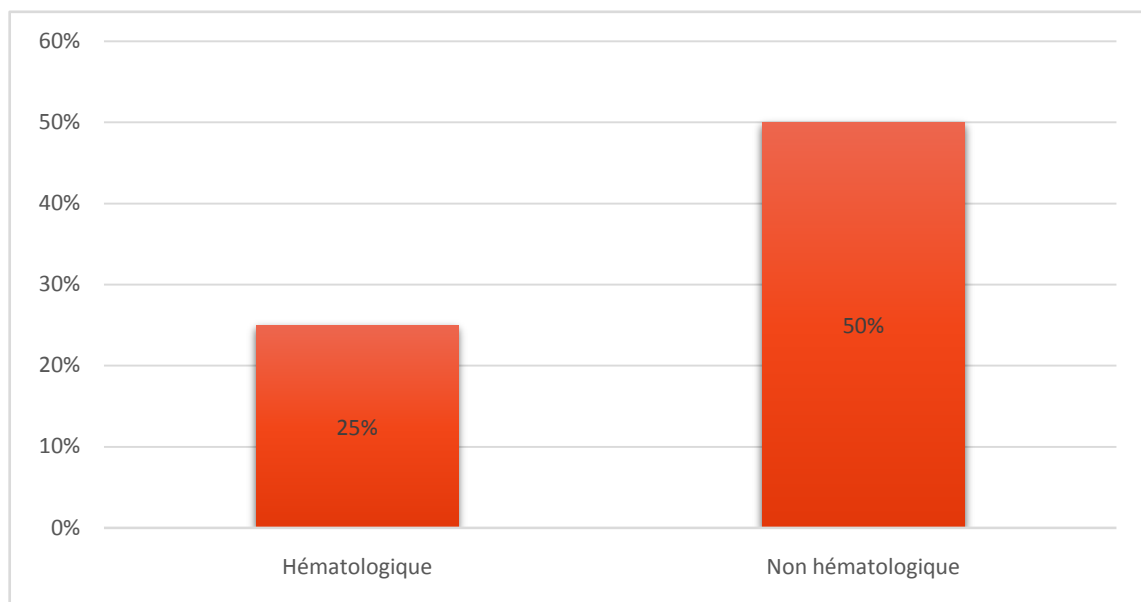


Figure 13 : Répartition des effets secondaires du traitement de 2eme ligne

Les EI indésirables hématologiques et non hématologiques des patients sous nilotinib sont résumés dans le tableau VII.

Complications des inhibiteurs tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique :
 Expérience du service d'hématologie clinique dans l'hôpital militaire Avicenne

Tableau VII : Récapitulatif des patients développant des effets indésirables sous nilotinib

Patient	Age	ATCD	SOKAL	ITK	EI et délai par rapport au début du TTT	CAT
2	70	HTA chronique depuis 30 ans et diabète sous régime RTU prostate Chirurgie de prothèse de genou	INTER	800mg	<ul style="list-style-type: none"> • Constipation après 4 mois • Crampes musculaires après 8 mois 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Surveillance ➤ Surveillance
3	70	Absent	INTER	800mg	<ul style="list-style-type: none"> • Prurit à 2 mois • Cholestase et hyperglycémie au 6ème mois 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Surveillance ➤ Réduction à la dose de 400 mg avec disparition de la cholestase puis augmentation à 600 mg/jr
13	37	Absent	INTER	800mg	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée chronique après 2 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Surveillance

**Complications des inhibiteurs tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique :
Expérience du service d'hématologie clinique dans l'hôpital militaire Avicenne**

					<ul style="list-style-type: none"> • Pancytopénie après 2 mois • Persistance d'une thrombopénie légère 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Arrêt pendant 15 jours jusqu'à normalisation de la NFS puis reprise a 800mg/jr ➤ Surveillance
14	32	Absent	HIGH	800mg	<ul style="list-style-type: none"> • Pancytopénie légère 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Surveillance puis disparition lors du switch en raison de résistance
15	72	Absent	INTER	800mg	<ul style="list-style-type: none"> • Ictère CM et cholestase+cytolyse hépatique après 3 mois • Cholestase hépatique après 1 semaine de réintroduction 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Arrêt pendant 1 mois avec normalisation du bilan hépatique ➤ Switch

5. Traitement de troisième ligne :

Quatre de nos patients (soit 23.5%), ont été mis sous dasatinib (à dose de 140mg/jr) en prise unique suite à l'échec thérapeutique chez 3 patients et à une intolérance chez 1 seul patient au traitement de deuxième ligne (à la dose de 100mg/jr).

5.1. Réponse au traitement :

Deux patients sont en bonne réponse.

Pour les 2 autres, les résultats sont en cours d'exploitation.

5.2. Effets secondaires :

Dans notre série, 3 patients (75%) ont développé des effets indésirables par rapport au traitement de troisième ligne.

a. Toxicité hématologique :

Deux de nos 4 patients (soit 50%) sous dasatinib ont développé des effets indésirables hématologiques.

La patiente 1 a développé une toxicité hématologique faite d'une NFS trouble avec lymphocytose, une aniocytose et une carence en vitamine B12 avec comme conséquence une asthénie.

Le patient 3 a développé une anémie microcytaire.

b. Toxicité non hématologique :

La patiente 1 a aussi développé plusieurs effets secondaires non hématologiques faits principalement d'un épanchement pleural de grande abondance traité par ponction pleurale évacuatrice et Lasilix et des œdèmes superficiels d'où la réduction de dose à 50 mg/jr. Elle a aussi présenté des céphalées intermittentes, une infection urinaire traitée par antibiothérapie, et finalement une hyper uricémie traitée par Allopurinol.

Complications des inhibiteurs tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique : Expérience du service d'hématologie clinique dans l'hôpital militaire Avicenne

Le patient 3 a présenté des hémoptysies intermittentes avec exploration négative, une toxicité hépatique faite de cytolyse, et une hyperglycémie apparue depuis le début de traitement. Une diminution de dose à 70mg/jr a permis d'obtenir une normalisation du bilan hépatique.

La patiente 13 a développé une diarrhée chronique nécessitant une simple surveillance.

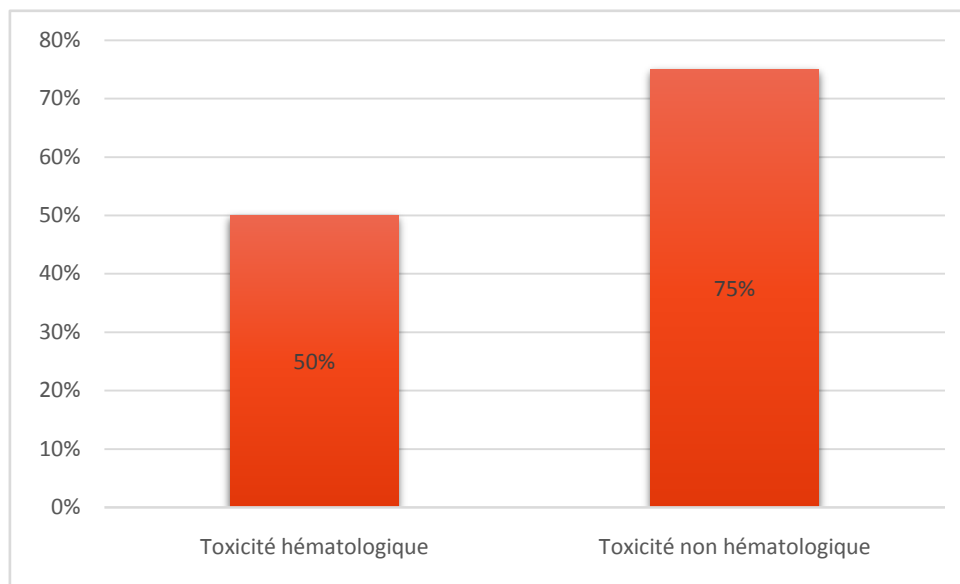


Figure 14 : Répartition des effets secondaires dans le traitement de troisième ligne

Les EI hématologiques et non hématologiques des patients sous dasatinib sont résumés dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Récapitulatif des effets indésirables chez les patients sous dasatinib

Patient	Age	ATCD	SOKAL	ITK	El et délai par rapport au début du TTT	CAT
1	68	Cholecystectomie en 2014	HIGH	140 mg/jr	<ul style="list-style-type: none"> • Asthénie dès le 3ème mois et trouble NFS (lymphocytose et aniyocytose et carence vit b12) après 12 mois • Epanchement pleural de grande abondance après 3 mois • Céphalées au 2ème mois • Infection urinaire au 2ème mois • Récidive d'un épanchement pleural de faible abondance après 2 ans • Œdèmes superficielles après 33 mois 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Supplémentation acide folique et normalisation progressive de l' NFS avec persistance de l'asthénie ➤ Ponction pleurale et Lasilix avec arrêt pendant 15 jours et reprise avec dose de 50mg/jr et augmentation progressive ➤ Antalgiques ➤ Traitement de l'IU par ATB ➤ Arrêt pendant 15 jours et ponction pleurale puis reprise à la dose de 50mg/jr ➤ Disparition de l'œdème superficiel
3	72	DT2	INTER	140mg/jr	<ul style="list-style-type: none"> • Hémoptysies intermittents après 16 mois • Cytolyse hépatique et anémie après 18 mois • Hyperglycémie après 20 mois 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Rx thorax et BK crachats négatifs, surveillance ➤ Réduction de la posologie a 70 mg/jr et normalisation bilan hépatique ➤ Surveillance avec règles hygiéno-diététiques
13	37	Absent	INTER	140 mg/jr	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée chronique après 1 mois 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Surveillance

VII. Récapitulatif des effets indésirables dans notre série

On remarque la fréquence élevée des effets indésirables chez plus de la moitié des patients avec légère supériorité sous traitement de troisième ligne.

La gravité des évènements nécessitant une réduction de posologie et/ou passage à une autre ligne de traitement était pour 4 patients sous imatinib (23,5%) et 2 patients sous nilotinib (25%), tandis que 2 patients sous dasatinib (50%) ont nécessité une réduction de dose.

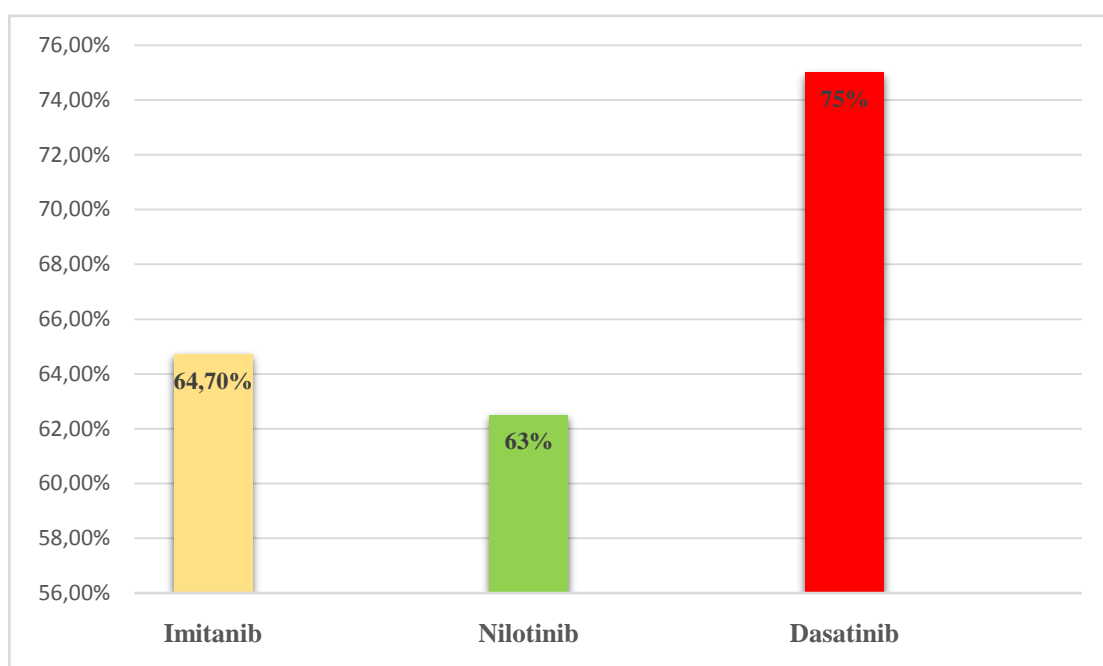


Figure 15 : Fréquence de survenue d'effets indésirables par ITK

La survenue d'effets secondaires non hématologiques dans les 3 lignes de traitement d'inhibiteurs tyrosine kinase a été supérieure aux effets secondaires hématologiques.

**Complications des inhibiteurs tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique :
Expérience du service d'hématologie clinique dans l'hôpital militaire Avicenne**

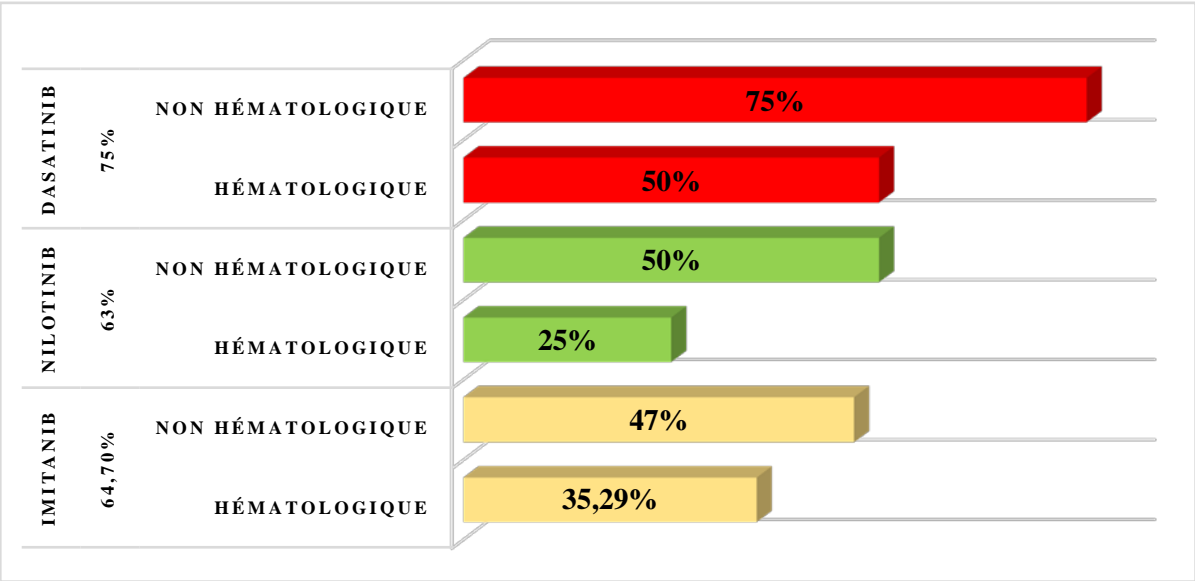


Figure 16 : Nature de toxicité par ITK



DISCUSSION



I. Présentation de la LMC :

1. Historique :

En 1845, le médecin allemand Rudolf Virchow étudie le cas d'un patient présentant un taux excessif de globules blancs dans le sang avec augmentation anormale de la rate.

Selon Rudolf Virchow, le problème réside dans la moelle osseuse, qui est le centre de la production de sang. Il désigne cette manifestation sous le nom de « leucémie », qui vient du mot grec leukos qui signifie « blanc » (4).



Figure 17 : Portrait de Rudolf Virchow adopté de (5)

Erlach classe pour la première fois les leucémies myéloïdes et lymphoïdes en 1851. Dameshek n'a développé le concept de SMP, également connu sous le nom de syndrome myéloprolifératif, qu'en 1951, en incluant la LMC, la polyglobulie de Vaquez, la thrombocytémie essentielle et la myélofibrose primitive.

Complications des inhibiteurs tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique : Expérience du service d'hématologie clinique dans l'hôpital militaire Avicenne

Un siècle plus tard, en 1960, Peter Nowell et David Hungerford, deux chercheurs américains de l'université de Philadelphie, découvrent sur le caryotype de patients atteints de LMC la présence d'un petit chromosome anormal qu'ils appellent le « chromosome de Philadelphie », en référence à la ville où la découverte a été faite (6).

Il s'agit de la première fois qu'une anomalie chromosomique est directement liée à une maladie hématologique.

Il fallait attendre jusqu'à 1970 pour pouvoir identifier de manière précise ce chromosome. Trois ans plus tard, à Chicago, le Dr Janet D. Rowley a démontré que cette anomalie est due à une « translocation », c'est-à-dire à un échange de fragments génétiques lors de la division cellulaire, entre un chromosome 9 et un chromosome 22.



Figure 18 : Portraits de David Hungerford et Peter Nowell adopté de (5)

Les gènes impliqués dans cette translocation ont été découverts au début des années 1980. Le gène Abelson est identifié comme « abl 1 » sur le chromosome 9 et « bcr » sur le chromosome 22.

Les gènes *abl* et *bcr*, qui sont normalement séparés, sont rapprochés et fusionnés lors de la translocation entre ces deux chromosomes dans la leucémie myéloïde chronique. Cette translocation inhabituelle produit un gène de fusion appelé « *bcr-abl* », qui crée une protéine responsable d'une activité « tyrosine kinase » persistante, induisant une division incontrôlée des globules blancs est causée par cette protéine (4).

Le traitement de la LMC était limité avant les années 2000 à des options telles que la chimiothérapie et la greffe de moelle osseuse. Cependant, l'introduction au début des années 2000 d'inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) comme l'imatinib (Gleevec[®]) a révolutionné le traitement de la LMC. Ces médicaments ciblent les cellules cancéreuses porteuses du chromosome de Philadelphie, ce qui permet de contrôler efficacement la maladie et de prolonger la survie des patients.

Depuis, d'autres ITK ont été développés : en 2006 et 2007, il y a eu la disponibilité du dasatinib (Sprycel[®]) des laboratoires Bristol-Myers Squibb, du nilotinib (Tasigna[®]) des laboratoires Novartis, du bosutinib (Bosulif[®]) des laboratoires Pfizer et du ponatinib (Iclusig[®]) des laboratoires Ariad.

2. Définition :

La leucémie myéloïde chronique fait partie des syndromes (ou plus récemment « néoplasies ») myéloprolifératifs chroniques.

Depuis 2001, l'OMS a défini la LMC par la présence du chromosome Philadelphie ou de son transcrite de fusion moléculaire *Bcr-Abl* (7).

3. Epidémiologie :

Moins fréquente que d'autres types de leucémie, comme la leucémie lymphoïde aiguë (LLA) ou la leucémie myéloïde aiguë (LMA), la LMC est une hémopathie myéloproliférative rare qui représente 7 à 15% des leucémies de l'adulte (8).

3.1. Incidence/Prévalence :

L'incidence globale de la LMC est généralement estimée à 1 à 2 nouveaux cas pour 100 000 personnes par an dans le monde(8). Il existe des disparités géographiques qui vont de 0,4 pour 100 000 personnes par an dans certains pays non occidentaux à 1,75 pour 100 000 personnes par an aux États-Unis avec des extrêmes de 0,09 pour 100 000 habitants pour les patients de moins de 15 ans et 7,88 pour 100 000 habitants pour les patients de plus de 75 ans (9). Près d'une personne sur 100 000 habitants en France présente cette hémopathie maligne. Puisque l'incidence de la LMC augmente avec l'âge, ces différences découlent de différences dans la structure d'âge des populations étudiées (10).

En raison de l'absence d'un registre national des hémopathies malignes en général et des LMC en particulier, il n'existe pas de données épidémiologiques précises sur la LMC au Maroc, ce qui permet une évaluation approximative de son incidence. Selon le registre des cancers du grand Casablanca, entre 2008 et 2012, 326 cas de leucémies myéloïdes ont été signalés, ce qui représente une incidence de 1,6 pour 100 000 habitants (11). Pour les autres pays du Maghreb, une étude en 2014 Algero-Tunisienne a révélé qu'il y'a une incidence de 0,49 pour 100 000 habitants (12) (tableau IX).

