



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

ANNEE 2026

THESE N°24

**Les inhibiteurs de la tyrosine kinase dans la
leucémie myéloïde chronique : Expérience du
service d'Hématologie clinique Hôpital Militaire
Avicenne**

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05/01/2026

PAR

Mme. FATIMA AZZAHRA BOUAGRINE

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

Mots clés

Leucémie myéloïde chronique– Chromosome de Philadelphie – Inhibiteurs de la tyrosine
kinase–Guérison–Rémission moléculaire sans traitement (TFR)

JURY

Mr.	S. KADDOURI Professeur de Médecine interne	PRESIDENT
Mr.	A. RAISSI Professeur agrégé d'Hématologie clinique	RAPPORTEUR
Mme.	F. E. LAHLIMI Professeur agrégée d'Hématologie clinique	JUGE
Mme.	S. SAYAGH Professeur agrégée d'Hématologie biologique	



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

اللَّهُ لَا إِلَهَ إِلَّا هُوَ الْحَيُّ الْقَيُّومُ

لَا تَأْخُذُهُ سِنَةٌ وَلَا نَوْمٌ

لَهُ مَا فِي السَّمَوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ

مَنْ ذَا الَّذِي يَشْفَعُ عِنْدَهُ إِلَّا بِإِذْنِهِ

يَعْلَمُ مَا بَيْنَ أَيْدِيهِمْ وَمَا خَلْفَهُمْ

وَلَا يُحِيطُونَ بِشَيْءٍ مِنْ عِلْمِهِ إِلَّا بِمَا شَاءَ

وَسِعَ كُرْسِيُّهُ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضَ

وَلَا يَئُودُهُ حِفْظُهُمَا وَهُوَ الْعَلِيُّ الْعَظِيمُ ﴿١٥٦﴾

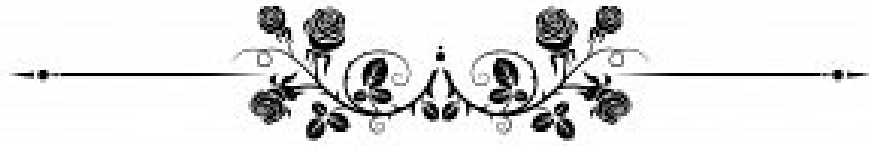


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿وَلَقَدْ آتَيْنَا دَاوُودَ وَسُلَيْمَانَ عِلْمًا
وَقَالَا الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي فَضَّلَنَا عَلَى كَثِيرٍ
مِّنْ عِبَادِهِ الْمُؤْمِنِينَ﴾

صدق الله العظيم

سورة النمل
الآية 15



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



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI
: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Said ZOUHAIR

Vice doyen de la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen des Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen Chargé de la Pharmacie

: Pr. Oualid ZIRAOU

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Liste nominative du personnel enseignants chercheurs
permanant

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialités
01	ZOUHAIR Said (Doyen)	P.E.S	Microbiologie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	BOUSKRAOUI Mohammed	P.E.S	Pédiatrie
04	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
05	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
06	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
07	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
08	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
09	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
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	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique

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

46	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
47	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
48	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
49	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
50	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
51	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
52	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
53	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
54	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
55	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
56	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
57	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
58	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
59	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
60	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
61	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
62	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
63	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
64	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
65	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
66	LAKMICHI Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
67	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
68	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
69	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
70	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
71	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
72	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne

73	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
74	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
75	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
76	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
77	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
78	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
79	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
80	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
81	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
82	BELKHOUE Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
83	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
84	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
85	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
86	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
87	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
88	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
89	BOURRAHOUAT Aicha	P.E.S	Pédiatrie
90	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
91	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
92	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
93	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
94	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
95	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
96	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
97	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
98	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
99	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique

100	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
101	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
102	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
103	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
104	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
105	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
106	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
107	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
108	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
109	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
110	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
111	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
112	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
113	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
114	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
115	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
116	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
117	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
118	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
119	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
120	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
121	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embyologie cytogénétique
122	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
123	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
124	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
125	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie

126	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
127	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
128	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie–embyologie cytogénétique
129	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie–virologie
130	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
131	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie–réanimation
132	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
133	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
134	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
135	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
136	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
137	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
138	ARABI Hafid	P.E.S	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
139	BELHADJ Ayoub	P.E.S	Anesthésie–réanimation
140	BOUZERDA Abdelmajid	P.E.S	Cardiologie
141	ABDELFETTAH Youness	P.E.S	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
142	REBAHI Houssam	P.E.S	Anesthésie–réanimation
143	BENNAOUI Fatiha	P.E.S	Pédiatrie
144	ZOUIZRA Zahira	P.E.S	Chirurgie Cardio–vasculaire
145	SEBBANI Majda	P.E.S	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
146	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
147	ABDOU Abdessamad	P.E.S	Chirurgie Cardio–vasculaire
148	HAMMOUNE Nabil	P.E.S	Radiologie
149	ESSADI Ismail	P.E.S	Oncologie médicale
150	ALJALIL Abdelfattah	P.E.S	Oto–rhino–laryngologie

151	LAFFINTI Mahmoud Amine	P.E.S	Psychiatrie
152	RHARRASSI Issam	P.E.S	Anatomie–patologique
153	ASSERRAJI Mohammed	P.E.S	Néphrologie
154	JANAH Hicham	P.E.S	Pneumo–phtisiologie
155	NASSIM SABAH Taoufik	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
156	ELBAZ Meriem	P.E.S	Pédiatrie
157	SEDDIKI Rachid	P.E.S	Anesthésie–réanimation
158	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
159	GEBRATI Lhoucine	MC Hab	Chimie
160	FDIL Naima	MC Hab	Chimie de coordination bio–organique
161	LOQMAN Souad	MC Hab	Microbiologie et Toxicologie
162	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
163	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
164	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro–entérologie
165	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
166	MAOUJOUD Omar	Pr Ag	Néphrologie
167	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d’urgence et de catastrophe
168	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
169	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
170	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie–réanimation
171	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
172	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
173	LAHMINI Widad	Pr Ag	Pédiatrie
174	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
175	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
176	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro–entérologie
177	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
178	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie

179	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
180	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
181	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
182	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
183	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
184	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
185	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
186	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
187	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ag	Parasitologie mycologie
188	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ag	Anatomie
189	DARFAOUI Mouna	Pr Ag	Radiothérapie
190	EL-QADIRY Rabiyy	Pr Ag	Pédiatrie
191	ELJAMILI Mohammed	Pr Ag	Cardiologie
192	HAMRI Asma	Pr Ag	Chirurgie Générale
193	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
194	BENZALIM Meriam	Pr Ag	Radiologie
195	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ag	Biochimie
196	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ag	Microbiologie-virologie
197	HAJHOUI Farouk	Pr Ag	Neurochirurgie
198	EL KHASSOUI Amine	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
199	CHAHBI Zakaria	Pr Ag	Maladies infectieuses
200	MEFTAH Azzelarab	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
201	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
202	ATMANI Noureddine	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
203	AABBASSI Bouchra	Pr Ag	Pédopsychiatrie
204	DOUIREK Fouzia	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
205	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ag	Anesthésie-réanimation

206	RHEZALI Manal	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
207	ABALLA Najoua	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
208	MOUGUI Ahmed	Pr Ag	Rhumatologie
209	ZOUITA Btissam	Pr Ag	Radiologie
210	HAZIME Raja	Pr Ag	Immunologie
211	SALLAHI Hicham	Pr Ag	Traumatologie-orthopédie
212	BENCHAFAI Ilias	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
213	EL JADI Hamza	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
214	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ag	Anatomie pathologique
215	FASSI FIIHRI Mohamed jawad	Pr Ag	Chirurgie générale
216	AMINE Abdellah	Pr Ag	Cardiologie
217	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ag	Cardiologie
218	ROUKHSI Redouane	Pr Ag	Radiologie
219	ARROB Adil	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
220	MOULINE Souhail	Pr Ag	Microbiologie-virologie
221	AZIZI Mounia	Pr Ag	Néphrologie
222	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ag	Dermatologie
223	YANISSE Siham	Pr Ag	Pharmacie galénique
224	KHALLIKANE Said	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
225	ZIRAOUI Oualid	Pr Ag	Chimie thérapeutique
226	IDALENE Malika	Pr Ag	Maladies infectieuses
227	LACHHAB Zineb	Pr Ag	Pharmacognosie
228	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ag	Dermatologie
229	AHBALA Tariq	Pr Ag	Chirurgie générale
230	EL AOUAME Amal	Pr Ag	Orthodontie et orthopédie dento-faciale
231	WARDA Karima	MCHab	Microbiologie
232	SBAI Asma	MCHab	Informatique