Tableau IX : Incidence annuelle de la LMC dans différents pays

Pays	Incidence
Suede – Segbena, A. Y. (13)	0.9/100 000
USA – Jabbour, E. (14)	1.75/100 000
France – Corm et al. (15)	1/100 000
Algérie-Tunisie – K.DJOUADI et al (12)	0.49/100 000
Maroc – Registre des cancers du grand Casablanca(11)	1.6/100 000

3.2. Age :

La LMC touche généralement les personnes de 30 ans à 60 ans avec un pic de fréquence entre 50 et 60 ans. L'âge moyen au diagnostic est de 50 ans (8).

Dans notre série les patients avaient un âge moyen de 53,7 ans, avec des extrêmes allant de 17 à 76 ans et un maximum de fréquence entre 60 et 69 ans (tableau X).

Tableau X : les résultats de différentes séries concernant l'âge

Series	Pays	Age médian
Maynadié, M. (16)	France	63 ans
Jabbour, E. (14)	USA	54 ans
Corm et al. (15)	France	56 ans
Hoglund et al. (17)	Suède	60 ans
Nacer Redhouane et al. (18)	Algérie	43,5 ans
Rohrbacher et al. (19)	Allemagne	60,3 ans
Smith, (20)	Royaume-Unis	59 ans
Segbena et al. (13)	Togo	40,5
Notre série	Maroc	53,7 ans

3.3. Sexe :

La LMC peut toucher les deux sexes, mais on observe une prédominance masculine avant l'âge de 30 ans, avec un ratio hommes/femmes de 2. Cependant, il convient de noter que ce rapport varie selon les études menées dans différentes régions du monde, se situant généralement entre 1,4 et 2,2 (21).

Dans notre série le sexe ratio (H/F) est de 1,7. Ce qui concorde avec des résultats d'autres études (tableau XI).

Tableau XI : La distribution selon le sexe dans différentes séries

Série	Pays	Sexe-ratio
Rohrbacher et al. (19)	Allemagne	1,66
Nacer Redhouane et al. (18)	Algérie	1,01
Maynadié, M. (16)	France	1,7
Smith, A. G. (20)	Royaume-Unis	1,49
Hoglund et al. (17)	Suède	1,2
Segbena et al. (13)	Togo	1,7
Notre série	Maroc	1,7

4. Facteurs de risque :

L'étiologie de la LMC est en grande partie inconnue. L'anomalie génétique à l'origine de la maladie n'est pas héréditaire mais acquise au cours de la vie. Les radiations ionisantes sont le seul facteur de risque connu avec un lien établi entre l'incidence de la LMC et le niveau d'exposition aux radiations ionisantes chez les survivants de l'explosion atomique d'Hiroshima (22). Aujourd'hui, en France, la LMC est inscrite au tableau des maladies professionnelles provoquées par les rayonnements ionisants. Une exposition au benzène et aux produits contenant du benzène a été rapportée comme étant significativement associée à une augmentation de la morbidité et à la mortalité due à la LMC.

5. Physiopathologie :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne causée par la prolifération clonale d'une cellule souche hématopoïétique qui présente une anomalie cytogénétique appelée chromosome Philadelphie (Ph⁺). Il s'agit d'un chromosome 22 anormal qui résulte d'une translocation réciproque entre les extrémités des bras longs du chromosome 9 et du chromosome 22. Le gène ABL1, qui se trouve sur le chromosome 9, fusionne avec le gène BCR, qui se trouve sur le chromosome 22 (23).

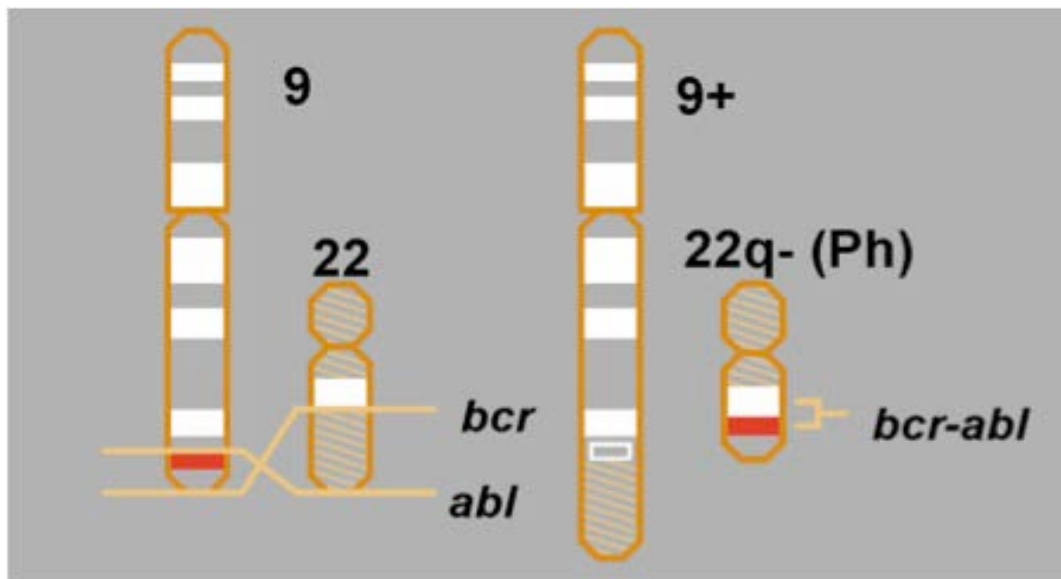


Figure 19 :Schéma de la translocation 9-22 aboutissant au chromosome Philadelphie adopté de
(24)

Ce gène de fusion (BCR-ABL1) code pour une protéine de fusion qui a une activité tyrosine kinase dérégulée, contrairement à la protéine ABL1 normale.

5.1 Gènes impliqués :

a. Gène ABL et sa protéine

Le gène ABL est constitué de 11 exons et inclut un site alternatif de début de la transcription situé entre les exons 1A et 1B. Cela permet la transcription de deux types d'ARNm, donnant ainsi naissance à deux isoformes protéiques. Notamment, la forme 1B a la capacité d'être myristoylée, contrairement à la forme 1A. Lors d'un réarrangement moléculaire, la cassure chromosomique se produit principalement dans l'intron 1 (25).

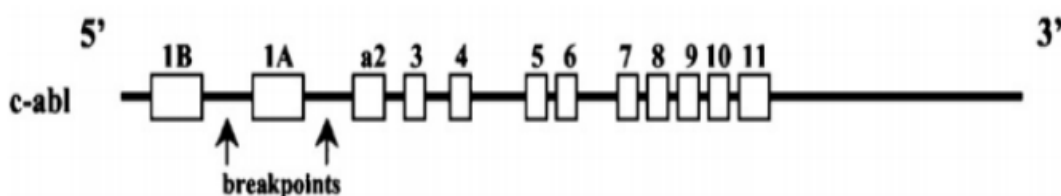


Figure 20 : L'emplacement des deux points de cassure (breakpoints) possibles : au niveau de l'intron séparant les exons 1A et 1B ou entre les exons 1A et a2 dans le gène ABL adopté de(26)

Complications des inhibiteurs tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique : Expérience du service d'hématologie clinique dans l'hôpital militaire Avicenne

La structure de la protéine cellulaire ABL est fortement conservée. Comme de nombreuses protéines impliquées dans la transmission de signaux intracellulaires, la protéine ABL possède des domaines SH (Src homology) présentant une homologie avec ceux de la protéine SRC. Le domaine SH3 agit comme un régulateur négatif du domaine SH2, qui, à son tour, régule positivement le domaine SH1. Ce dernier est responsable de l'activité tyrosine kinase de la protéine ABL.

La partie située à l'extrémité C-terminale de la protéine ABL comprend un domaine de liaison à l'ADN (D-B pour DNA binding), trois signaux de localisation nucléaire (NLS : Nuclear Localisation Signal) et un site de liaison à l'actine (domaine A-B pour actin binding).

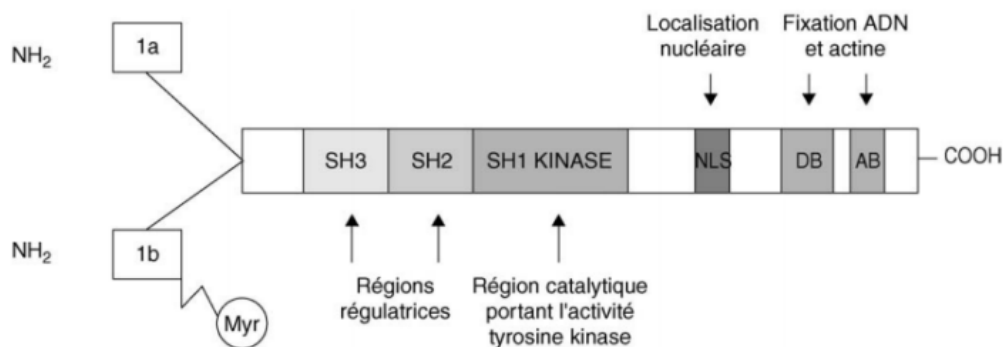


Figure 21 : Structure de la protéine ABL adopté de (1)

Cette protéine occupe une fonction cruciale dans la transmission des signaux provenant de l'extérieur de la cellule vers des cibles intracellulaires. Son association avec l'ADN suggère qu'elle participe également à des processus tels que la transcription, la réplication de l'ADN et la régulation du cycle cellulaire. Lorsqu'elle se localise dans le noyau cellulaire, elle a la capacité d'induire l'apoptose en stabilisant les protéines p73 et/ou p53. Dans le compartiment cytoplasmique, elle favorise la réorganisation du cytosquelette en interagissant avec les intégrines.

b. Gène BCR et sa protéine

Le gène Breakpoint Cluster Region (BCR) est situé sur le bras long du chromosome 22. Elle est largement présente dans l'ensemble des cellules, bien qu'elle soit principalement localisée dans le cytoplasme. Sa partie N-terminale englobe plusieurs domaines, dont le domaine 1B qui est essentiel à la dimérisation de la protéine BCR-ABL. Cette dimérisation est cruciale pour l'activation de l'activité tyrosine kinase de l'ABL au sein de la protéine hybride. Le domaine 2B, quant à lui, inclut deux sites de liaison aux domaines SH2. Dans la région centrale de la protéine, on trouve un domaine présentant une homologie avec les protéines Dbl, agissant comme un facteur d'échange GTP (guanosine triphosphate) / GDP (guanosine diphosphate). Enfin, la partie C-terminale démontre une similitude structurale avec les protéines GAP (GTPase activating protein) qui jouent un rôle dans l'activité bactéricide des polynucléaires neutrophiles (PNN). Notamment, cette partie est absente dans la protéine de fusion (27).

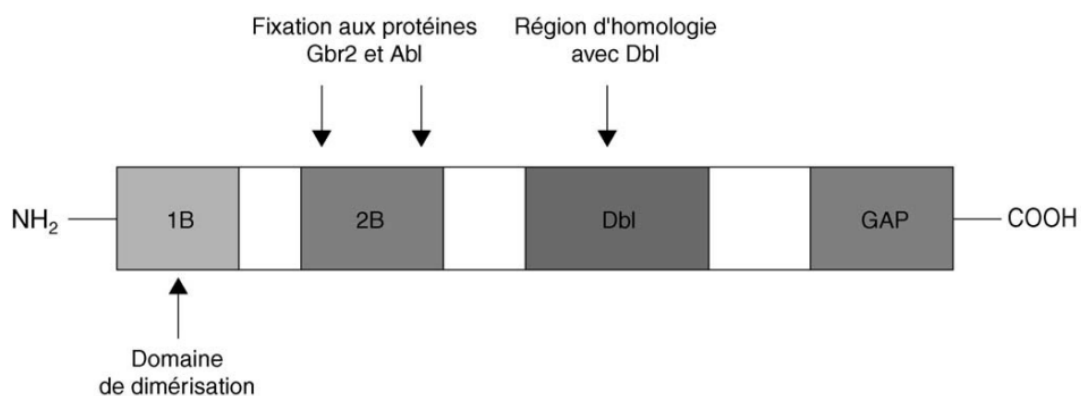


Figure 22 : Structure de la protéine BCR adopté de (26)

Il se compose de 25 exons dont deux alternatifs. Trois zones de cassures ont été identifiées au sein du gène BCR : la zone M-BCR dans la LMC est la plus fréquente chez les patients, m-BCR dans les leucémies aiguës lymphoblastiques à chromosome Philadelphie et u-BCR dans les LMC à polynucléaires neutrophiles.

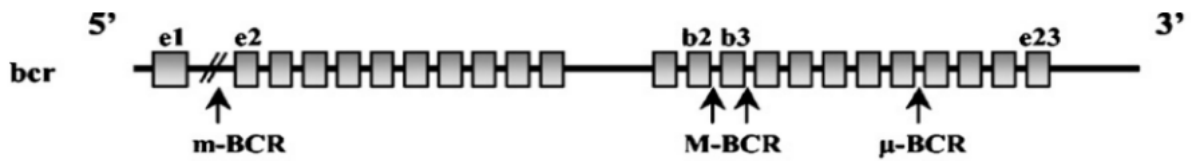


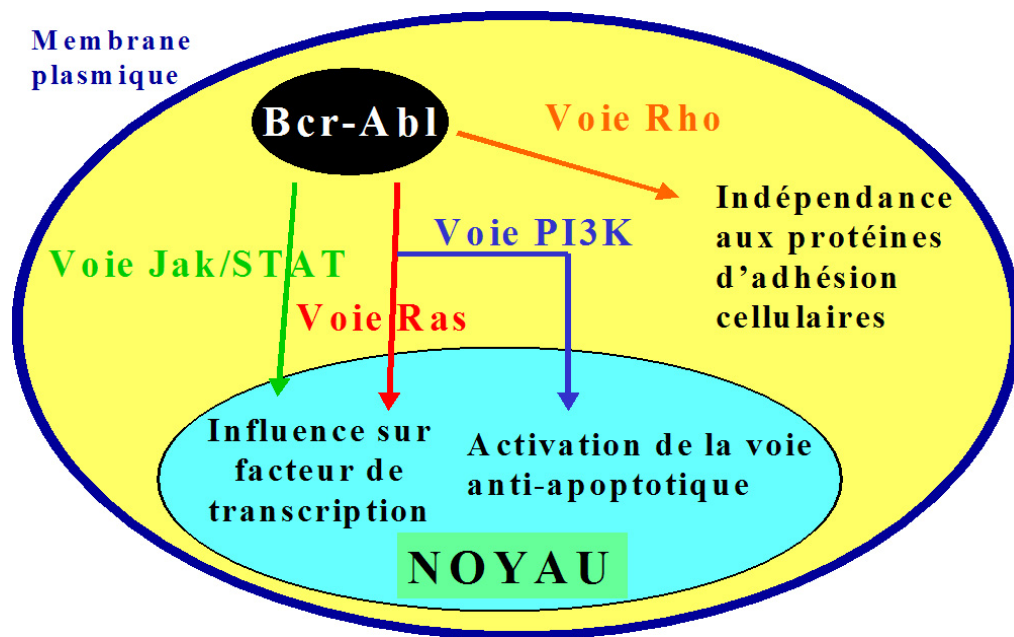
Figure 23 : Gène BCR et les différents points de cassure schéma adopté de (26)

c. Réarrangement BCR-ABL

La protéine résultant du gène chimérique BCR-ABL, la protéine BCR-ABL, présente une activité tyrosine kinase dérégulée et accrue, ce qui est responsable de la transformation leucémique. Il est notable que la partie ABL de cette protéine reste généralement constante, tandis que la partie BCR varie, suggérant ainsi que la partie ABL joue un rôle majeur dans la transformation leucémique, tandis que la partie BCR pourrait être associée aux différents phénotypes de la maladie.

La présence systématique de la protéine BCR-ABL dans les cellules leucémiques de quasiment tous les patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) confirme son implication dans la pathogenèse. La protéine BCR-ABL revêt une importance capitale dans les stratégies thérapeutiques, car elle constitue la cible des traitements de la maladie. L'efficacité notable de ces traitements a profondément transformé l'approche médicale et le pronostic associé à la LMC.

Le gène ABL code pour une protéine dotée d'une activité tyrosine kinase. Lorsqu'elle subit une fusion avec le gène BCR, cette protéine voit son emplacement passer du noyau vers le cytoplasme, et son activité devient constante, caractérisant ainsi une activation constitutive de la kinase. Cette protéine interagit avec plusieurs voies de signalisation cellulaire, entraînant une phosphorylation excessive de substrats impliqués dans des processus tels que la prolifération, l'apoptose, la différenciation et l'adhésion cellulaire.



Les 4 voies affectées par Bcr-Abl

Figure 24 : Principales voies de signalisation activées par BCR-ABL adopté de (28)

5.2 Résumé :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une pathologie caractérisée par une altération génétique fondamentale, à savoir la translocation chromosomique entre les chromosomes 9 et 22, créant le chromosome de Philadelphie (Ph). Cette translocation génère le gène de fusion BCR-ABL, qui produit une protéine BCR-ABL dotée d'une activité tyrosine kinase constamment active. Cette kinase, délocalisée du noyau vers le cytoplasme, induit une signalisation cellulaire anormale, provoquant une phosphorylation excessive de substrats. Ce dysfonctionnement cellulaire résulte en une prolifération incontrôlée des cellules myéloïdes dans la moelle osseuse, affectant les processus normaux de prolifération, d'apoptose, de différenciation, et d'adhésion cellulaire. En résumé, la physiopathologie de la LMC est étroitement liée à l'activation constitutive de la kinase BCR-ABL, avec des implications profondes sur la régulation cellulaire et la progression de la maladie.

II. Démarche diagnostique :

1. Présentation clinique :

1.1. Circonstances de découverte et tableau clinique :

La LMC s'installe d'une façon insidieuse, elle est le plus souvent découverte d'une manière fortuite lors de la révélation d'une hyperleucocytose à l'hémogramme dans un bilan de routine. D'autres motifs non spécifiques à la maladie peuvent pousser le patient à consulter principalement une sensation de pesanteur ou douleur de l'hypochondre gauche (40% dans notre série) liée à la splénomégalie qui est détectée dans 40% à 50% des cas (44% dans notre série), une asthénie, des fébricules et sueurs nocturnes.

La LMC est exceptionnellement révélée suite à une complication inaugurale telle qu'une crise de goutte, un priapisme (un patient dans notre série) ou un infarctus splénique.

Les manifestations cliniques et biologiques de la LMC varient avec les trois phases successives de la maladie et correspondent à une symptomatologie relativement bien définie, actuellement, 90 à 95% des patients sont diagnostiqués en phase chronique (29).

Dans notre série, 94% des patients étaient en phase chronique.

1.2. Phases de la maladie :

L'histoire naturelle de la LMC comprend trois phases évolutives sur le plan clinique :

❖ **La phase chronique :**

C'est à ce stade que la maladie que sont diagnostiqués 90% des malades. Elle est d'installation progressive et insidieuse dure en moyenne 3 à 5 ans(9), pauci-symptomatique, elle est suspectée devant un hémogramme réalisé systématiquement. Les principaux signes et symptômes de la phase chronique peuvent inclure :

- Un syndrome tumoral : qui se caractérise principalement par une splénomégalie retrouvée dans 50% des cas et qui peut parfois provoquer des signes digestifs.

- Les signes de leucostase, notamment un priapisme, des crises de goutte, des thromboses veineuses, des infarctus spléniques ou des ruptures spontanées de la rate. Ce sont des complications rares qui peuvent être inaugurale de la maladie.
 - Une altération de l'état général associant une asthénie, un amaigrissement et des fébricules avec sueurs nocturnes.
- ❖ **La phase accélérée :**

C'est une phase de transition qui peut être inexistante avec une durée moyenne entre 12 et 18 mois. Elle correspond à une blastose sanguine et médullaire, élévation de la charge BCR-ABL, et l'apparition de nouvelles anomalies chromosomique(30). La symptomatologie est accentuée notamment l'altération de l'état général et l'augmentation de la splénomégalie, sans traitement la maladie évolue vers la phase blastique.