233	ABISSY Meriem	MC	Microbiologie
234	SLIOUI Badr	MC	Radiologie
235	CHEGGOUR Mouna	MC	Biochimie
236	BELARBI Marouane	MC	Néphrologie
237	EL AMIRI My Ahmed	MC	Chimie de Coordination bio-organnique
238	LALAOUI Abdessamad	MC	Pédiatrie
239	ESSAFTI Meryem	MC	Anesthésie-réanimation
240	RACHIDI Hind	MC	Anatomie pathologique
241	FIKRI Oussama	MC	Pneumo-phtisiologie
242	EL HAMDAOUI Omar	MC	Toxicologie
243	EL HAJJAMI Ayoub	MC	Radiologie
244	BOUMEDIANE El Mehdi	MC	Traumato-orthopédie
245	RAFI Sana	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
246	JEBRANE Ilham	MC	Pharmacologie
247	LAKHDAR Youssef	MC	Oto-rhino-laryngologie
248	LGHABI Majida	MC	Médecine du Travail
249	AIT LHAJ El Houssaine	MC	Ophtalmologie
250	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	MC	Chirurgie générale
251	EL MOUHAFID Faisal	MC	Chirurgie générale
252	AHMANNNA Hussein-choukri	MC	Radiologie
253	AIT M'BAREK Yassine	MC	Neurochirurgie
254	ELMASRIOUI Joumana	MC	Physiologie
255	FOURA Salma	MC	Chirurgie pédiatrique
256	LASRI Najat	MC	Hématologie clinique
257	BOUKTIB Youssef	MC	Radiologie
258	MOUROUTH Hanane	MC	Anesthésie-réanimation
259	BOUZID Fatima zahrae	MC	Génétique

260	MRHAR Soumia	MC	Pédiatrie
261	QUIDDI Wafa	MC	Hématologie
262	BEN HOUMICH Taoufik	MC	Microbiologie-virologie
263	FETOUI Imane	MC	Pédiatrie
264	FATH EL KHIR Yassine	MC	Traumato-orthopédie
265	NASSIRI Mohamed	MC	Traumato-orthopédie
266	AIT-DRISS Wiam	MC	Maladies infectieuses
267	AIT YAHYA Abdelkarim	MC	Cardiologie
268	DIANI Abdelwahed	MC	Radiologie
269	AIT BELAID Wafae	MC	Chirurgie générale
270	ZTATI Mohamed	MC	Cardiologie
271	HAMOUCHE Nabil	MC	Néphrologie
272	ELMARDOULI Mouhcine	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire
273	BENNIS Lamiae	MC	Anesthésie-réanimation
274	BENDAOUUD Layla	MC	Dermatologie
275	HABBAB Adil	MC	Chirurgie générale
276	CHATAR Achraf	MC	Urologie
277	OUMGHAR Nezha	MC	Biophysique
278	HOUMAID Hanane	MC	Gynécologie-obstétrique
279	YOUSFI Jaouad	MC	Gériatrie
280	NACIR Oussama	MC	Gastro-entérologie
281	BABACHEIKH Safia	MC	Gynécologie-obstétrique
282	ABDOURAFIQ Hasna	MC	Anatomie
283	TAMOUR Hicham	MC	Anatomie
284	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	MC	Gynécologie-obstétrique
285	EL FAHIRI Fatima Zahrae	MC	Psychiatrie
286	BOUKIND Samira	MC	Anatomie
287	LOUKHNATI Mehdi	MC	Hématologie clinique

288	ZAHROU Farid	MC	Neurochirurgie
289	MAAROUFI Fathillah Elkarim	MC	Chirurgie générale
290	EL MOUSSAOUI Soufiane	MC	Pédiatrie
291	BARKICHE Samir	MC	Radiothérapie
292	ABI EL AALA Khalid	MC	Pédiatrie
293	AFANI Leila	MC	Oncologie médicale
294	EL MOULOUA Ahmed	MC	Chirurgie pédiatrique
295	LAGRINE Mariam	MC	Pédiatrie
296	DAFIR Kenza	MC	Génétique
297	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	MC	Neurologie
298	ABAINOU Lahoussaine	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
299	BENCHANNA Rachid	MC	Pneumo-phtisiologie
300	EL GUAZZAR Ahmed (Militaire)	MC	Chirurgie générale
301	OULGHOUL Omar	MC	Oto-rhino-laryngologie
302	AMOCH Abdelaziz	MC	Urologie
303	ZAHLAN Safaa	MC	Neurologie
304	EL MAHFOUDI Aziz	MC	Gynécologie-obstétrique
305	CHEHBOUNI Mohamed	MC	Oto-rhino-laryngologie
306	LAIRANI Fatima ezzahra	MC	Gastro-entérologie
307	SAADI Khadija	MC	Pédiatrie
308	TITOU Hicham	MC	Dermatologie
309	EL GHOUL Naoufal	MC	Traumato-orthopédie
310	BAHI Mohammed	MC	Anesthésie-réanimation
311	RAITEB Mohammed	MC	Maladies infectieuses
312	DREF Maria	MC	Anatomie pathologique
313	ENNACIRI Zainab	MC	Psychiatrie
314	BOUSSAIDANE Mohammed	MC	Traumato-orthopédie

315	JENDOUI Omar	MC	Urologie
316	MANSOURI Maria	MC	Génétique
317	ERRIFAIY Hayate	MC	Anesthésie-réanimation
318	BOUKOUB Naila	MC	Anesthésie-réanimation
319	OUACHAOU Jamal	MC	Anesthésie-réanimation
320	EL FARGANI Rania	MC	Maladies infectieuses
321	IJIM Mohamed	MC	Pneumo-phtisiologie
322	AKANOUR Adil	MC	Psychiatrie
323	ELHANAFI Fatima Ezzohra	MC	Pédiatrie
324	MERBOUH Manal	MC	Anesthésie-réanimation
325	BOUROUMANE Mohamed Rida	MC	Anatomie
326	IJDDA Sara	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
327	Gharbi Khalid	MC	Gastro-entérologie
328	ATBIB Yassine	MC	Pharmacie clinique
329	MOURAFIQ Omar	MC	Traumato-orthopédie
330	ZAIZI Abderrahim	MC	Traumato-orthopédie
331	HENDY Iliass	MC	Cardiologie
332	HATTAB Mohamed Salah Koussay	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
333	DEBBAGH Fayrouz	MC	Microbiologie-virologie
334	OUASSIL Sara	MC	Radiologie
335	KOUYED Aicha	MC	Pédopsychiatrie
336	DRIOUICH Aicha	MC	Anesthésie-réanimation
337	TOURAIF Mariem	MC	Chirurgie pédiatrique
338	BENNAOUI Yassine	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
339	SABIR Es-said	MC	Chimie bio organique clinique
340	LAATITIOUI Sana	MC	Radiothérapie

341	IBBA Mouhsin	MC	Chirurgie thoracique
342	SAADOUNE Mohamed	MC	Radiothérapie
343	TLEMCANI Younes	MC	Ophtalmologie
344	SOLEH Abdelwahed	MC	Traumato-orthopédie
345	OUALHADJ Hamza	MC	Immunologie
346	BERGHALOUT Mohamed	MC	Psychiatrie
347	EL BARAKA Soumaya	MC	Chimie analytique-bromatologie
348	KARROUMI Saadia	MC	Psychiatrie
349	EL-OUAKHOUMI Amal	MC	Médecine interne
350	AJMANI Fatima	MC	Médecine légale
351	ZOUITEN Othmane	MC	Oncologie médicale
352	MENJEL Imane	MC	Pédiatrie
353	BOUCHKARA Wafae	MC	Gynécologie-obstétrique
354	ASSEM Oualid	MC	Pédiatrie
355	ELHANAFI Asma	MC	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
356	ABDELKHALKI Mohamed Hicham	MC	Gynécologie-obstétrique
357	ELKASSEH Mostapha	MC	Traumato-orthopédie
358	EL OUAZZANI Meryem	MC	Anatomie pathologique
359	HABBAB Mohamed	MC	Traumato-orthopédie
360	KHAMLIJ Aimad Ahmed	MC	Anesthésie-réanimation
361	EL KHADRAOUI Halima	MC	Histologie-embryologie-cyto-génétique
362	ELKHETTAB Fatimazahra	MC	Anesthésie-réanimation
363	SIDAYNE Mohammed	MC	Anesthésie-réanimation
364	ZAKARIA Yasmina	MC	Neurologie
365	BOUKAIDI Yassine	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire
366	NABIL Mehdi	MC	Anesthésie-réanimation