❖ **La phase blastique :**

Aussi appelée phase explosive ou encore phase de transformation, de chronique la leucémie devient alors aigue. Elle survient dans un délai médian de 4 ans et s'accompagne généralement d'une majoration de la symptomatologie (altération de l'état général, splénomégalie, anémie, thrombopénie, blastose et fibrose médullaire).

Il est possible qu'elle soit accompagnée d'un syndrome tumoral et de signes d'insuffisance médullaire, comme toute leucémie aiguë (7). Il est également possible d'observer des localisations blastiques extra médullaires (cutanées, des tissus lymphatiques, d'organes, du système nerveux central).

Un tiers des acutisations présente un phénotype lymphoblastique, tandis que les deux autres sont myéloblastiques. Fatale, la survie médiane lors de cette phase sans traitement est estimée à 3-12 mois.

2. Diagnostic positif :

2.1. Anomalies hématologiques orientant le diagnostic :

a. Hémogramme :

a.1. Numération de la formule sanguine :

L'hémogramme est le premier examen qui permet d'orienter vers le diagnostic de la LMC, les anomalies mises en évidence sont les suivantes :

- Une hyperleucocytose franche, supérieure à 100 G/l dans 50% des cas, l'anomalie majeure porte sur la lignée granuleuse : polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles et une myélémie constante et harmonieuse avec présence de blastes, d'autant plus importante que la leucocytose est élevée.
- Le nombre de globules rouges est généralement normal mais il peut exister une anémie modérée, d'autant plus élevée que le volume splénique est important.
- Une thrombocytose modérée (500 à 800 G/L) est fréquente, cela dit rarement responsable de d'accidents thrombotiques (31).

a.2. Frottis sanguin :

La myélémie est constante et harmonieuse, elle est constituée surtout de métamyélocytes et de myélocytes, de quelques promyélocytes et de rares myéloblastes, en phase chronique.

Le frottis sanguin est également utilisé pour surveiller l'évolution de la maladie au fil du temps, évaluer l'efficacité du traitement et détecter d'éventuelles rechutes.

b. Myélogramme :

Il objective une augmentation de la richesse médullaire avec une hyperplasie granuleuse marquée, une basophilie, une éosinophilie ainsi qu'une présence de blastes dont le pourcentage varie selon la phase de la maladie. La lignée mégacaryocytaire est riche et de petite taille. Inutile au diagnostic, il permet de réaliser le caryotype initial et préciser le stade de la maladie.

2.2. Confirmation du diagnostic :

a. Diagnostic cytogénétique :

a.1. Le caryotype :

Le caryotype, qui est essentiel au diagnostic de LMC, est généralement effectué sur le produit d'aspiration médullaire, mais il peut également être effectué sur du sang périphérique lorsque l'hyperleucocytose est significative.

Après une culture à court terme, l'étude cytogénétique révèle une translocation t(9;22) : petit chromosome 22 (22q-) (connu sous le nom de chromosome de Philadelphie) et chromosome 9 allongé (9q+). Les 5% restants, connues sous le nom de formes cryptiques, sont constitués d'un Ph qui a été dissimulé par une translocation complexe ou d'autres anomalies(23).

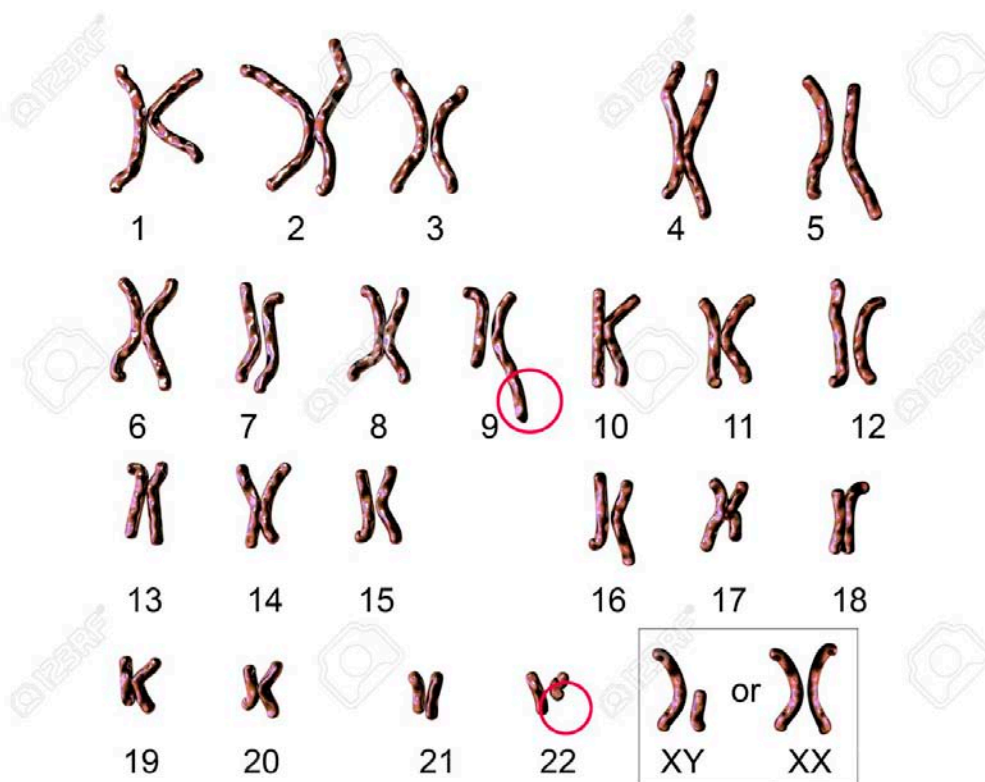


Figure 25 :Caryotype médullaire montrant un chromosome 22 raccourcis correspondant au chromosome Philadelphie et un chromosome 9 plus long adopté de(32)

a.2. Hybridation in situ ou FISH :

Elle visualise directement le gène de fusion BCR-ABL sur les noyaux interphasiques en utilisant des sondes marquées au fluorochrome qui s'hybrident avec les gènes correspondants. Cette analyse peut se faire sur prélèvement sanguin, elle permet la détection de 95% des cellules portant le réarrangement BCR-ABL, elle est privilégiée en cas de difficultés ou d'impossibilité de réalisation d'analyse sur la moelle osseuse ainsi qu'elle trouve tout son intérêt dans les cas présentant des translocations masquées avec un caryotype normal.

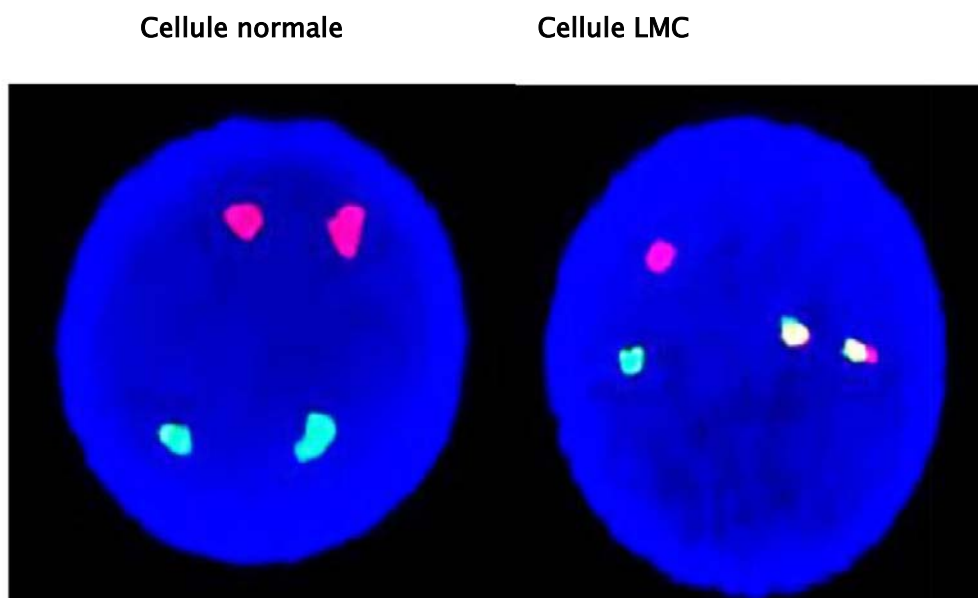


Figure 26 :Résultat FSIH d'une translocation t(9;22)(q34;q11) sonde Bcr en vert, sonde Abl en rouge, gène Bcr-Abl en jaune adopté de (33)

b. Diagnostic moléculaire :

b.1. RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) :

La RT-PCR est la méthode de choix pour la détection des différents réarrangements BCRABL. Grâce à l'utilisation de plusieurs amorces de manière simultanée, elle permet de détecter tous les réarrangements connus et non connus(34).

L'amplification directe de l'ADN est impossible en raison de la grande dispersion des points de cassure sur l'ADN génomique. La transcriptase inverse, une enzyme d'origine rétrovirale, est nécessaire pour amplifier l'ARN après l'avoir transformé en ADN complémentaire. Deux amorces peuvent ensuite être utilisés pour effectuer la réaction d'amplification enzymatique, l'une complémentaire de la séquence bcr et l'autre complémentaire de la séquence c-abl. En ré-amplifiant le produit de la réaction de PCR au moyen d'un couple d'amorces internes (PCR nested ou « nichée »), il est possible d'augmenter la spécificité et la sensibilité de la technique.

La sensibilité de la RT-PCR est remarquable et varie entre 1/10⁴ et 1/10⁶ cellules selon la méthodologie utilisée (conditions de PCR, nombre de cycles, séquence d'amorce, PCR nichée)(35). L'analyse des produits de PCR peut être effectuée soit directement sur le gel d'agarose après coloration au bromure d'éthidium, soit après transfert par la méthode de Southern et hybridation avec un oligonucléotide spécifique de chacune des jonctions bcr et abl. Il est possible que le marquage de ces sondes oligonucléotidiques soit isotopique (phosphore 32) ou non (36).

b.2. RQ-PCR (Real-Time Quantitative PCR)

Examen quantitatif qui identifie et quantifie le transcrite de fusion BCR-ABL et le sous-type moléculaire produit. Il est un excellent moyen de diagnostic et de suivi de l'évolution de la LMC et de l'évaluation la réponse moléculaire pendant le traitement.

La mesure des transcrits peut être effectuée selon deux principes : soit par dilution graduelle des échantillons, soit par compétition. Le RQ-PCR par compétition est la méthode la plus fréquemment utilisée (34). Elle utilise un standard interne connu pour le nombre de copies et est co-amplifié avec l'échantillon à tester. Le standard interne ou compétiteur diffère de la séquence étudiée, soit par l'introduction d'un site de restriction, soit par une différence de taille. En comparant les signaux obtenus à une gamme contenant une quantité connue de copies de standard interne, il est possible de déterminer le nombre de copies d'ARN présentes dans l'échantillon. Le standard peut être une molécule d'ARN ou d'ADN, avec l'ARN ayant l'avantage de

prendre en compte l'étape de transcription inverse. Afin de mieux rompre les variations de rendement de la RQ-PCR, certains auteurs ont proposé de réaliser en parallèle une quantification de l'ARN d'un gène contrôle (en pratique le gène c-abl), et d'exprimer les résultats sous forme de ratio bcr-abl/abl. Ce ratio, appelé International scale (ou IS), est standardisé. Il constitue l'outil actuel de suivi du signal moléculaire Bcr-Abl en routine.

b.3. NGS (Next Generation Sequencing)

La technologie de séquençage nouvelle génération (NGS) a considérablement enrichi notre compréhension et notre gestion de la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC). Ce processus commence par la fragmentation de l'ADN de chaque patient, suivi de la création d'une bibliothèque d'ADN. Chaque ADN individuel est marqué avec des séquences uniques spécifiques à chaque patient, ce qui permet d'analyser les ADN de plusieurs patients dans une seule série. Les fragments d'intérêt sont ensuite combinés avec des sondes spécifiques ciblant les gènes d'intérêt. Ensuite, le séquençage est réalisé sur une plateforme solide appelée "flow cell". Chaque brin d'ADN lié à la flow cell est séquençé, base par base, en synthétisant un brin complémentaire(37). Chaque base est associée à un fluorophore différent, ce qui permet de les détecter au fur et à mesure de leur incorporation, et la lecture est effectuée cycle après cycle. Cette méthode permet de générer plus de trois milliards de séquences de 150 paires de bases en parallèle (brin sens et brin antisens). Enfin, une analyse bio-informatique est réalisée pour convertir tous les signaux émis en séquences et pour identifier d'éventuelles mutations. Grâce à la NGS, les médecins peuvent réaliser un diagnostic plus précis en identifiant rapidement les anomalies génétiques caractéristiques de la LMC, comme la translocation du chromosome de Philadelphie. De plus, la NGS permet de détecter des mutations secondaires, ce qui est crucial pour surveiller l'évolution de la maladie et adapter les traitements en conséquence (38). En identifiant précisément les mutations génétiques dans la LMC d'un patient, la NGS offre la possibilité de personnaliser les traitements, notamment en choisissant des inhibiteurs de tyrosine kinase plus adaptés. Enfin, cette technologie a grandement contribué à la recherche sur la LMC, ouvrant la voie à de nouvelles cibles thérapeutiques et à des médicaments plus efficaces.(figure20)

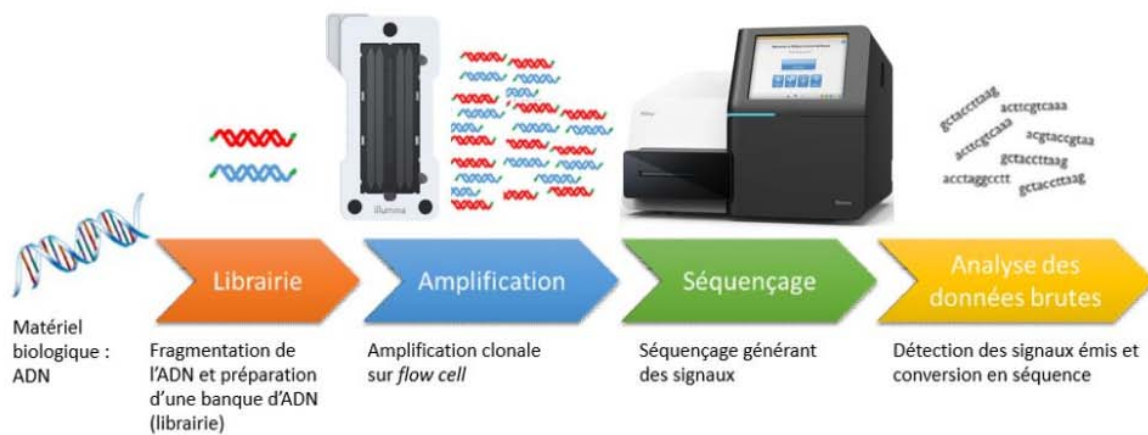


Figure 27 : Représentation simplifiée du séquençage de nouvelle génération (NGS). Adopté de

(38)

2.3. En résumé :

Orienté par l'hyperleucocytose dans l'hémogramme, le diagnostic de LMC repose donc sur la présence du chromosome Philadelphie au caryotype et/ou du transcrit de fusion BCR-ABL1 en RT-PCR. L'absence de transcrit BCRABL1 permet d'exclure le diagnostic de LMC.

L'étude par biologie moléculaire est indispensable au diagnostic. Caractérisé par sa rapidité, sa réalisation simple sur sang périphérique ainsi que sa grande sensibilité pour la détection de la cellule leucémique parmi plus de 10^6 , cela lui confère une grande capacité de mise en évidence du gène BCR-ABL. De plus, elle permet de définir l'isoforme moléculaire produite en fonction du point de cassure sur le gène BCR, permettant un suivi fiable par mesure du taux résiduel de transcrit au cours du temps.

3. Evaluation pronostique au moment du diagnostic :

Plusieurs scores étaient élaborés afin de pouvoir classer les patients selon leur probabilité de réponse thérapeutique et de survie, parmi ces scores le plus utilisé est :

3.1. Score de Sokal :

En 1984, Sokal et al. ont établi des critères biologiques et cliniques pour classer les patients en différents groupes pronostiques. Chaque malade reçoit une valeur appelée indice de Sokal grâce à un calcul logarithmique complexe à partir de quatre facteurs pronostiques indépendants : l'âge, la taille de la rate, le pourcentage de blastes sanguins et le nombre de plaquettes. La population malade peut être divisée en trois groupes grâce à cet indice, chacun avec une médiane de survie significativement différente (39).

- Un groupe à faible risque avec un index de Sokal inférieur à 0.8 dont la survie médiane est de 60 mois.
- Un groupe à risque intermédiaire avec un index de Sokal compris entre 0.8 et 1.2 dont la survie médiane est de 44 mois.
- Un groupe à haut risque avec un index de Sokal supérieur à 1.2 dont la médiane de survie de 32 mois.

Tableau XII: Score pronostic de Sokal (40)

Risque	Score calculé	Survie médiane
Faible risque	Inférieur à 0,8	60 mois
Risque intermédiaire	Entre 0,8 et 1,2	44 mois
Haut risque	Supérieur à 1,2	32 mois

Score de Sokal :

$$\text{Indice} = \exp \{0,0116 (\text{\AA}ge - 43,4) + 0,0345 (\text{rate} - 7,51) + 0,188 [(\text{plaquettes}/700)^2 - 0,563] + 0,0887 (\text{blastes} - 2,1)\}$$

Figure 28 : Calcul indice de Sokal

- \AAge : \AAge en ann\ees
- Rate : taille de la spl\enom\egalie en cm du rebord costal
- Plaquettes : taux de plaquettes en $N \cdot 10^9/l$
- Blastes : pourcentage de blastes circulants

Pour les patients de moins de 45 ans, le score de Sokal a \et\e l\eg\erement modifi\ee par la suite.

Score de Sokal modifi\ee :

$$\text{Indice} = \exp \{0,0255 (\text{rate} - 8,14) + 0,0324 (\text{blastes} - 2,22) + 0,1025 [(\text{plaquettes}/700)^2 - 0,627] - 0,0173 (\text{h\ematocrite} - 34,2) - 0,2682 (\text{sexe} - 1,40)\}$$

Figure 29 : Calcul indice de Sokal modifi\ee

- Rate : taille de la spl\enom\egalie en cm du rebord costal ;
- Blastes : pourcentage de blastes circulants
- Plaquettes : taux de plaquettes en $N \cdot 10^9/l$
- H\ematocrite : h\ematocrite en%
- Sexe : 1 pour le sexe masculin et 2 pour le sexe f\eminin

3.2. Score ELTS :

En 2016, le score ELTS (EUTOS Long-Term Survival) a été introduit dans le but de distinguer trois groupes de risque. Il s'est avéré utile pour prédire le taux de décès dû à la LMC chez les patients traités par inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI). Le groupe d'experts internationaux ELN (European Leukemia Net) recommande d'utiliser ce score plutôt que les anciens (40). Il est important de noter que le score ELTS utilise les mêmes variables que le score de Sokal, mais avec des coefficients différents.

Tableau XIII : Calcul du score ELTS et niveaux de risques (41)

	Calcul	Risque
Score ELTS	$0.0025 \times (\text{âge}/10)^3 + 0.0615$	Faible ≤ 1.568
	$\times \text{taille de la rate} + 0.1052 \times$	Intermédiaire $1.568 -$
	$\text{blastés sanguins} + 0.4104 \times$	2.2185
	$(\text{taux de plaquettes}/1000) -$	Haut risque > 2.2185
	0.5	

III. Prise en charge thérapeutique :

1. Histoire de l'évolution des traitements de la LMC :

1.1. Traitements avant l'ère des inhibiteurs de tyrosine kinase :

Les premiers traitements médicaux utilisés par la LMC ont été le busulfan puis l'hydroxycarbamide, à partir des années 1960. Ces traitements réduisaient l'hyperleucocytose et amélioraient les symptômes des patients, mais ils ne permettaient pas d'obtenir une réponse cytogénétique (une diminution du nombre de cellules présentant le chromosome Philadelphie) ni de retarder la progression de la maladie vers les phases avancées, qui survenaient en médiane à 4-5 ans du diagnostic. Deux nouveaux traitements, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et l'interféron alpha, ont été développés dans les années 1970-1980. La réponse cytogénétique complète (disparition du chromosome Philadelphie au caryotype) a été obtenue avec l'interféron alpha chez 10 à 15% des patients et une augmentation de la médiane de survie à 6-7 ans. L'ajout de cytarabine sous cutané a augmenté le nombre de patients qui ont obtenu une réponse cytogénétique complète, mais cela a également entraîné une toxicité accrue. Cependant, l'administration de l'interféron sous-cutané, accompagnée d'effets secondaires altérant la qualité de vie des patients, rendant difficile pour de nombreux patients de l'utiliser au long cours (42). L'allogreffe de cellules souches hématopoïétique était et est toujours considérée comme le seul traitement potentiellement curatif de la LMC, mais elle est associée à une morbi-mortalité importante (toxicité aiguë du traitement myéloablatif, maladie chronique du greffon contre l'hôte, rechute de la maladie). Elle reste recommandée à des patients sélectionnés.