367	KAAKOUA Mohamed	MC	Oncologie médicale
368	FIQHI Mohammed Kamal	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
369	BEN ELHEND Salah	MC	Radiologie
370	KHERRAB Anass	MC	Rhumatologie
371	AWATI El Mehdi	MC	Hématologie
372	HAOUANE Mohamed Amine	MC	Anatomie pathologique
373	BOUABBADI Salah eddine	MC	Ophtalmologie
374	MOUNIR Reda	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire
375	AHCHOUCH Siham	MC	Hématologie clinique
376	AZRIOUIL Ouhb	MC	Traumato-orthopédie
377	CHALOUAH Badr	MC	Traumato-orthopédie
378	EL BEJJAJ latimad	MC	Anatomie pathologique
379	BABA Zineb	MC	Rhumatologie
380	OUSSAYEH Imane	MC	Anesthésie-réanimation

LISTE ARRÊTÉE LE 08/10/2025



DÉDICACES



La gratitude, c'est le secret de la vie. Celui qui ne sait pas remercier ne sait pas aimer. » **Albert Schweitzer**



*À toutes celles et ceux qui ont semé dans mon cœur la force de persévérer
et le courage de rêver,
À ceux qui ont éclairé mes jours de leur bienveillance et apaisé mes
doutes par leurs mots,
Je veux dire merci, du plus profond de l'âme.
Cette thèse est le fruit d'un effort personnel, mais surtout d'un amour
collectif, de gestes simples et d'un soutien sincère.
C'est avec reconnaissance et tendresse que*

Je dédie cette thèse ...





Tout d'abord à Allah,

اللهم لك الحمد حمداً كثيراً طيباً مباركاً فيه عدد خلقك ورضى نفسك ووزنة
عرشك ومداد كلماتك اللهم لك الحمد ولك الشكر حتى ترضى ولك الحمد
ولك الشكر عند الرضى ولك الحمد ولك الشكر دائماً وأبداً على نعمتك

Au bon Dieu tout puissant, qui m'a inspiré, qui m'a guidé dans le bon chemin, je vous dois ce que je suis devenu louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde « Qu'il nous couvre de sa bénédiction ». AMEN!

❤️ إهداء إلى نفسي فاطمة الزهراء بواكرين:

إلى تلك القوة التي صمدت في وجه العواصف، وإلى الشجاعة التي تحدت كل خوف وكسرت القيود، إلى الأمل الذي أضاء لي دروب الظلام، وإلى الإصرار الذي حفر لي طريق النجاح رغم كل الصعاب شكراً لك يا نفسي، على كل لحظة صبرٍ تحملتها بصمت، على كل دمة تحولت إلى نار عزيمة، على كل سهرة قضيتها في العمل والمثابرة، على كل مرة أردت الاستسلام ولكنك قاومت، وأشعلت نار الإرادة في قلبك من جديد، أنت التي حملت أعباء الأيام بثبات لا يُقهر، وأثبتت لكل قبل نفسك أنك تستحقين كل ما تحلمين به
أنا فخورة بك، أعتز بك، وأحتفل بك اليوم وكل يوم، وأعدك بأن تبقى روحك متوقدة، وقلبك ممتلئاً بالأمل، وعزيمتك لا تعرف الانكسار
هذه هي رحلتك، قصة كفاحك، ونجاحك الذي صنعته بيديك، وأنت وحدك من تعرف كم كانت رحلة طويلة وشاقة، ولكنها كانت تستحق كل خطوة فلتستمتري دوماً في النضال، لتكوني أسطورة لنفسك.
اليوم تحتفلين بنجاحك، وغداً ستحتفلين بكل الإنجازات القادمة، لأنك تعرفين قيمتها، وتستحقين كل لحظة فخر وفرح