1.2. Développement des inhibiteurs de tyrosine kinase dans la LMC

En 1996, un inhibiteur des molécules à activité tyrosine kinase a été identifié, conduisant à la synthèse d'une molécule inhibant l'activité TK induite par le PDGF mais aussi celle de v-abl et de BCR-ABL.

**Complications des inhibiteurs tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique :
Expérience du service d'hématologie clinique dans l'hôpital militaire Avicenne**

Cette molécule, un dérivé de la 2-aminopyrimidine, agit au niveau de la poche à ATP de la portion ABL de BCR-ABL de manière sélective alors qu'elle n'a aucun effet inhibiteur sur l'activité TK d'autres récepteurs (VEGF-R et EGF-R). Cette sélectivité a conduit à l'introduction de cet inhibiteur (initialement appelé CGP57148, STI571 puis l'imatinib mésylate) en clinique, et depuis 1998, plusieurs milliers de patients LMC ont été traités avec cette molécule (5).

Depuis 2001, année de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) par le FDA du premier ITK (imatinib, Glivec®), 2 autres générations d'ITK ont été développées. La deuxième génération correspond au dasatinib (Sprycel® avec une AMM en 2006), au nilotinib (Tasigna® avec une AMM en 2007) et au bosutinib (Bosulif® avec une AMM en 2013). Un ITK de 3ème génération a été développé : le ponatinib (Iclusig® avec une AMM en 2013).

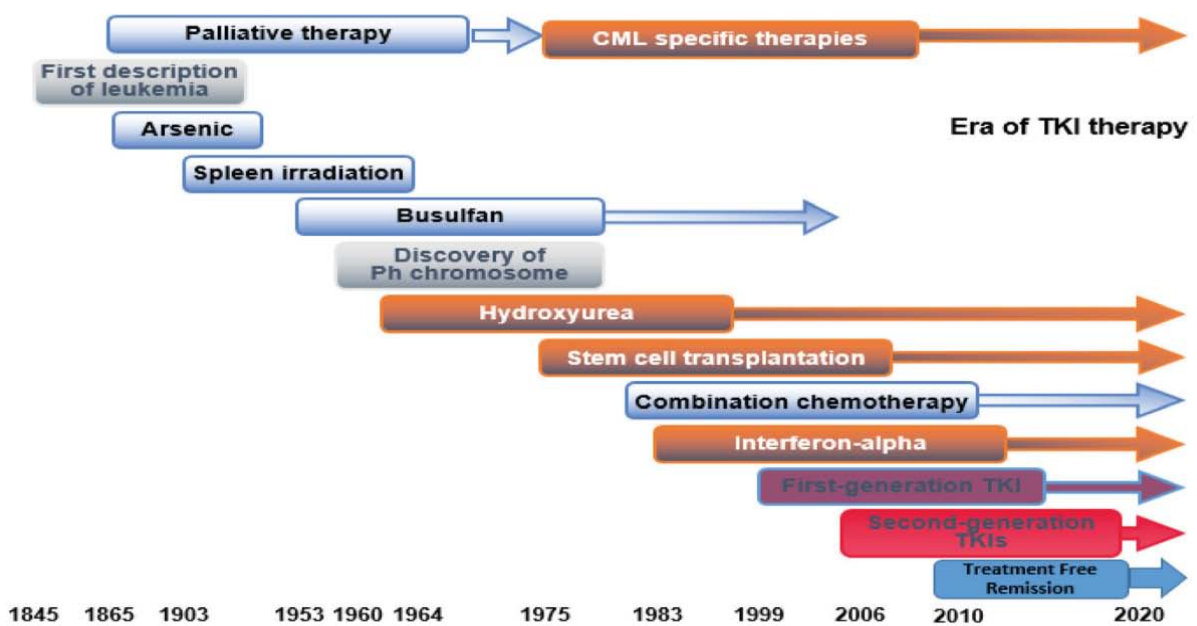


Figure 30 : Résumé de l'historique des traitements de la LMC adopté de(43)

2. Traitements avant les ITK :

2.1. Busulfan et hydroxurée :

a. Busulfan :

Le busulfan est un agent alkylant utilisé à la dose de 0.1mg/kg/jr qui a permis l'obtention de réponses hématologiques complètes dans 23 à 54% des cas, mais de très rares réponses cytogénétiques majeures ont pu être rapportées (1 à 2,5%).

En raison de sa toxicité hématologique dose-dépendante retardée et durable qui peut provoquer des aplasies médullaires, des fibroses pulmonaires, un taux important de stérilité, une pigmentation cutanée et des cataractes, il fut rapidement abandonné lors de la découverte, dans les années 1970, de l'hydroxurée.

b. Hydroxurée (Hydrée) :

Dans 39 à 53% des cas, les rémissions hématologiques complètes sont obtenues à la posologie de 40 mg/kg/j. Il inhibe la ribonucléotide réductase, ce qui réduit la synthèse d'ADN. En addition de son effet rapide et moins durable rendant le risque d'aplasie médullaire faible, le reste des effets indésirables est moins grave et se caractérise par une macrocytose, une atrophie cutanée qui provoque des ulcères, une aptose et une photosensibilisation.

Aujourd'hui elle est utilisée pour réduire l'hyperleucocytose en attendant la confirmation du diagnostic et la mise sous ITK (44).

2.2. Interféron alpha (IFN- α) :

Avant l'ère des ITK, l'IFN- α (à la dose de 9 MU/j) était le traitement de première intention des patients atteints de LMC en phase chronique, non admissibles à la greffe de cellules souches allogéniques. Cette cytokine permettait d'obtenir 80% des réponses hématologiques avec des rémissions cytogénétiques chez 10 à 20% des patients.

En revanche il est accompagné d'un grand nombre d'effets indésirables qui peuvent entraîner une réduction de la posologie dans 30 à 50% des cas ou même un arrêt du traitement dans 15 à 20% des cas. On peut trouver un syndrome pseudo grippal et un syndrome dépressif avec asthénie, insomnie et perte de poids. Des effets indésirables classiques (hémolyse, thrombopénie, collagénose, hypothyroïdie, atteinte rénale) peuvent être causés par des manifestations « immunologiques » d'expression variable. Des problèmes cardiaques tels que des cardiomyopathies dilatées, des problèmes hépatiques, des cytolyses et une toxicité neurologique peuvent également entraîner l'arrêt du traitement (45).

2.3. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques :

Le seul traitement curatif démontré de la LMC reste l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Cependant, malgré les progrès, elle s'accompagne toujours d'un taux de mortalité non négligeable qui limite ses indications.

En règle générale, le résultat d'une greffe est principalement influencé par l'âge, la durée de la greffe, le traitement de la phase chronique avant la greffe et la manipulation du greffon in vitro. Pour les patients âgés de moins de 20 ans, la survie à long terme est de 70%, tandis que pour les patients plus âgés, elle est de 40% (46).

3. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase :

3.1. ITK de première génération : imatinib(GLIVEC®)

a. Mécanisme d'action :

L'imatinib fonctionne en neutralisant l'activité de la protéine BCR-ABL en agissant comme un concurrent de l'ATP au niveau du site actif de cette protéine. À l'intérieur du site actif de la protéine ABL, il existe une région composée d'acides aminés qui interagissent avec l'ATP, nécessaire pour la phosphorylation des substrats. Lorsque l'imatinib se lie à cette région, il empêche l'ATP de se lier, ce qui a pour effet d'inhiber l'autophosphorylation de la protéine BCR-ABL (46).

En conséquence, cette inhibition de l'autophosphorylation conduit à un arrêt de la prolifération des cellules leucémiques et à l'induction de l'apoptose, un processus de mort cellulaire programmée(47). Ainsi, l'Imatinib agit en bloquant de manière compétitive l'accès de l'ATP au site actif de la protéine BCR-ABL, ce qui entraîne une cascade d'effets qui contribuent à réduire la croissance et la survie des cellules leucémiques. (Figure 25)

b. Pharmacocinétique :

Lorsqu'il est administré par voie orale, l'Imatinib présente une excellente biodisponibilité de 98%, ce qui signifie qu'il est largement absorbé par le corps (46). La concentration sanguine maximale du médicament est atteinte environ 2 à 4 heures après la prise. Il se distribue efficacement dans les tissus du corps et subit un métabolisme actif hépatique. Il est important de noter que ni l'âge du patient, ni son poids, ni son sexe n'ont d'influence significative sur la manière dont l'organisme traite le médicament, car l'élimination de l'imatinib et de ses métabolites se fait principalement par la bile plutôt que par les reins.

Cependant, il existe une grande variabilité dans la manière dont chaque individu métabolise le médicament, et cela peut être attribué à divers facteurs, notamment des différences génétiques, des interactions avec d'autres médicaments, des conditions médicales sous-jacentes ou des facteurs environnementaux. Parmi ces derniers, la mauvaise observance est probablement le facteur le plus important qui peut affecter l'efficacité du traitement par l'imatinib.

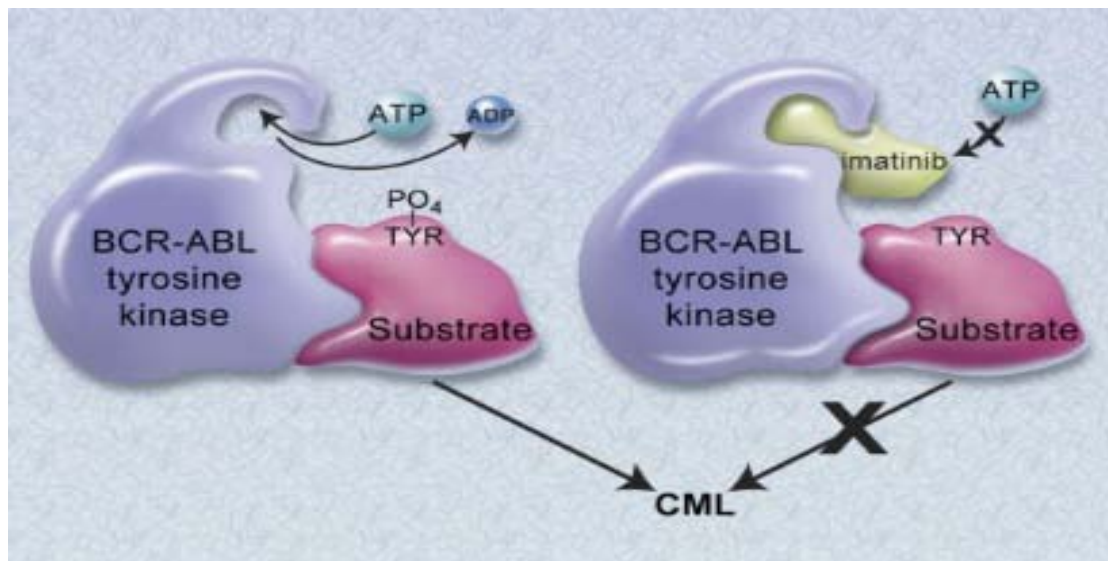


Figure 31 : Mécanisme d'action de l'imatinib sur BCR-ABL adopté de(26)

c. Contre-indications :

La seule contre-indication absolue concerne une réaction d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des composants du médicament.

Fortement déconseillé lors de grossesse en raison de risque associé à une augmentation des fausses couches et des malformations.

Fortement déconseillé lors d'allaitement en raison de son passage dans le lait maternel.

d. Posologies :

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.

En l'absence d'effets secondaires graves, des essais ont pu utiliser des doses plus élevées jusqu'à 600 mg, voire 800 mg, pour les patients en phase chronique, et à 800 mg pour ceux en phase accélérée ou blastique, si l'évolution de la maladie le nécessite (46).

e. Effets indésirables :

Avec l'expérience accumulée grâce à l'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), nous disposons désormais d'une compréhension assez approfondie de leurs effets indésirables et des éventuelles complications qui peuvent en découler. Ces médicaments sont généralement bien tolérés et sont considérés comme des thérapies ciblées.

Les effets toxiques hors cible (ou off-target) résultent de l'inhibition de kinases autres que la cible prévue des inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI). Le blocage hors cible d'AMPK (AMP-activated protein kinase) entraîne la production de superoxyde dans les mitochondries, ce qui conduit à la mort cellulaire. De plus, il inhibe les processus cataboliques tels que la glycolyse, l'expression de GLUT 4 (Glucose transporter type 4), et la régulation à la hausse de processus anaboliques tels que la synthèse de glycogène, l'oxydation des acides gras et la lipolyse, ce qui entraîne une dysrégulation de l'homéostasie énergétique dans les cellules malignes, ainsi qu'un épuisement de l'ATP et une perte du potentiel membranaire(48). On sait également qu'il inhibe directement eIF2 (Eukaryotic initiation factor 2), ce qui entraîne une altération de la synthèse des protéines. Sa toxicité sur la cible est médiée par l'inhibition de PDGFR (platelet derived growth factor receptor) et VEGFR (Vascular endothelial growth factor), ce qui affecte les voies Raf-MEK-ERK et PI3K-Akt-mTOR. Cela entraîne un stress oxydatif et l'activation de voies pro-apoptotiques impliquant la libération de Cyt c et l'activation de caspases et d'APAF1.

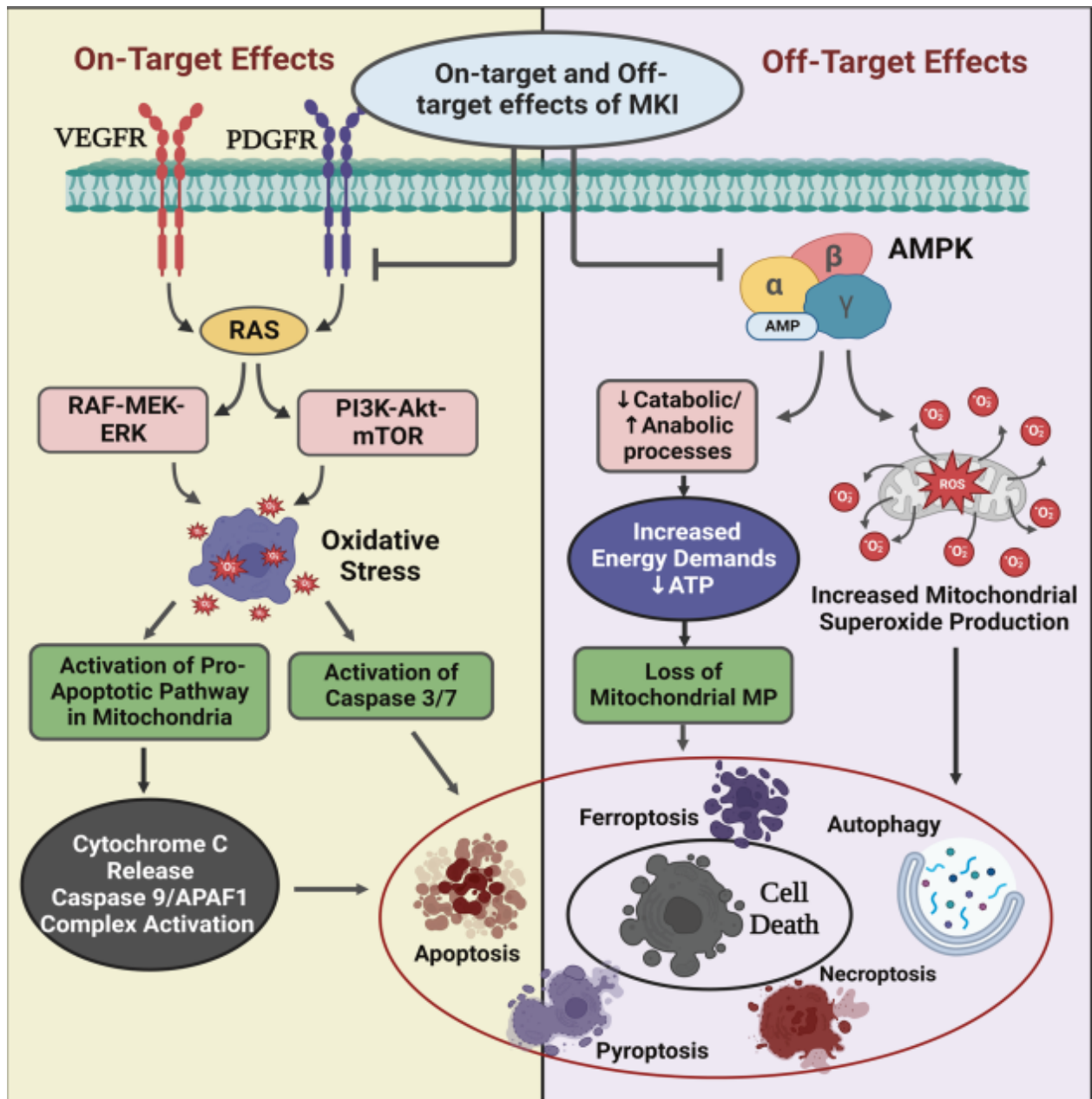


Figure 32 : Les mécanismes cellulaires proposés des effets sur la cible et hors cible des inhibiteurs multi-kinases adopté de (49)

Il convient de faire une distinction initiale entre les effets secondaires hématologiques, tels que la neutropénie, la thrombopénie et l'anémie, qui se manifestent généralement au début du traitement. Ils nécessitent rarement un changement de traitement et peuvent souvent être gérés par des ajustements de la posologie. Ces effets sont courants et se retrouvent avec divers inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). En revanche, les effets secondaires non hématologiques peuvent avoir un impact sur la qualité de vie des patients (environ 30%) ou conduire à des complications (environ 15%) nécessitant un ajustement voire arrêt et changement du traitement.

Dans la littérature, l'imatinib est bien toléré par la plupart des patients. La survenue d'effets indésirables dépend à la fois de la dose administrée et des caractéristiques individuelles du patient. Dans un faible pourcentage de cas, allant de 1 à 5% en fonction de la phase de la maladie, des effets indésirables graves ont nécessité l'interruption du traitement (26).

❖ **Toxicité hématologique :**

Généralement transitoires, elles sont rarement à l'origine d'accidents cliniques graves, toutefois, il est essentiel de surveiller régulièrement la numération formule sanguine (NFS) selon un calendrier précis. Pendant le premier mois de traitement, cette surveillance doit être effectuée chaque semaine, puis toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la fin du troisième mois de traitement. Ensuite, il est recommandé de passer à une surveillance trimestrielle à semestrielle. Les chutes légères à modérées des taux de cellules sanguines ne nécessitent généralement pas de modification du traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). Cependant, en cas de cytopénies sévères, il est recommandé d'arrêter le traitement jusqu'à ce que les taux sanguins se rétablissent, voire de réduire la dose de l'ITK si la cytopénie réapparaît. Dans de telles situations, l'efficacité du traitement par ITK peut être compromise, et il peut être envisagé de changer de médicament (50).

- **Anémie :**

L'anémie est une manifestation courante chez les patients, touchant parfois jusqu'à 50% des patients sous imatinib. Elle est souvent macrocytaire. Cette anémie peut entraîner des symptômes tels que l'asthénie ou la dyspnée, impactant ainsi la qualité de vie des patients. Lorsqu'une anémie est diagnostiquée, il est essentiel d'explorer les causes sous-jacentes possibles. Cela comprend l'évaluation de la carence en fer, qu'elle soit absolue ou fonctionnelle, ainsi que la recherche de déficits en vitamines B9 et B12, et même une éventuelle hypothyroïdie, afin d'identifier et de traiter les causes secondaires potentielles de cette anémie (43).

Dans notre série, on trouve la présence d'une anémie chez 6 patients (soit 35%) dont 4 ont une diminution dans les autres lignées.

Grade 1	10 g/dL < Hb < Normale
Grade 2	8 g/dL < Hb < 10 g/dL
Grade 3	Hb < 8 g/dL ; indication de transfusion
Grade 4	Conséquences vitales ; mesures médicales urgentes indiquées
Grade 5	Décès

Figure 33 : Grades de l'anémie selon la classification CTCAE (Common terminology Criteria for Adverse Events)v5.0 adopté de (51)

- **Thrombopénie :**

Rarement symptomatique, elle est majoritairement de grade 1 ou 2. Cependant, il est important de noter que dans certains cas, un syndrome hémorragique peut survenir, en particulier lorsque la thrombopénie est profonde ou lorsqu'un traitement anticoagulant est associé. Dans la gestion de la thrombopénie, il est courant d'établir des seuils pour déterminer quand arrêter ou reprendre un traitement.

En général, si le nombre de plaquettes dans le sang est inférieur à 50 000/mm³, il est recommandé d'interrompre le traitement ou de réduire la dose, selon la situation clinique. Cela vise à minimiser le risque de saignements excessifs.

La reprise du traitement est généralement envisagée lorsque le nombre de plaquettes atteint un niveau plus sûr, généralement supérieur à 100 000/mm³.

Grade 1	75 000/mm ³ ≤ Plaquettes < 100 000/mm ³
Grade 2	50 000/mm ³ ≤ Plaquettes < 75 000/mm ³
Grade 3	25 000/mm ³ ≤ Plaquettes < 50 000/mm ³
Grade 4	Plaquettes < 25 000/mm ³
Grade 5	-

Figure 34 : Scores OMS - Evaluation de la sévérité des thrombopénies adopté de (51)

Dans notre série on note la présence de 3 cas de thrombopénie dans le cadre d'une pancytopénie réparties comme suivant :

- 1 thrombopénie grade 1, grade 2 et grade 3 respectivement.

- **Lymphopénie/neutropénie :**

Généralement de grade 1 et 2 et rarement symptomatiques, la lymphopénie et la neutropénie sont des complications fréquentes lors du traitement de la LMC par imatinib. Néanmoins, une surveillance cruciale de l'hémogramme est nécessaire pour détecter une baisse significative, notamment dans le cas des neutropénies fébrile et des infections ou un arrêt de traitement est nécessaire.

Tableau XIV : Grades de leucopénie et neutropénie selon l'OMS (52)

Grade	Leucopénie	Neutropénie
1	>4000	>1500
2	3000-3999	1000-1499
3	2000-2999	500-999
4	<2000	<500

Afin d'avoir une idée globale sur les différents effets indésirables et leur prévalence sous ITK, nous allons avoir recours aux différents statistiques présentant les principales toxicités rapportées dans les essais évaluant les ITK incluant 3 essais cliniques :

- DASISION (2007-2008) : imatinib (400mg/jr) vs dasatinib (100mg/jr)
- ENESTnd (2007-2008) : imatinib (400mg/jr) vs nilotinib (600mg/jr)
- BFORE (2014-2015) : imatinib (400mg/jr) vs bosutinib (400mg/jr)

Voilà un tableau comparatif avec 3 études sur les principaux effets indésirables hématologique de grade 3 et 4 lors du traitement de la LMC par imatinib.

Tableau XV : Comparaison des EI hématologiques de l'imatinib

Toxicité hématologique grade 3/4	Etude			
	DASISION (53)	ENESTnd (54)	BFORE (55)	Notre série
Anémie	9%	6%	5%	11.7%
thrombopénie	14%	9%	6%	5.9%
Neutropénie	24%	22%	12%	5.9%

❖ **Toxicité non hématologique :**

Les événements indésirables non hématologiques les plus fréquents dans la littérature sont les œdèmes superficiels touchant particulièrement les paupières inférieures, souvent impressionnants et pénibles, mais rarement graves. Les œdèmes des membres inférieurs sont aussi rapportés. Ceci serait dû à une interaction avec le domaine tyrosine kinase de la PDGRF, qui régule la pression d'eau dans les tissus. La rétention hydrique, potentiellement grave et mettant en jeu le pronostic vital chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire, rénale ou pulmonaire, peut nécessiter l'arrêt du traitement(46). Elle se manifeste aussi par des épanchements pleuraux, une ascite, un œdème pulmonaire et une prise de poids. Il est alors utile de peser régulièrement le patient et une prise de poids rapide et inattendue devra faire l'objet d'un examen approfondi.

Les autres effets indésirables le plus souvent rapportés sont :

- Musculo-squelettiques : crampes, douleurs musculaires, arthralgies
- Cutanées : hypopigmentation, xérose, photosensibilisation
- Gastro-intestinales : troubles de transit (diarrhée, constipation), nausées et vomissements.
- Toxicité hépatiques : cytolyse hépatique et élévation du LDH.
- Autres : hyperglycémies, perturbation du bilan lipidique (hypercholestérolémie et élévation des triglycérides), asthénie, céphalées.

La plupart de ces événements indésirables ont une intensité faible à modérée et ils s'atténuent en général au fil du temps. Cependant, certains peuvent avoir un effet négatif substantiel sur la qualité de vie et nécessitent un traitement symptomatique. En absence d'amélioration, des diminutions de dose d'imatinib peuvent être effectuées jusqu'à un potentiels switch vers les molécules de deuxième ligne.

**Complications des inhibiteurs tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique :
Expérience du service d'hématologie clinique dans l'hôpital militaire Avicenne**

Dans notre série 6 (35%) patients ont présenté des effets indésirables plus sévère nécessitant une diminution de dose, un arrêt de traitement ou un switch de molécule.

LE tableau XVI comparant les principales toxicités non hématologiques de l'imatinib provenant des recommandations du NCCN (44) avec d'autres études :

Tableau XVI : comparaison des principales EI non hématologiques de l'imatinib

Toxicité	Etude			
	DASISION(53)	ENESTnd(54)	BFORE(55)	Notre étude
œdèmes périphériques	37%	20%	14%	23,5%
Crampes musculaires	41%	34%	26%	5,88%
Diarrhée	22%	46%	34%	0%
Constipation	NR	8%	NR	5,9%
Epanchement pleural	<1%	1%	NR	0%
Rash cutané	18%	19%	13%	0%

Selon l'étude Yaoundé.(56) ; 51,85% ont présente au moins un effet indésirable a l'imatinib qui était en général bien toléré. Les effets indésirables hématologiques ont été observés chez 35,80% (28,40% d'anémie) des patients par rapport à 32.29% (41% d'anémie) dans notre étude.

Les effets indésirables non hématologiques ont été retrouvés chez 29,63% des cas par rapport à 47% dans notre étude.

f. Objectifs thérapeutiques et critère de réponse au traitement :

Les caractéristiques cliniques et biologiques de la maladie, en particulier le marqueur, le chromosome Ph et son équivalent moléculaire, permettent de définir les différents critères de réponse au traitement.

f.1. Réponse hématologique :

Elle se définit comme la normalisation de la NFS, signifiant une leucocytose inférieure à 9 000/mm³ avec une formule leucocytaire normale (absence de blastes, de promyélocytes, de myélocytes et de métamyélocytes), associée à un taux de plaquettes inférieur à 450 000/mm³ et à une disparition de tous les symptômes et signes cliniques de la maladie, en particulier de la splénomégalie(57).

Une réponse hématologique partielle (RPH) : Est définit par la diminution de plus de 50% des leucocytes jusqu'à une leucocytose inférieure à 20 000/mm³ ou une normalisation de la NFS avec persistance de la splénomégalie, la présence de cellules immatures circulantes, ou une thrombocytose supérieur à 450 000/mm³.

f.2. Réponse cytogénétique :

Elle est basée sur la proportion de cellules portant le chromosome Philadelphie lors de l'analyse du caryotype médullaire sur en moins 25 mitoses :

Tableau XVII : Critères de réponse cytogénétiques(47)

Réponse cytogénétique		Définition
Majeure	Complète	Absence de chromosome Philadelphia (0%)
	Partielle	Entre 1 et 35% de chromosome Philadelphia dans les mitoses examinées.
Minime/mineure		Entre 35 et 95% de Ph +
Absente		Persistance de plus de 95% de mitoses Ph+.

f.3. Réponse moléculaire :

Grace au progrès de la biologie moléculaire, le suivi du transcrit BCR-ABL reste un moyen simple et efficace de suivi de la maladie et sa réponse au traitement.

On sépare 2 groupes de réponse moléculaire satisfaisante (optimale):

- Réponse moléculaire majeure (RMM) : le ratio BCR-ABL/ABL diminue d'au moins 3 logarithmes décimaux, qui correspond à un ratio BCR-ABL/gène contrôle inférieur $\leq 0,1\%$
- Réponse moléculaire profonde (RMP) : Absence de détection du transcrit BCR-ABL

Le tableau XVIII résume les recommandations ELN 2020 pour suivi des patients sous ITK en première ligne (tous les ITK) :

Tableau XVIII : Jalons de réponse exprimés en BCR-ABL1 à l'échelle internationale (IS) selon l'ELN 2020 (29)

	Optimale	Avertissement	Echec
Début de traitement	NA	ACA, score ELTS à haut risque.	NA
3 mois	$\leq 10\%$	$> 10\%$	$> 10\%$ si confirmé dans un délai de 1 à 3 mois
6 mois	$\leq 1\%$	$> 1-10\%$	$> 10\%$
12 mois	$\leq 0.1\%$	$> 0.1-1\%$	$> 1\%$
N'importe quel moment	$\leq 0.1\%$	$> 0,1-1\%$, perte de $\leq 0,1\%$ (RMM)	$> 1\%$, mutations de résistance, ACA à haut risque

- NA : non applicable.
- ACA : anomalies chromosomiques supplémentaires dans les cellules Ph+.
- ELTS : score EUTOS de survie à long terme.

**Complications des inhibiteurs tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique :
Expérience du service d'hématologie clinique dans l'hôpital militaire Avicenne**

- La perte de la RMM (BCR-ABL1 > 0.1%) indique un échec après une IT (interruption de traitement).

g. Résistance :

L'imatinib reste à ce jour le traitement de référence en première ligne de la LMC, néanmoins la résistance à cet inhibiteur est désormais le principal challenge pour la prise en charge des patients. On distingue deux types de résistances avec plusieurs mécanismes :

Tableau XIX : Résistance primaire et secondaire selon le NCCN(44)

Résistance primaire	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de la rémission hématologique dans les 3 à 6 mois suivant le début du traitement, tout niveau de réponse cytogénétique à 6 mois, • absence de RCyM à 12 mois ou RCyC à 18 mois.
Résistance secondaire	<ul style="list-style-type: none"> • Progression de la maladie et/ou la perte des réponses acquises par la thérapie, l'acquisition d'anomalies additionnelles au caryotype dans les clones cellulaires Ph+

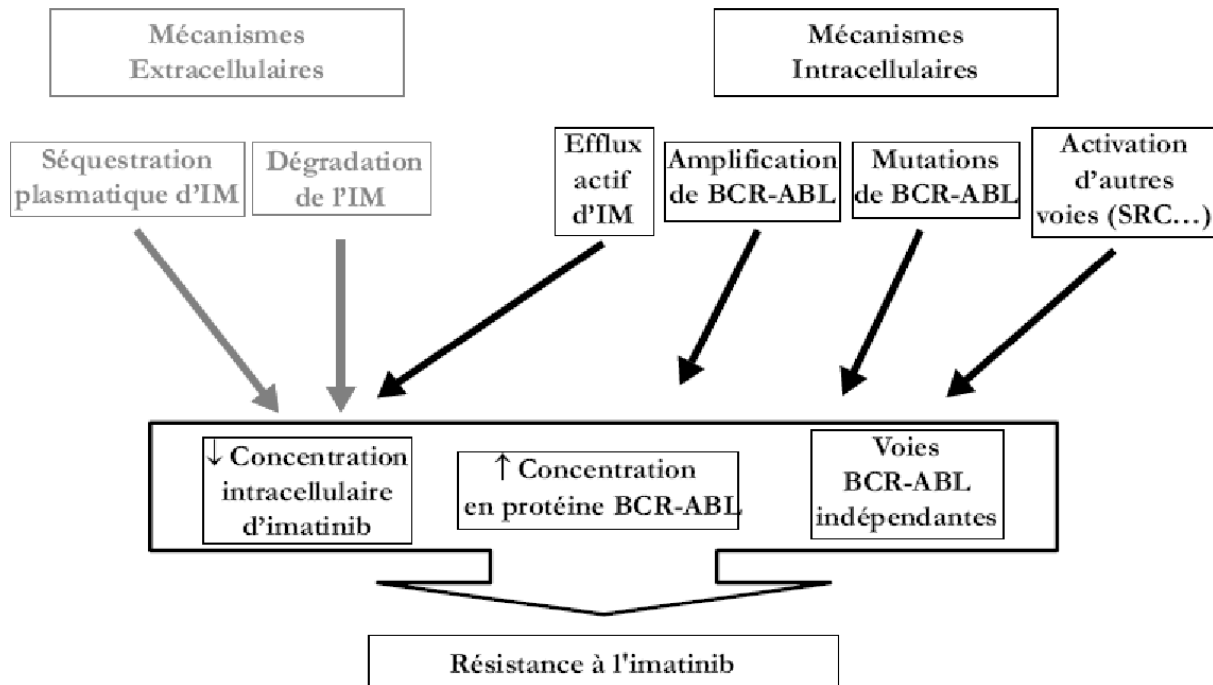


Figure 35 : Les mécanismes de résistance à l'imatinib adoptés de(55)

La découverte des mécanismes de résistance et leur étude a permis le développement de nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase, Parmi eux les ITK de deuxième génération : le nilotinib et le dasatinib.

3.2. Inhibiteurs tyrosine kinase de deuxième génération :

a. Nilotinib :

a.1. Mécanisme d'action :

Le nilotinib est un ITK de deuxième génération actif contre 32 sur 33 formes mutantes du BCR-ABL résistantes à l'imatinib. Il cible également la tyrosine kinase BCR-ABL inhibant de manière sélective la prolifération et induit l'apoptose au niveau des lignées cellulaires et des cellules souches leucémiques. Il est plus puissant et a une affinité plus élevée pour sa cible que l'imatinib (58).

a.2. pharmacocinétique :

La concentration plasmatique maximale de nilotinib est atteinte 3 h après l'administration orale. Fortement lié aux protéines (98%) et en particulier l'albumine il est distribué dans tout le corps y compris la moelle osseuse où il exerce son action sur les cellules leucémiques. Il a un métabolisme hépatique par le biais de l'enzyme CYP3A4 du système enzymatique du cytochrome P450. IL se caractérise d'une longue durée de vie (17h) et une élimination principalement fécale et partiellement urinaire.

a.3. Contre-indications :

Comme l'imatinib, la seule contre-indication absolue est l'hypersensibilité au nilotinib ou à l'un des excipients.

Contre-indication relative : grossesse et allaitement.

a.4. Posologies :

Pour les patients nouvellement diagnostiqués en phase chronique de la LMC et aux patients intolérants aux ITK antérieurs, la posologie recommandée est de 300 mg administrés par voie orale deux fois par jour. En revanche, pour les patients en phase chronique ou accélérée qui n'ont pas répondu aux traitements antérieurs, la dose initiale recommandée est de 400 mg administrés par voie orale deux fois par jour.

a.5. Effets secondaires :

❖ Toxicité hématologique :

Les effets secondaires hématologiques du nilotinib sont similaires à ceux de l'imatinib, 2 patients sur 8 sous nilotinib ont présenté des troubles hématologiques. Selon l'étude de Shabneez H, et al.(59) ; 28,6% des patients ont présenté des effets secondaires hématologiques contre 25% dans notre étude.

Tableau XX : Comparaison des EI hématologiques de grade ≥ 3 chez les patients sous nilotinib.

	ENESTnd(54)	Sophie HERLET(26)	A Hochhaus et al (54)	Notre série
Anémie	4%	8%	13%	0%
Neutropénie	12%	28%	11,2%	12,5%
Thrombopénie	10%	28%	12,3%	12,5%

❖ Toxicité non hématologique :

Les événements indésirables non hématologiques les plus fréquemment rencontrés sous nilotinib sont les éruptions et la xérose cutanée, le prurit, les céphalées, les nausées, les troubles du transit (diarrhée, constipation) et l'asthénie. Ces atteintes ont le plus souvent une intensité faible à modérée, s'atténuent au fil du temps mais peuvent nécessiter un traitement symptomatique voire une diminution de dose du nilotinib, à condition que l'efficacité du médicament soit préservée. La cytolysé hépatique est fréquente, le plus souvent faible à modérée et sans conséquences cliniques. Le nilotinib expose à un risque d'allongement de l'intervalle QT, et des cas de morts subites ont été rapportés. Par ailleurs, il augmente le risque de maladies artérielles périphériques occlusives dont la physiopathologie demeure mal connue à ce jour. Il existe également un risque de déséquilibrer un diabète préexistant, imposant une surveillance plus rapprochée des diabétiques qui le prennent.

**Complications des inhibiteurs tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique :
Expérience du service d'hématologie clinique dans l'hôpital militaire Avicenne**

Dans l'étude de Shabneez H.(59) ; 36,3% des patients ont présenté des effets indésirables non hématologiques comparé à 50% dans notre série.

Tableau XXI : Fréquence des principaux effets secondaires non hématologiques selon les études

Effet indésirable	Etude Kantarjian (60)	Shabneez H.(59)	ENESTnd(54)	Notre étude
Céphalée	19%	21,4%	32%	0%
Prurit	24%	7.1%	NR	12.5%
Diarrhée	11%	NR	19%	12.5%
Constipation	12%	NR	20%	0%
Douleurs musculaires	8%	21.4%	12%	12.5%
Asthénie	19%	17.9%	23%	0%
Perturbation bilan hépatique	10%	NR	7%	25%

NR : non rapporté

b. dasatinib

Comme le nilotinib, la dasatinib est un ITK de deuxième génération, il est indiqué dans la LMC en phase chronique, accélérée ou blastique, en première ligne ou en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib et le nilotinib.

b.1. Mécanisme d'action :

Le dasatinib est environ 300 fois plus puissant in vitro que l'imatinib, il agit sur les kinases de la famille SRC et sur les formes actives et inactives de l'oncoprotéine BCR-ABL, il conserve son activité contre la plupart des mutations de BCR-ABL sauf T315I (61).

b.2. Pharmacocinétique :

La pharmacocinétique du dasatinib est moins étudiée que celle de l'imatinib. Il est administré par voie orale et présente un temps maximal d'absorption (Tmax) variant de 0,5 à 3 heures après l'administration.

Le dasatinib se lie fortement à l'albumine (96%) et son volume de distribution est très élevé, ce qui indique une distribution importante en dehors des vaisseaux sanguins. Le médicament a un métabolisme hépatique, comprenant un effet de premier passage dans le foie. Il est principalement excrété par la bile sous forme métabolisée, avec moins de 0,1% du médicament inchangé excrété dans les urines. La demi-vie d'élimination du dasatinib est plus courte que celle de l'imatinib, d'environ 5 à 6 heures

b.3. Contre-indications :

Comme l'imatinib et le nilotinib, seul l'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients de la composition est là encore la seule contre-indication absolue.

Contre-indication relative : grossesse et allaitement.

b.4. Posologie :

La dose recommandée du dasatinib pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique est de 100 mg par jour. Il est également possible de réduire la dose à 50 mg par jour tout en maintenant une réponse thérapeutique similaire et en réduisant les effets secondaires. En cas de résistance à l'ITK antérieure, la dose de 140mg par jour est recommandée.

b.5. Effets secondaires :

Hormis les différents effets indésirables citées pour l'imatinib et le nilotinib, un effet secondaire particulier quasi spécifique au dasatinib s'ajoute :

Les épanchements pleuraux sont une complication très spécifique. Ils ont fait l'objet de plusieurs études compte tenu de leur fréquence élevée, des problèmes posés par leur prise en charge et de leur caractère souvent récidivant (62). Leur fréquence varie selon le schéma d'administration et la posologie du médicament, l'âge et la concentration plasmatique résiduelle du dasatinib.

La nature exsudative et lymphocytaire du liquide pleural suggère un mécanisme immunopathologique. Enfin, de rares cas d'hypertension artérielle pulmonaire pré capillaire ont été rapportés, dont la physiopathologie est inconnue à ce jour.

Selon l'étude Lindauer M, Hochhaus A. (62) faite sur 2182 patients sous dasatinib, les effets secondaires non hématologiques les plus fréquents étaient souvent léger à modéré était de nature gastro-intestinales a type de diarrhée (32%) et nausées (22%), en addition syndromes de rétention hydrique représentée par des œdèmes superficiels (21%), épanchement pleuraux (25%). De plus des céphalée (25%), asthénie (21%), douleurs musculo-squelettiques (14%). Parmi nos 4 patients sous dasatinib une diarrhée chronique a été noté chez 1 patient (25%) et un deuxième patient (25%) se plaignait d'asthénie et de céphalées.

Selon l'étude Cortes et al. 2008 et Lang et al (63) la fréquence des épanchements pleuraux était de 36% et de 33% respectivement. Dans notre série, 1 patient (25%) parmi les 4 a développé cette complication nécessitant un arrêt de traitement, des ponctions pleurales répétitive et la reprise à dose diminuée, confirmant ainsi la particularité de cet évènement lors de la prise du dasatinib.

3.3. ITK de troisième génération :

a. Bosutinib :

Le bosutinib est un inhibiteur oral à double action sur les tyrosines kinases SRC et ABL. Il présente une faible activité inhibitrice envers le c-KIT ou le PDGRF, mais sa puissance intrinsèque est de 45 à 50 fois supérieure à celle de l'imatinib(55). Il a été autorisé par la FDA en 2012 pour le traitement de la LMC aux stades chronique, accéléré et blastique chez les patients qui ne tolèrent pas ou qui résistent à un ITK antérieur. Ce médicament est par contre non commercialisé au Maroc.

a.1. Mécanisme d'action

Le bosutinib est un composé de 7-alkoxy-3-quinolinecarbonitrile qui inhibe spécifiquement l'activité de la kinase BCR-ABL responsable de la pathogenèse de la LMC. Le bosutinib présente également une activité contre les kinases Src, qui sont impliquées dans la transformation des cellules malignes, la progression des tumeurs et les métastases.

a.2. Pharmacocinétique

bosutinib présente une absorption dépendante de la dose, a un volume de distribution élevé, est fortement lié aux protéines, et subit un métabolisme hépatique en métabolites inactifs qui sont excrétés dans les selles.

a.3. Posologie :

bosutinib est disponible commercialement sous forme de comprimés pelliculés de 100 et 500 mg. La posologie recommandée en première ligne pour les LMC en phase chronique de bosutinib est de 400 mg par voie orale une fois par jour ;elle passe à 500 mg par jour en cas d'intolérance ou de résistance aux ITK antérieurs. Le médicament doit être pris au moment des repas pour optimiser l'absorption et la tolérabilité. Les patients présentant une altération hépatique préexistante ou une altération rénale (c'est-à-dire une clairance de la créatinine de <30 mL/min) nécessitent une réduction de la posologie à 200 ou 300 mg une fois par jour, respectivement.(64)

a.4. Contre-indications :

Le bosutinib est contre indiqué pour les patients ayant une hypersensibilité au médicament, une insuffisance hépatique sévère connue.

Contre-indication relative : grossesse et allaitement.

a.5. Effets indésirables :

Dans l'ensemble, le bosutinib est bien toléré. Les effets indésirables les plus courants sont de nature gastro-intestinales (diarrhée de grade 1 ou 2, des nausées et des vomissements), la myélosuppression, l'hépatotoxicité, la rétention de liquides et la toxicité fœtale.

Dans les essais cliniques de BFORE (55), la diarrhée a été signalée chez jusqu'à 84% des patients, avec une diarrhée de grade 3 ou 4 survenant chez 9% des patients. Les nausées de tous les grades sont survenues chez 31 à 44% des patients, tandis que le taux de nausées de grade 3 ou 4 était minime (1%). Les vomissements de tous les grades sont survenus chez 32 à 35% des patients, et les vomissements de grade 3 ou 4 sont survenus chez 1 à 3% des patients.

En comparaison avec d'autres ITK, le profil de toxicité hématologique du bosutinib semble favorable. La neutropénie de grade 3 ou 4 s'est produite moins fréquemment chez les patients recevant du bosutinib que chez ceux traités par imatinib (11% contre 24%) en première intention. Dans les essais cliniques, une anémie de grade 3 ou 4 et une thrombocytopénie de grade 3 ou 4 sont survenues chez 6 à 13% et 14 à 24% des patients, respectivement.

b. Ponatinib

Ponatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de troisième génération efficace dans toutes les phases de la leucémie myéloïde chronique (LMC) et contre les mutations T315I (65). Il est recommandé pour les patients qui ont développé une résistance à deux ITK ou plus. Comme le bosutinib, le ponatinib n'est pas commercialisé au Maroc.

b.1. Mécanisme d'action :

Ponatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) conçu structurellement avec une liaison triple carbone-carbone (groupe éthyne) pour accommoder la mutation T315I dans le domaine de la kinase ABL. Tout comme l'imatinib et le nilotinib, le ponatinib entre en compétition avec l'ATP pour se lier à la conformation DFG-out de la tyrosine kinase BCR-ABL.

b.2. Pharmacocinétique :

Administré par voie orale le ponatinib est généralement bien absorbé par le tractus gastro-intestinal, les taux sanguins maximum (Cmax) sont généralement atteints environ 6 heures après l'administration. Le métabolisme du ponatinib se produit principalement dans le foie, où il est transformé en métabolites inactifs qui seront par la suite principalement excrétés dans les selles, avec une quantité moindre excrétée dans l'urine. La demi-vie d'élimination du ponatinib varie d'environ 24 à 48 heures(66).

b.3. Posologie :

La dose standard de départ pour le ponatinib est généralement de 45 mg par voie orale sous forme de comprimé, une fois par jour.

b.4. Contre-indications :

L'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients représente la seule contre-indication absolue, il est également contre indiqué d'utiliser le ponatinib en période de grossesse ou allaitement malgré l'absence de données adéquates sur son utilisation chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (67).

b.5. Effets secondaires:

Ce médicament s'accompagne d'effets indésirables cardiovasculaires très fréquents notamment les arythmies, l'hypertension, l'insuffisance cardiaque incluant la dysfonction ventriculaire gauche, l'infarctus du myocarde, la thrombose artérielle, la maladie artérielle périphérique et l'accident vasculaire cérébral. Des corrélations ont été établies entre les CAE, la posologie du ponatinib(68).

L'étude de Chan et al.(69) Faite sur 78 patients sous ponatinib a rapporté la survenue de thrombopénie (39,7%), douleurs abdominales (33,3%), anémie (28,2%), élévation de la lipase (28,2%) et éruption cutanée (26,9%), se produisant notamment de manière dépendante de la dose. 23,1% des patients ont présenté au moins un événement indésirable cardiovasculaire (CAE), et 5,13% patients en ont eu plus d'un. Un tiers de ces patients (6 sur 18, soit 33,3%) avaient au moins un facteur de risque vasculaire.

4. Stratégie thérapeutique :

À l'exception des cas de LMC nouvellement diagnostiquée pendant la grossesse, le traitement de première intention est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK). Une courte cure d'hydroxyurée peut être administrée aux patients symptomatiques présentant une numération élevée de globules blancs ou de plaquettes en attendant la confirmation moléculaire et cytogénétique du diagnostic de la LMC.

Actuellement, quatre ITK ont été approuvés pour le traitement de première intention par la FDA et l'EMA : l'imatinib (Glivec® de Novartis ou générique), le dasatinib (Sprycel® de Bristol-Myers Squibb), le nilotinib (Tasigna® de Novartis) et le bosutinib (Bosulif® de Pfizer)(40).

**Complications des inhibiteurs tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique :
Expérience du service d'hématologie clinique dans l'hôpital militaire Avicenne**

Le tableau XXII résume les recommandations de l'ELN 2013 pour le traitement de première, deuxième et lignes ultérieures de la LMC en phase chronique.

Tableau XXII : Recommandations thérapeutiques de la LMC en phase chronique pour la première, deuxième et les lignes de traitement ultérieures selon ELN 2013(70)

Première ligne	Imatinib, nilotinib ou dasatinib Typage HLA chez les patients et membres de la fratrie uniquement en cas de réponse sub-optimale au début du traitement (risque élevé, Mutations ACC/Ph+)
Deuxième ligne, intolérance à l'ITK de 1^{ère} P ligne	Un des autres ITK recommandés en première ligne (imatinib, nilotinib, dasatinib)
Deuxième ligne, échec de l'imatinib en première ligne	Dasatinib ou nilotinib ou bosutinib ou ponatinib Typage HLA chez les patients et membres de la fratrie
Deuxième ligne, échec du nilotinib en première ligne	Dasatinib ou bosutinib ou ponatinib Typage HLA chez les patients et membres de la fratrie ; rechercher un donneur de cellules souches non apparenté ; envisager une allogreffe
Deuxième ligne, échec du dasatinib en première ligne	Nilotinib ou bosutinib ou ponatinib Typage HLA chez les patients et membres de la fratrie ; rechercher un donneur de cellules souches non apparenté ; envisager une allogreffe
Troisième ligne, échec et/ou intolérance à 2 ITK	L'un des ITK restants ; allogreffe recommandée chez tous les patients éligibles
Toutes les lignes, mutations T315I	ponatinib Typage HLA chez les patients et membres de la fratrie ; rechercher un donneur de cellules souches non apparenté ; envisager une allogreffe

5. Gestion des effets secondaires :

5.1 Effets secondaires hématologiques :

Globalement en ce qui concerne la toxicité hématologique, une surveillance régulière de la NFS doit être instaurée, hebdomadairement pendant le premier mois puis toutes les 2 à 4 semaines pendant le premier trimestre puis tous les 3 mois pour la première année en l'absence d'événements indésirables.

Le tableau XXIII résume la gestion des EI hématologiques des 3 itk disponibles au maroc

Tableau XXIII :Gestion des effets secondaires hématologiques(50)

Type d'ITK et dose	Cytopénie	Recommandations
imatinib 400mg/jr	Neutropénie <1000/mm ³	Interrompre l'imatinib jusqu'à ce que le taux de polynucléaires neutrophiles (ANC) atteigne \geq 1500/mm ³ , puis reprendre à la dose de 400 mg une fois par jour (pour le premier épisode) ou 300 mg une fois par jour (pour le deuxième épisode)
	Thrombopénie <50,000/mm ³	Interrompre l'imatinib jusqu'à ce que le taux de plaquettes atteigne \geq 75 000/mm ³ , puis reprendre à la dose de 400 mg une fois par jour (pour le premier épisode) ou 300 mg une fois par jour (pour le deuxième épisode).
nilotinib 300mg x2/jr ou 400mg x2/ jr	Neutropénie <500/mm ³	Interrompre le nilotinib jusqu'à ce que le taux de polynucléaires neutrophiles (ANC) dépasse 1000/mm ³ , puis reprendre à la même dose (pour le premier épisode) ou 400 mg une fois par jour (pour le deuxième épisode).

**Complications des inhibiteurs tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique :
Expérience du service d'hématologie clinique dans l'hôpital militaire Avicenne**

	Thrombopénie <50,000/mm ³	Interrompre le nilotinib jusqu'à ce que le taux de plaquettes dépasse 50 000/mm ³ , puis reprendre à la même dose (pour le premier épisode) ou 400 mg une fois par jour (pour le deuxième épisode).
dasatinib 100mg/jr	Neutropénie <1000/mm ³	Interrompre le dasatinib jusqu'à ce que le taux de polynucléaires neutrophiles (ANC) atteigne \geq 1000/mm ³ , puis reprendre à la dose de 100 mg une fois par jour (pour le premier épisode) ou 80 mg une fois par jour (pour le deuxième épisode).
	Thrombopénie <50,000/mm ³	Interrompre le dasatinib jusqu'à ce que le taux de plaquettes atteigne \geq 50 000/mm ³ , puis reprendre à la dose de 100 mg une fois par jour (pour le premier épisode) ou 80 mg une fois par jour (pour le deuxième épisode).

Le tableau XXIV résume la gestion des EI hématologiques lors de la prise de bosutinib.

Tableau XXIV : Adaptation de doses de bosutinib lors d'EI hématologique(71)

<p>LMC nouvellement diagnostiqué a la dose initiale de 400mg par jour ou 500 mg par jour de bosutinib en cas de résistance ou intolérance a un traitement précédent.</p>	<p>PNN < $1,0 \times 10^9$ /l</p> <p>et/ou</p> <p>Plaquettes < 50×10^9 /l</p>	<p>Interrompre le traitement par bosutinib jusqu'à l'obtention d'une numération avec des PNN > $1,0 \times 10^9$ /l et un taux de plaquettes > 50×10^9 /l.</p> <p>Reprendre le traitement par bosutinib à la même dose si récupération dans les 2 semaines. Si la numération reste basse pendant une durée > 2 semaines, réduire la dose de 100 mg et reprendre le traitement après la résolution de l'évènement.</p>
		<p>En cas de rechute de la cytopénie, réduire la dose d'un palier supplémentaire de 100 mg et reprendre le traitement après la résolution de l'évènement. Des doses inférieures à 300 mg/jour ont été utilisées. Toutefois, l'efficacité n'a pas été établie.</p>

Le tableau XXV résume la gestion des EI hématologiques lors de la prise de Ponatinib.

Tableau XXV : Adaptation de doses de ponatinib lors d'EI hématologiques(67)

<p>Dose initiale de ponatinib de 45mg par jour</p>	<p>PNN < $1,0 \times 10^9$ /l</p> <p>ou</p> <p>plaquettes sanguines < 50×10^9 /l</p>	<p>Première apparition :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ ponatinib doit être suspendu et repris à la même dose dès que PNN $\geq 1,5 \times 10^9$ /l et plaquettes sanguines $\geq 75 \times 10^9$ /l
		<p>Réapparition à 45 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ ponatinib doit être suspendu et repris à la dose de 30 mg dès que PNN $\geq 1,5 \times 10^9$ /l et plaquettes sanguines $\geq 75 \times 10^9$ /l
		<p>Réapparition à 30 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ ponatinib doit être suspendu et repris à la dose de 15 mg dès que le PNN $\geq 1,5 \times 10^9$ /l et plaquettes sanguines $\geq 75 \times 10^9$ /l

Globalement en ce qui concerne la toxicité hématologique, une surveillance régulière de la NFS doit être instaurée, hebdomadairement pendant le premier mois puis toutes les 2 à 4 semaines pendant le premier trimestre puis tous les 3 mois pour la première année en l'absence d'événements indésirables.

5.2 Effets secondaires non hématologiques :

- ❖ **Rétention hydrique/œdèmes :** La rétention hydrique se manifeste par des œdèmes périorbitaires ou généralisés, une rétention d'eau dans les extrémités ou les membres inférieurs, des ascites ou bien dans les cas plus graves et particulièrement sous dasatinib un épanchement pleural ou péricardique nécessitant une interruption et/ou diminution de dose jusqu'à résolution en addition aux traitements symptomatiques (diurétiques, ponction pleurale). Pour les œdèmes superficiels un régime pauvre en sels peut être proposée avec surveillance du poids, cela dit ils sont généralement transitoires avec résolution spontanée dans la majorité des cas. L'œdème périorbitaire, plus marqué le matin, peut être soulagé en appliquant des compresses froides, préférer la position assise que couchée, surélever la tête pour dormir.

- ❖ **Atteinte musculo-squelettique :** Les symptômes musculo-squelettiques comprennent des crampes, des myalgies, des douleurs osseuses et des arthralgies. Les crampes musculaires nocturnes ou liées à l'exercice, prédominant dans la partie distale des membres, sont fréquemment rencontrés chez les patients recevant de l'imatinib et ont tendance à devenir chroniques. Les douleurs osseuses et les arthralgies diminuent généralement avec le temps. Bien que les troubles musculo-squelettiques associés aux ITK soient généralement d'intensité légère à modérée, ils ont un impact substantiel sur les activités quotidiennes. Les crampes musculaires peuvent être atténuées par la supplémentation en calcium et magnésium ainsi que la quinine. Les AINS sont utiles pour contrôler les douleurs osseuses et les arthralgies(50).

- ❖ **Effets cutanés** : Les événements indésirables dermatologiques sont le plus souvent légers à modérés, et leur intensité est dose dépendante. Les éruptions cutanées de grade 1 à 2 et le prurit peuvent être facilement gérées avec des mesures symptomatiques telles que des antihistaminiques, avec ou sans un court traitement par des corticoïdes topiques ou oraux. L'application d'émollients peut améliorer la xérose cutanée. Une réduction de dose ou une interruption du traitement par ITK peut être indiquée dans certains cas. Les réactions cutanées graves nécessitent un traitement alternatif par un autre ITK (dans notre série de patients ont développé une toxidermie médicamenteuse grave spontanément résolutif au changement d'ITK).
- ❖ **Événements indésirables gastro-intestinaux** : La nausée, les vomissements, la diarrhée, la constipation et les douleurs abdominales d'intensité légère à modérée sont fréquents pendant le traitement par tous les ITK et constituent une source importante d'inconfort. Ces symptômes ont généralement un début rapide et sont dose dépendants. Les nausées et les vomissements peuvent cesser après la prise d'ITK pendant le repas le plus copieux de la journée. Si nécessaire, des antiémétiques ou des médicaments régulant le transit gastro-intestinal peuvent être prescrits en cas de diarrhée ou de constipation en complément d'une bonne hydratation orale. En cas d'événements persistants ou graves ne répondant pas aux traitements symptomatiques et à la réduction de la dose d'ITK, un changement d'ITK est indiqué.
- ❖ **Asthénie** : si sévère ou persistante, chercher une cause éventuelle tels qu'une anémie, carence en vitamines et en folates, hypothyroïdie. Il est important détecter des signes d'un éventuel Sd dépressif lors des consultations (52).
- ❖ **Toxicité cardiaque** : Un large éventail d'effets secondaires cardiovasculaires a été décrit lors du développement des ITK et dans le cadre de la surveillance après la mise sur le marché. Ces effets secondaires ne sont pas toujours réversibles après l'arrêt du médicament, et s'ils ne sont pas gérés de manière adéquate, la morbidité et la mortalité

peuvent augmenter. Chez les patients à haut risque, une surveillance cardiovasculaire attentive est essentielle. L'incidence exacte des effets toxiques cardiovasculaires induits par les ITK est difficile à apprécier à cause de l'exclusion des patients présentant des comorbidités cardiaques non contrôlées ou significatives des essais cliniques et par la fréquence élevée des maladies cardiovasculaires dans la population générale.

Voici une liste des principales anomalies cardiaque potentiellement induise par les ITK :

Tableau XXVI : Gestion des EI cardiaques communs aux ITK(72)

Anomalie	Description	Recommandations
Allongement de l'intervalle QT	Tous les ITK a l'exception de l'imatinib peuvent provoquer un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (ECG), ce qui peut augmenter le risque d'arythmies cardiaques potentiellement graves.	Il est fortement recommandé de corriger tout déséquilibre électrolytique qui pourrait aggraver le potentiel de prolongation du QTc des ITK avant le début du traitement, et de surveiller l'ECG au départ et pendant le traitement en cas de facteurs de risque d'arythmie tels qu'un intervalle QT long congénital ou une maladie cardiaque sous-jacente.
HTA	Certains ITK peuvent entraîner une élévation de la tension artérielle	Surveillance Instauration de traitement antihypertenseur
Dysfonction cardiaque	De nombreuses études ont conclu que l'imatinib était une cause de dysfonction ventriculaire ou d'insuffisance cardiaque congestive chez	Une consultation avec des spécialistes cardiovasculaires pour évaluer le risque cardiovasculaire global, la mise en œuvre d'une prévention des maladies cardiovasculaires adaptée au risque par

**Complications des inhibiteurs tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique :
Expérience du service d'hématologie clinique dans l'hôpital militaire Avicenne**

	moins de 1% des patients, et que ces événements étaient plus susceptibles de se produire chez les patients âgés ou souffrants de maladies cardiaques préexistantes.	le biais de règles hygiéno-diététiques ou de médicaments tels que les statines ou l'aspirine, et la détection rapide de symptômes cliniques compatibles avec une sténose ou une occlusion artérielle. Le nilotinib doit être arrêté en cas d'occlusion artérielle et remplacé par un autre ITK présentant un profil de sécurité cardiovasculaire plus favorable.
Occlusion artérielle	Le nilotinib est associé à un risque nettement accru d'occlusion artérielle, contrairement à l'imatinib et au dasatinib.	Arrêt du nilotinib et passer à un autre ITK Prise en charge spécifique par les cardiologues

- ❖ **Perturbations biologiques** : Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) peuvent provoquer diverses perturbations biologiques lors de leur prise. Parmi les effets indésirables fréquemment associés aux ITK, on peut citer l'hyperglycémie, qui peut aggraver le diabète ou en provoquer un chez des patients prédisposés. Ce phénomène est fréquemment rapporté avec le nilotinib. En contrepartie, l'amélioration de la glycémie à jeun chez les patients diabétiques ou une régression du diabète de type 2 et la disparition spontanée de l'hypercholestérolémie ont été décrites avec l'imatinib.

L'élévation des enzymes hépatiques est rapportée avec les 3 ITK, nécessite une surveillance régulière de la fonction hépatique. Des hypophosphatémies, hypokaliémies et un risque de dyslipidémies, Ces perturbations peuvent varier en fonction du médicament spécifique et de la sensibilité individuelle du patient.

Une surveillance médicale étroite est essentielle pour détecter et gérer ces perturbations biologiques, et des ajustements de traitement peuvent être nécessaires en fonction des patients. L'hypercholestérolémie précoce est également fréquemment observée pendant le traitement par le nilotinib. Par conséquent, les troubles lipidiques doivent être détectés avant et pendant le traitement par le nilotinib, il faut prévoir un bilan lipidique avant le traitement, à trois mois et six mois puis une fois par an. La fonction rénale doit être évaluée avant l'instauration du traitement puis surveillée régulièrement, notamment chez les patients avec des facteurs de risque de néphrotoxicité. Avec l'imatinib, une amélioration de la glycémie à jeun chez les patients diabétiques, une régression du diabète de type 2 et la disparition spontanée de l'hypercholestérolémie ont été décrites.

Le tableau XXVII résume les modalités de surveillance et de gestion des perturbations glycémiques lors de la prise d'ITK

Tableau XXVII : Surveillance et gestion des troubles glycémiques(73)

Surveillance de la glycémie	Gestion
Le traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) peut entraîner une hyperglycémie (surtout sous nilotinib) ou rarement une hypoglycémie	-
En cas de diabète sous TKI	La metformine devrait être utilisée
Le diagnostic du diabète sous TKI ne contre-indique pas la poursuite du traitement	-
L'objectif d'Hémoglobine A1c pour le diabète induit par le TKI est <8%	Cela devrait être personnalisé
En cas d'hypoglycémie sous TKI chez les patients ayant suivi un traitement antérieur pour le diabète	Atteindre un bon équilibre glycémique avant l'initiation du TKI
Pour les patients non diabétiques	La glycémie est évaluée toutes les deux semaines au cours du premier mois, puis mensuellement surtout sous nilotinib
En cas d'hyperglycémie modérée ou de diabète avant le TKI	Une surveillance étroite de la glycémie et une éducation sont nécessaires, l'hba1c est mesurée tous les trois mois.

**Complications des inhibiteurs tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique :
Expérience du service d'hématologie clinique dans l'hôpital militaire Avicenne**

Le tableau XXVIII présente les principales perturbations du bilan hépatique et leur gestion lors de la prise d'ITK.

Tableau XXVIII :Principales perturbations du bilan hépatique et leur gestion(50)

ITK	EI	Gestion
<u>imatinib</u>	Bilirubine > 3 fois la limite supérieure normale (LSN) ou transaminases hépatiques > 5 fois la LSN	<ul style="list-style-type: none"> ➤ suspendre l'imatinib jusqu'à ce que la bilirubine soit < 1,5 fois la LSN et les transaminases < 2,5 fois la LSN. ➤ Reprendre l'imatinib à une dose réduite.
<u>nilotinib</u>	Élévations de grade ≥ 3 des transaminases hépatiques, de la lipase, de l'amylase ou de la bilirubine.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ suspendre le nilotinib jusqu'à ce que les niveaux sériques reviennent à un grade ≤ 1. ➤ Reprendre la posologie à 400 mg une fois par jour.



RECOMMANDATIONS



I. Optimisation du choix des ITK en 1^e ligne :

1. En fonction des comorbidités :

Les avancées dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique, en particulier en ce qui concerne les inhibiteurs de tyrosine kinase a incité un panel d'experts de l'European LeukemiaNet a examiné des études antérieures et nouvelles pour fournir de nouvelles recommandations en 2013 et 2020 pour obtenir une prise en charge optimale de la LMC. Le choix des ITK doit prendre en considération le profil des patients pour une efficacité maximale et une prévention des effets indésirables graves occurrents sur des terrains particuliers.

Selon les dernières recommandations de l'ELN 2020 (29) les événements indésirables hématologiques (neutropénie, thrombocytopénie, anémie) se limitent généralement à la première période de traitement, peuvent nécessiter une adaptation temporaire de la dose, sont rarement à l'origine de modifications du traitement, et très rarement à l'origine de complications.

Les événements indésirables non hématologiques affectent la tolérabilité et la qualité de vie, et entraînent un changement de traitement chez jusqu'à 30% des patients, et en complications un changement de traitement chez jusqu'à 15% des patients. Elles peuvent avoir un impact significatif sur la santé et la qualité de vie des patients, et parfois causer la mort. Tous les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ont des toxicités qui peuvent entraîner des complications cliniquement significatives. Elles doivent être prises en compte lors du choix d'un ITK pour un patient présentant des comorbidités, car certaines peuvent constituer des contre-indications à l'utilisation d'un ITK spécifique en première intention. Les maladies cardiovasculaires préexistantes ou concomitantes constituent une contre-indication majeure à l'utilisation du nilotinib en première intention et du ponatinib en deuxième ou troisième intention. L'insuffisance respiratoire et les antécédents de maladies pleuro-pulmonaires préexistants ou concomitants sont des contre-indications majeures à l'utilisation du dasatinib en première intention.

L'imatinib devrait être évité chez les patients présentant une insuffisance rénale significative. Aucune autre contre-indication majeure à l'utilisation de l'imatinib ou du bosutinib n'a été identifiée.

La diarrhée ou la constipation peuvent survenir avec n'importe quel ITK. La diarrhée est particulièrement fréquente avec le bosutinib, bien qu'elle soit généralement autolimitée et peut être moins problématique avec la dose de 400 mg une fois par jour et un traitement préventif ou préemptif avec du lopéramide.

Une hépatotoxicité peut survenir avec n'importe quel ITK, mais particulièrement avec le bosutinib et le nilotinib, bien que cela se limite généralement à une augmentation des transaminases plutôt qu'à des signes plus graves de lésions hépatiques induites par le médicament.

L'hyperglycémie survient principalement avec le nilotinib. Les patients atteints de diabète de type II contrôlé ou de prédiabète peuvent recevoir du nilotinib sous une stricte surveillance de la glycémie. Le nilotinib peut également augmenter les taux de cholestérol sérique.

Des élévations de la lipase sérique, parfois avec des manifestations cliniques de pancréatite, ont été signalées après un traitement par le nilotinib et le bosutinib. Par conséquent, chez les patients ayant des antécédents de pancréatite, d'autres ITK sont préférés.

Le tableau XXIX résume le choix de l'ITK en fonction des comorbidités des patients.

Tableau XXIX : Suggestions de choix des ITK en fonction des comorbidités(73)

Comorbidité	Option préférée	Option moins préférée
Diabète	imatinib, dasatinib, bosutinib	nilotinib
Maladie pulmonaire/Hypertension artérielle pulmonaire	imatinib, bosutinib, nilotinib	dasatinib
Problèmes gastro-intestinaux	nilotinib, dasatinib	imatinib, bosutinib
Problèmes cardiovasculaires	imatinib, bosutinib	nilotinib, dasatinib
Artériopathie périphérique	imatinib, Bosutinib	nilotinib
Problèmes hépatiques	imatinib, dasatinib	bosutinib
Problèmes rénaux	nilotinib, dasatinib	imatinib, bosutinib

2. En fonction de l'âge, risque, efficacité, accessibilité :

Selon les dernières études, il est recommandé d'utiliser des inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération en tant que traitement de première ligne chez les jeunes patients, ceux qui désirent la fertilité et ceux présentant un risque intermédiaire ou élevé de la maladie. L'imatinib est plus approprié pour les maladies à risque faible à intermédiaire, les patients plus âgés ou ceux présentant d'autres comorbidités médicales, car il est généralement mieux toléré et présente un bon profil de sécurité avec le suivi le plus long. L'accessibilité est essentielle, surtout lorsque le traitement peut se poursuivre tout au long de la vie. Les ITK de deuxième génération sont liés à un taux plus élevés de réponses moléculaires profondes par rapport à l'imatinib (74), néanmoins ce dernier reste toujours l'inhibiteur de tyrosine kinase le plus fréquemment utilisé dans le monde et en particulier au Maroc pour diverses raisons, notamment en raison de son coût plus bas, d'un plus grand accès et de sa familiarité.

II. Nos recommandations :

Les informations recueillies grâce à notre étude ont souligné l'importance de la prise en considération des différentes complications pouvant émerger lors de la prise des ITK et de leur impact potentiel sur la qualité de vie des patients et sur la prise en charge de la LMC dans sa globalité. Sur ce, nous incitons les différents acteurs de santé à :

- Promouvoir la recherche scientifique sur la LMC et l'avancement de son traitement par les inhibiteurs tyrosine kinase.
- Faciliter l'accès des patients aux moyens diagnostiques et thérapeutiques de la LMC.
- Elaborer une politique sanitaire rendant une meilleure disponibilité des nouvelles générations d'inhibiteurs tyrosine kinase.
- Améliorer le système de sécurité sociale visant à soutenir la couverture des soins pour les individus souffrant des leucémies en général.
- Eduquer et communiquer aux patients la nature de leur maladie et de son traitement et des différents risques liés à ce dernier avec une gestion proactive des toxicités pour atteindre une adhérence optimale au traitement.
- Planifier des consultations régulières et des bilans périodiques pour un meilleur suivi de l'évolution de la maladie et une détection précoce des complications potentielles.
- Une bonne gestion des effets secondaires et impliquer le patient et sa famille à signaler tout évènement à ce regard.



LIMITES DE L'ETUDE



Il est essentiel de reconnaître que notre étude sur les effets indésirables des inhibiteurs de la tyrosine kinase peut être contrainte par un certain nombre de limitations, parmi ces barrières on tient à citer :

➤ **Taille réduite de l'échantillon :**

Le nombre réduit de nos patients ne permet pas d'obtenir des prévalences assez représentatives des effets indésirables de chaque ITK, la chose qui rend difficile d'obtenir des pourcentages illustratifs permettant une meilleure comparaison aux autres séries plus larges.

Difficulté de rencontrer tous les effets indésirables cités dans la littérature chez nos patients.

➤ **Indisponibilité des ITK de troisième génération :**

Le Maroc ne dispose pas encore des ITK de troisième génération, rendant leur étude sur terrain impossible.

➤ **Les essais cliniques ont souvent une durée de suivi limitée :**

Cette situation rend problématique la détection des toxicités à long terme.

➤ **Coût et accessibilité des ITK :**

L'imatinib est l'ITK utilisé en première intention au Maroc essentiellement pour son prix bas et sa grande accessibilité, le coût élevé des ITK de deuxième génération empêche leur utilisation en première intention malgré les bénéfices décrits par la littérature pour certaines situations.

➤ **Généralisation à d'autres populations :**

Les résultats d'une étude peuvent ne pas être généralisables à d'autres groupes de population en raison de différences génétiques, ethniques ou géographiques.



CONCLUSION



L'évolution du traitement de la leucémie myéloïde chronique et particulièrement la découverte des inhibiteurs tyrosine kinase ainsi naissance de nouvelles générations au fil des années a bouleversé la prise en charge de cette hémopathie maligne.

Au cours de cette étude, nous avons identifié et analysé les diverses complications qui peuvent survenir chez les patients atteints de LMC sous ITK. Nous avons également examiné les approches de prévention et la gestion ces complications pour améliorer la qualité de vie des patients et maximiser les avantages thérapeutiques de ces agents ciblés.

Il faut souligner l'importance de la surveillance étroite des patients sous ITK, ainsi que de l'éducation des professionnels de la santé et des patients sur la reconnaissance précoce des complications potentielles.

Il est impératif de noter que malgré les complications associées aux ITK, ces médicaments continuent de représenter un progrès significatif dans le traitement de la LMC, avec des taux de réponse élevés et des avantages thérapeutiques importants. Cette thèse encourage une utilisation prudente et réfléchie des ITK tout en reconnaissant les avantages qu'ils offrent dans la gestion de la LMC.

En fin de compte, cette recherche contribue à l'amélioration de la sécurité de ces traitements et offre des perspectives pour de futures études visant à optimiser davantage la prise en charge de la LMC.



RESUMES



Résumé

Notre travail est une étude rétrospective, descriptive et observationnelle au sein du service d'hématologie clinique de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech s'étalant de juillet 2015 à décembre 2022, et qui concerne 17 cas de LMC qui ont présenté des effets indésirables lors de la prise d'ITK.

Dans notre étude, l'âge moyen est de 53,7, avec un sexe ratio homme femme de 1,4. En ce qui concerne les circonstances de découverte, la pesanteur de l'hypochondre gauche était le motif dans 41% des cas. Sur le plan clinique, 44% des patients présentaient une splénomégalie et 25% manifestaient une pâleur cutanéomuqueuse.

La totalité de nos patients a bénéficié d'un hémogramme avec frottis sanguin, un myélogramme, caryotype médullaire et recherche du transcrite BCR-ABL par la technique du GeneXpert.

L'hémogramme a objectivé une hyperleucocytose dans 100% des cas avec un taux moyen de globules blancs de 171,6g/l, un taux moyen de plaquettes de 405,6g/l, et finalement une anémie chez 88% des patients avec un taux moyen d'hémoglobine de 10,33g/dl. Le frottis sanguin a objectivé une myélémie supérieure à 30% chez 82% des patients. Le myélogramme a dévoilé une moelle riche avec un taux de blaste <5% dans 82,35% des cas avec un taux médian de 3%. 94% des patients étaient en phase chronique. Le caryotype a détecté une translocation t(9 ; 22) chez 94% des patients. La biologie moléculaire a détecté le transcrite BCR-ABL dans 100% des cas avec une moyenne du IS BCR-ABL de 84%.

Selon le score pronostique de Sokal, 29% de nos patients étaient à haut risque, 52,9% à risque intermédiaire et 17,6% à faible risque.

En matière de prise en charge thérapeutique, tous nos patients ont été mis sous hydroxurée à la dose de 2g/l pour une durée moyenne de 10,29 jours. Ils ont été également

**Complications des inhibiteurs tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique :
Expérience du service d'hématologie clinique dans l'hôpital militaire Avicenne**

tous mis initialement sous imatinib à la dose de 400mg/jr . 64,7% ont développé des effets indésirables et qui étaient hématologiques dans 35,29% des cas et non hématologiques dans 47% des cas. 47% sont passé au traitement de deuxième ligne nilotinib avec 17,64% pour intolérance et 29,41% pour résistance. Nos patient sous nilotinib, ont présenté des effets indésirables dans 63% des cas, avec des effets secondaires hématologiques chez 25% et non hématologiques chez 50%. 37,5% y ont été résistants et 12,5% intolérants et sont passés au traitement de troisième ligne dasatinib. Parmi nos patients traités au dasatinib, 75% ont fait l'expérience d'effets secondaires, chez 50% de ces patients, les effets secondaires étaient de nature hématologique, tandis que chez 75%, les effets secondaires étaient de nature non hématologique.

Aucun décès en conséquence d'intolérance au traitement ou en raison de progression de la maladie n'a été décrété.

Abstract

Our work is a retrospective, descriptive and observational study within the clinical hematology department of the Avicenne Military Hospital in Marrakech spanning from July 2015 to December 2022, and which concerns 17 cases of CML who presented adverse effects during of taking TKI.

In our study the average age is 53.7, with a male–female sex ratio of 1.4. Regarding the circumstances of discovery, the gravity of the left hypochondrium was the reason in 41% of cases. Clinically, 44% of patients presented with splenomegaly and 25% showed mucocutaneous pallor.

All of our patients had a complete blood count with blood smear, a myelogram, bone marrow karyotype and detection of the BCR–ABL transcript using the GeneXpert technique.

The blood count revealed hyperleukocytosis in 100% of cases with an average white blood cell level of 171.6g/l, an average platelet level of 405.6g/l, and finally anemia in 88% of patients with an average level. hemoglobin of 10.33g/dl, the blood smear showed myelemia greater than 30% in 82% of patients. The myelogram revealed a rich marrow with a blast rate <5% in 82.35% of cases with a median rate of 3%. 94% of patients were in chronic phase. Karyotype detected a t(9; 22) translocation in 94% of patients. Molecular biology detected the BCR–ABL transcript in 100% of cases with an average IS BCR–ABL of 84%.

According to the Sokal prognostic score, 29% of our patients were at high risk, 52.9% at intermediate risk and 17.6% at low risk.

In terms of therapeutic management, all our patients were placed on hydroxurea at a dose of 2g/l for an average duration of 10.29 days. They were also all initially put on imatinib at a dose of 400 mg/day, 64.7% of which developed adverse effects and which were hematological in 35.29% of cases and non–hematological in 47% of cases. 47% switched to second–line nilotinib

**Complications des inhibiteurs tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique :
Expérience du service d'hématologie clinique dans l'hôpital militaire Avicenne**

treatment with 17.64% for intolerance and 29.41% for resistance. Our patients on nilotinib experienced adverse effects in 63% of cases, with hematological side effects in 25% and non-hematological side effects in 50% of patients. 37.5% were resistant and 12.5% intolerant and switched to third-line dasatinib treatment. Among our dasatinib-treated patients, 75% experienced side effects, 50% of which were hematologic in nature, while 75% were non-hematologic in nature.

No deaths as a result of intolerance to treatment or due to progression of the disease were observed.

ملخص

عملنا عبارة عن دراسة وصفية ورصدية بأثر رجعي داخل قسم أمراض الدم السريرية بمستشفى ابن سينا العسكري في مراكش، وتمتد من يوليو 2015 إلى ديسمبر 2022، وتتعلق بـ17 حالة من مرضى سرطان الدم النخاعي المزمن الذين أظهروا آثارًا ضارة أثناء تناول "TKI".

في دراستنا، يبلغ متوسط العمر 53.7 عامًا، وتبلغ نسبة الذكور إلى الإناث 1.4. وفيما يتعلق بظروف الاكتشاف فإن ثقل في الجهة اليسرى تحت الضلوع كانت السبب في 41% من الحالات. سريريًا، أظهر 44% من المرضى تضخم الطحال و25% شحوب الجلد المخاطي. تم إجراء تعداد دم كامل لجميع مرضانا مع مسحة الدم، وصورة النخاع، والنمط النووي لنخاع العظم، والكشف عن نسخة "BCR-ABL" باستخدام تقنية "GeneXpert".

كشفت تعداد الدم عن فرط عدد الكريات البيضاء في 100% من الحالات، حيث بلغ متوسط مستوى خلايا الدم البيضاء 171.6 جم/لتر، ومتوسط مستوى الصفائح الدموية 405.6 جم/لتر، وأخيرًا فقر الدم لدى 88% من المرضى ذوي المستوى المتوسط. الهيموجلوبين 10.33 جم/ديسيلتر، وأظهرت مسحة الدم نقوية الدم بنسبة تزيد عن 30% في 82% من المرضى. أظهر مخطط النخاع وجود نخاع غني بمعدل انفجار أقل من 5% في 82.35% من الحالات بمعدل متوسط 3%. 94% من المرضى كانوا في المرحلة المزمنة. اكتشف النمط النووي إزاحة بين الصبغين t(9,22) في 94% من المرضى. اكتشفت البيولوجيا الجزيئية نسخة "BCR-ABL" في 100% من الحالات بمتوسط "IS BCR-ABL" يبلغ 84%.

وفقًا لدرجة تشخيص سوكال، كان 29% من مرضانا معرضين لخطر كبير، و 52.9% معرضين لخطر متوسط، و 17.6% معرضين لخطر منخفض.

فيما يتعلق بالإدارة العلاجية، تم وضع جميع مرضانا على الهيدروكسوريا بجرعة 2 جم / لتر لمدة متوسطها 10.29 يومًا. كما تم إعطاؤهم جميعًا كخط علاج أول "imatinib" بجرعة 400 ملغم/يوم، وقد أصيب 64.7% منهم بآثار جانبية وكانت آثار جانبية دموية في 35.29% من الحالات وغير دموية في 47% من الحالات. تحول 47% إلى علاج الخط الثاني بـ "nilotinib"، و17.64% لعدم التحمل و29.41% للمقاومة. عانى مرضانا الذين تناولوا عقار "nilotinib" من آثار جانبية في 63% من الحالات، مع آثار جانبية دموية في 25% وآثار جانبية غير دموية في 50% من المرضى. كان 37.5% منهم مقاومين و 12.5% غير متسامحين وتحولوا إلى علاج الخط الثالث من "dasatinib". من بين مرضانا الذين عولجوا بعقار "dasatinib"، عانى 75% من الآثار الجانبية، 50% منها كانت ذات طبيعة دموية، في حين أن 75% منها كانت ذات طبيعة غير دموية.

ولم يلاحظ أي وفيات نتيجة لعدم تحمل العلاج أو بسبب تطور المرض.



ANNEXES



Fiche d'exploitation

A- Données démographiques :

- Nom et prénom :
- Couverture sociale : - Tél :
- Age :
- Ville de résidence :
- Statut : Célibataire Marié(e)
- Profession : - Niveau d'étude :
- Antécédents personnelles :
 - Médicaux : Anémie Troubles d'hémostase Immunodépression
 - Chirurgicaux :
 - Toxiques et médicaments : AINS/Aspirine Tabagisme ALCOOL
 - Allergiques :
 - Radiations / produits chimique :
- Antécédents familiaux :

B- Circonstances de découverte :

- 1- Fortuite Adressée par :
- 2- Signes fonctionnels :
 - Asthénie Anorexie Amaigrissement :
 - Sensation fébrile/sueurs nocturnes :

**Complications des inhibiteurs tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique :
Expérience du service d'hématologie clinique dans l'hôpital militaire Avicenne**

- **Bilan d'hémostase :** TCA= TP=
- **Imageries :** Echo= Tdm=
- **Myélogramme :**
 - **Cytogénétique :** Translocation t (9 ; 22) Autre
 - **PCR quantitative :** Positive IS : Négative

E- Diagnostic :

Retenu

Phase

Score de Sokal :

F- Traitement :

Symptomatique : Hospitalisation :
Hydratation :
Thrombophylaxie :
TTT hypouricémiant :

Chimiothérapie (Hydréa) :

Dose :

Durée :

Inhibiteurs de la tyrosine kinase :

ITK	Date et durée	Posologie
Imatinib		
Nilotinib		
Dasatnib		

G- Suivi

Réponse au traitement	Effet secondaire
	<p><u>Hématologique :</u></p> <p>clinique :</p> <p>NFS :</p> <p>HB :</p> <p>GB :</p> <p>PLQ :</p> <p><u>Généraux :</u> Asthénie :</p> <p>Céphalées :</p> <p>Infections :</p> <p>Œdèmes superficielles :</p> <p>Epanchement :</p> <p><u>Gastro-intestinaux :</u> nausée/vomissements :</p> <p>Troubles transit :</p> <p><u>Musculo-squelettique :</u> crampes :</p> <p>Douleurs :</p> <p><u>Cutanées :</u> Eruption : pigmentation : xerose :</p> <p>Photosensibilisation :</p> <p><u>Bilan hépatique :</u></p> <p><u>Cardiovasculaire :</u></p> <p><u>Autre :</u> Hyperlipasémie <input type="checkbox"/> hypercholestérolémie <input type="checkbox"/></p> <p>hyperglycémie <input type="checkbox"/></p>

2-Description effets secondaires :

a- Date d'apparition par rapport au traitement :

b- Disparition : – Spontanée :

– Avec traitement symptomatique :

– Avec réduction dose ITK :

– Switch de molécule :

c- Persistance :

3-Evolution des effets indésirables :



BIBLIOGRAPHIE



1. **Leguay T, Mahon Fx.**
Leucémie myéloïde chronique. EMC – Hématologie.
janv 2006;1(1):1-13.
2. **Thompson Pa, Kantarjian Hm, Cortes Je.**
Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015.
Mayo Clin Proc. oct 2015;90(10):1440-54.
3. **Paul Mk, Mukhopadhyay Ak.**
Tyrosine kinase – Role and significance in Cancer.
Int J Med Sci. 1 juin 2004;1(2):101-15.
4. **Chomel Jc, Sorel N, Mayeur-Rousse C, Turhan Ag.**
Les syndromes myéloprolifératifs. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée.
Avr 2009;24(2):69-85.
5. **Goldman JM.**
Chronic Myeloid Leukemia: A Historical Perspective.
Seminars in Hematology. oct 2010;47(4):302-11.
6. **Gonon-Demoulian R, Goldman Jm, Nicolini Fe.**
Historique de la leucémie myéloïde chronique : un paradigme de traitement du cancer.
Bulletin du Cancer.
janv 2014;101(1):56-67.
7. **Masson E. EM-Consulte.**
Leucémie myéloïde chronique.
Doi : 10.1016/S1155-1984(05)39940-7.
8. **Key Statistics For Chronic Myeloid Leukemia [Internet]. [cité 19 oct 2023].**
Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/types/chronic-myeloid-leukemia/about/statistics.html>

9. **Foulon S, Cony-Makhoul P, Guerci-Bresler A, Delord M, Solary E, Monnereau A, Et Al.**
Using healthcare claims data to analyze the prevalence of BCR-ABL-positive chronic myeloid leukemia in France: A nationwide population-based study.
Cancer Med. juin 2019;8(6):3296-304.
10. **Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology Of Chronic Myeloid Leukaemia (CML). Best Practice & Research Clinical Haematology.**
Sept 2009;22(3):295-302.
11. **Registre_Des_Cancers_De_La_Region_Du_Grand_Casablanca_2013-2017.Pdf [Internet].**
[cité 19 oct 2023]. Disponible sur:
https://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/Registre_des_Cancers_de_la_Region_du_Grand_Casablanca_2013-2017.pdf
12. **Approche Epidémiologique De La Leucémie Myéloïde Chronique :**
Etude Algero-Tunisienne à propos de 1195 cas sur 05 ans (2010 à 2014).
13. **Segbena AY, Kueviakoe IMD, Agbetiafa K, Padaro E, Layibo Y, Dorkenoo A, Et Al.**
[Chronic myeloid leukemia and imatinib: Experience at the Lome Campus teaching hospital (Togo)].
Med Sante Trop. 2012;22(3):307-11.
14. **Jabbour E, Kantarjian HM, Jones D, Shan J, O'Brien S, Reddy N, Et Al.**
Imatinib mesylate dose escalation is associated with durable responses in patients with chronic myeloid leukemia after cytogenetic failure on standard-dose imatinib therapy.
Blood. 5 mars 2009;113(10):2154-60.
15. **Corm S, Micol J, Leroyer A, Daudignon A, Preudhomme C, Poulain S, Et Al.**
Kinetic of chronic myeloid leukaemia (CML) prevalence in Northern France since the introduction of imatinib.
JCO. 20 mai 2008;26(15_suppl):7088-7088.
16. **Épidémiologie Des Syndromes Myéloprolifératifs Chroniques – Sciencedirect [Internet].**
[Cité 17 Oct 2023].
Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773035X17301612>

24. **Merlin JI.**
Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie : Médicaments anticancéreux (1e partie).
Lett pharmacol (Boulogne). 2008;22(2):51-62.
25. **Beillard E, Pallisgaard N, Van Der Velden VHJ, Bi W, Dee R, Van Der Schoot E, Et Al.**
Evaluation of candidate control genes for diagnosis and residual disease detection in leukemic patients using 'real-time' quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RQ-PCR)-a Europe against cancer program.
Leukemia. 2003;17(12):2474-86.
26. **Herlet S.**
Les inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myeloïde chronique chez l'adulte: Du Glivec® aux traitements de deuxième génération.
Conséquence de la sortie de la réserve hospitalière pour le pharmacien d'officine.
27. **Hantschel O, Superti-Furga G.**
Regulation of the c-Abl and Bcr-Abl tyrosine kinases.
Nat Rev Mol Cell Biol. janv 2004;5(1):33-44.
28. **Cell Biology Promotion [Internet].**
[cité 28 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.cellbiol.net/ste/alpgleevec3.php>
29. **Hehlmann R.**
Chronic Myeloid Leukemia in 2020.
Hemasphere. oct 2020;4(5):e468.
30. **(PDF) Recherche Des Différents Transcrits De Fusion BCR-ABL1 Par RT-PCR Qualitative Multiplexe : Intérêts diagnostiques et de suivi chez les patients atteints de Leucémie Myéloïde Chronique [Internet].**
[cité 19 oct 2023].
Disponible sur:
https://www.researchgate.net/publication/339003992_Recherche_des_différents_transcrits_de_fusion_BCR-ABL1_par_RT-PCR_Qualitative_Multiplexe_Interets_diagnostiques_et_de_suivi_chez_les_patients_atteints_de_Leucemie_Myeloide_Chronique

31. **Masson E. EM-Consulte.**
Biologie moléculaire de la leucémie myéloïde chronique : dernières avancées.
Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1123040/biologie-moleculaire-de-la-leucemie-myeloide-chron>
32. **123RF [Internet]. [Cité 30 Oct 2023].**
Chromosome philadelphie caryotype mâle ou femelle. 3d illustration montrant défectueux 9 et 22 chromosomes avec défaut translocation qui provoque la cause de la leucémie myéloïde chronique.
Disponible sur: https://fr.123rf.com/photo_63447502_chromosome-philadelphie-caryotype-male-ou-femelle-3d-illustration-montrant-defectueux-9-et-22.html
33. **Analyse Cytogénétique Des Leucémies Myéloïdes Chroniques (LMC) Dans La Région De Constantine (1).Pdf.**
34. **La PCR En Temps Réel: Principes Et Applications.**
Reviews in biology and biotechnology, 2(2),2-11.
35. **Hughes T, Branford S.**
Molecular monitoring of BCR-ABL as a guide to clinical management in chronic myeloid leukaemia.
Blood Rev. janv 2006;20(1):29-41.
36. **Goldman Jm, Melo Jv.**
Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment.
N Engl J Med. 9 oct 2003;349(15):1451-64.
37. **Masson E. EM-Consulte. [Cité 29 Nov 2023].**
Biologie moléculaire de la leucémie myéloïde chronique : dernières avancées.
Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1123040/biologie-moleculaire-de-la-leucemie-myeloide-chron>
38. **Bombardier W, Lebecque , Pereira B, Estban , L.**
Apport clinique du NGS appliqué aux hémopathies myéloïdes au CHU de Clermont-Ferrand. In SFH.

39. **Ganguly S, Lakshmaiah Kc, Jacob La, Babu S, Dasappa L, Govind Babu Ks.**
Performance of Sokal and Eutos Scores for Predicting Cytogenetic and Molecular Response in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia–Chronic Phase Patients on Imatinib.
Indian J Hematol Blood Transfus. mars 2017;33(1):82-6.
40. **Rousselot P, Rochant H, Turhan AG, Bernheim A, Bories D, Recher C, Et Al.**
Mise au point sur la leucémie myéloïde chronique. Médecine thérapeutique.
14 mars 2000;6(2):129-40.
41. **Pfirschmann M, Clark RE, Prejzner W, Lauseker M, Bacarani M, Saussele S, Et Al.**
The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia.
Leukemia. août 2020;34(8):2138-49.
42. **Le Quotidien Du Pharmacien [Internet]. [Cité 26 Nov 2023].**
De Philadelphie aux ITK.
Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/formation/specialites-medicales/de-philadelphie-aux-itk>
43. **Hochhaus A, Bacarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, Et Al.**
European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia.
Leukemia. avr 2020;34(4):966-84.
44. **O'Brien S, Berman E, Moore JO, Pinilla-Ibarz J, Radich JP, Shami PJ, Et Al.**
NCCN Task Force report: tyrosine kinase inhibitor therapy selection in the management of patients with chronic myelogenous leukemia.
J Natl Compr Canc Netw. févr 2011;9 Suppl 2(0 2):S1-25.
45. **Guilhot F.**
Résultats du traitement de la leucémie myéloïde chronique par inhibiteurs de tyrosine kinase seuls ou associés à l'interféron.
Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. janv 2017;201(1-3):157-66.

46. Tulliez M.

Un nouveau traitement pour la leucémie myéloïde chronique: L'imatinib (glivec®) implications pour l'approche diagnostique et le suivi biologique de la maladie.

Revue Française des Laboratoires. déc 2003;2003(358):45-50.

47. Bories D.

Leucémie myéloïde chronique : la PCR quantitative en temps réel peut prévoir la réponse cytogénétique à l'imatinib. Hématologie

Disponible sur: [https://www.jle.com/fr/revues/hma/e-](https://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/leucemie_myeloide_chronique_la_pcr_quantitative_en_temps_reel_peut_prevoir_la_reponse_cytogenetique_a_l_imatinib_3436/breve.phtml?tab=texte)

[docs/leucemie_myeloide_chronique_la_pcr_quantitative_en_temps_reel_peut_prevoir_la_reponse_cytogenetique_a_l_imatinib_3436/breve.phtml?tab=texte](https://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/leucemie_myeloide_chronique_la_pcr_quantitative_en_temps_reel_peut_prevoir_la_reponse_cytogenetique_a_l_imatinib_3436/breve.phtml?tab=texte)

48. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, Et Al.

Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells.

Nat Med. mai 1996;2(5):561-6.

49. Druker BJ.

Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML.

Blood. 15 déc 2008;112(13):4808-17.

50. Shyam Sunder S, Sharma Uc, Pokharel S.

Adverse effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy: pathophysiology, mechanisms and clinical management.

Sig Transduct Target Ther. 7 juill 2023;8(1):262.

51. Principe – AURA [Internet]. [Cité 30 Oct 2023].

Disponible sur: <http://referentiels-aristot.com/286-soins-de-support-et-nutrition/301-anemie-chimio-induite/302-principe/>

52. Lemoine DN.

Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées.

THECITOX, les livrets de médecine pratique.2012-RPC, bulletin du cancer, volume 98. October 2011.

53. **Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, Et Al.**
Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial.
J Clin Oncol. 10 juill 2016;34(20):2333-40.
54. **Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, Et Al.**
Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial.
Leukemia. mai 2016;30(5):1044-54.
55. **Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, Et Al.**
Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial.
J Clin Oncol. 20 janv 2018;36(3):231-7.
56. **Chemegni Bc, Nlend Mn, Dime Pn, Ndom P.**
Survie des Patients Atteints de Leucémie Myéloïde Chronique sous Traitement par Imatinib à Yaounde.
Health Sciences And Disease. 2016;17(3).
57. **Chen Y, Wang H, Kantarjian H, Cortes J.**
Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975 to 2009.
Leuk Lymphoma. juill 2013;54(7):1411-7.
58. **Jabbour E, Kantarjian H, Cortes J.**
Chronic Myeloid Leukemia and Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors: When, How, and Which One? Seminars in Hematology.
1 oct 2010;47(4):344-53.
59. **Hussain S, Usman Shaikh M.**
Response and Adverse Effects of Nilotinib in Imatinib-resistant Chronic Myeloid Leukemia Patients: Data From a Developing Country.
Clin Ther. 1 nov 2015;37(11):2449-57.

60. **Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F, Et Al.**
Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance.
Blood. 15 nov 2007;110(10):3540-6.
61. **Masson E. EM-Consulte. [Cité 19 Oct 2023].**
Pharmacocinétique des inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique.
Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/134534/pharmacocinetique-des-inhibiteurs-de-tyrosine-kina>
62. **Lindauer M, Hochhaus A. Dasatinib.**
Recent Results Cancer Res.
2010;184:83-102.
63. **Cortes Je, Jimenez Ca, Mauro Mj, Geyer A, Pinilla-Ibarz J, Smith Bd.**
Pleural Effusion in Dasatinib-Treated Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Identification and Management.
Clin Lymphoma Myeloma Leuk. févr 2017;17(2):78-82.
64. **Shen Aq, Wilson Nm, Gleason Sl, Khoury Hj.**
Bosutinib in the treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) chronic myelogenous leukemia: an overview.
Ther Adv Hematol. févr 2014;5(1):13-7.
65. **Poch Martell M, Sibai H, Deotare U, Lipton Jh.**
Ponatinib in the therapy of chronic myeloid leukemia.
Expert Review of Hematology. 2 oct 2016;9(10):923-32.
66. **Recommandations 2022 Du Groupe Fi-LMC Pour La Gestion Du Risque d'événements cardiovasculaires sous ponatinib dans la leucémie myéloïde chronique.**
Bulletin du Cancer. 1 juill 2022;109(7-8):862-72.

67. **Iclusig-Epar-Summary-Public_Fr.Pdf [Internet].**
[cité 25 nov 2023].
Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/iclusig-epar-summary-public_fr.pdf
68. **Horizons-Hemato-Mars-2015-29-30-Rea.Pdf [Internet].**
[cité 13 sept 2023].
Disponible sur: <https://horizonshemato.com/wp-content/uploads/2017/10/Horizons-Hemato-Mars-2015-29-30-Rea.pdf>
69. **Chan O, Talati C, Isenalumhe L, Shams S, Nodzon L, Fradley M, Et Al.**
Side-effects profile and outcomes of ponatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia.
Blood Advances. 11 févr 2020;4(3):530-8.
70. **Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, Et Al.**
Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet.
JCO. 10 déc 2009;27(35):6041-51.
71. **Bosulif-Epar-Product-Information_Fr.Pdf.**
72. **Medeiros Bc, Possick J, Fradley M.**
Cardiovascular, pulmonary, and metabolic toxicities complicating tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: Strategies for monitoring, detecting, and managing.
Blood Rev. juill 2018;32(4):289-99.
73. **Cortes J.**
How to manage CML patients with comorbidities.
Hematology. 4 déc 2020;2020(1):237-42.
74. **Bi X, Ramanatha S, Keiffer G.**
Debating Frontline Therapy in Chronic Myeloid Leukemia.
Front Oncol. 8 sept 2021;11.708823.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

و الألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، و أكتم

سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح

والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنى، وأكون أخا لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين

على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



455

أطروحة رقم

سنة 2023

مضاعفات مثبتات التيروزين كيناز في علاج سرطان الدم النقوي المزمن: تجربة قسم أمراض الدم السريرية في مستشفى ابن سينا العسكري

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2023/12/18

من طرف

السيد ياسين اكزاز

المزداد في 18 يوليوز 1998 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

سرطان الدم النخاعي المزمن - مثبتات التيروزين كيناز

اللجنة

الرئيس

السيد م. شكور

أستاذ في طب أمراض الدم

المشرف

السيد ع. رايسي

أستاذ مبرز في طب أمراض الدم السريرية

الحكام

السيد م. آيت عامر

أستاذ في طب أمراض الدم

السيدة ف. ز. الحليمي

أستاذة مبرزة في أمراض الدم السريرية