إهداء إلى أُمِّي حبيبة القلب زبيدة:



دعاؤك سندي، ورضاك نوري، وأنت الحياة
إلى من لم تكن يوماً مجرد أم، بل كنتِ الوطن حين ضاقت الأوطان، والسند حين خانتني القوة، والنور حين أظلمت الطرق من حولي
إليك يا أُمِّي الغالية، يا من حملتني حباً قبل أن تحمليني جسداً، يا من كان دعاؤك حصني الذي أحتمي به من كل الصعاب، ورضاك سبيلي الذي يهديني في كل خطوة، وحبك دافعي الذي ينهض بي من كل سقوط، ويعيد لي الأمل حين أشعر بالهزيمة، يا من وقفت في صمت، وقلبك يسبق خطواتي، ودعاؤك يسابق قدر لي يكتب الله لي الخير، ويمحو عني كل تعب، ويجعل دروبي مشرقة دائماً
أنتِ النور حين أظلمت حياتي، واليقين حين زلزلتني الصعوبات، والراحة حين انهارت قواي، كلما تعثرت، كانت يدك أول من تمتد لترفعني، وحضنك هو الأمان، وكلماتك هي البلسم، ودعاؤك هو البركة التي ترافقني في كل نجاح وفي كل خطوة
أُمِّي يا من لا يشبهك أحد، بصبرك تعلمت الثبات، وحنانك عرفت معنى العطاء، وحبك شعرت بالطمأنينة التي لا يعرفها إلا من عاش في قلب أم مثل قلبك
وجودك حياة، وغيابك فراغ لا يُحتمل، أنتِ سندي، وملجئي، وقوتي حين أضعف، والأمل حين أشعر باليأس، وأنتِ الأصل، والمعنى، والحكاية الأجمل في حياتي
أهديك هذه الأطروحة، لأنها نقطة من بحر تضحياتك، وثمار تعبك الذي سبق جهدي، وشهادة على كل دعاء صادق، وكل صبر وعطاء منحني إياه دون انتظار مقابل، لا كلمات تكفيك، ولا حروف توفيك حقك، لك قلبي وروحي وامتناني العميق الذي لا ينتهي
أُمِّي... ❤️ أنتِ الحياة، بل أنتِ أجمل ما فيها، أسأل الله أن يرضى عني كما رضيت، وأن يبارك لي في عمرك، ويحفظك لي ما حبيبت، ويملاً أيامك فرحاً وسعادة كما ملأت أيامي حباً وحناناً، وأن يجعل كل خطواتك مباركة كمباركتي بوجودك في حياتي

❤️ إهداء إلى أبي الغالي، إبراهيم بواكرين:

إلى من كان لي في الحياة السند والملاذ، إلى من غرس في قلبي معاني القوة والصبر، إلى من بذل من جهده ووقته دون كلل، فكان بوصلة دربي ونور طريقي في كل المحطات
يا من حملتني على أكتافك حين عجزت عن الوقوف، يا من كنت الصبر المتجسد، والعطاء اللامحدود، يا من غرست في قلبي حب العلم والعمل، وعلمتني أن النجاح لا يأتي إلا بالتعب والمثابرة
أبي، كل كلمات الشكر تعجز عن أن توفيك حقك، وكل إنجاز أحققه هو ثمرة من ثمار تضحياتك الكبيرة، وسهراتك الطويلة، ودعائك الصادق الذي كان يسبقني في كل خطوة، كنت لي الأب الحنون، والمعلم الحكيم، والصديق الصادق، والقوة التي أحتذي بها في أخلاقي ومسيرتي. أنت الحصن الذي يحمي عائلته، والظهر الذي نستند إليه، واليد التي ترفعنا دائماً نحو الأعلى بثبات ومحبة
شهدت تعبتي بصمت، وساندتني دون ضجيج، وكنت تؤمن بي حتى في اللحظات التي شككت فيها بنفسي، وجودك في حياتي كان أمناً لا يزول، وقوة خفية تدفعني للاستمرار مهما اشتدت الظروف، ما وصلت إليه اليوم هو انعكاس لتربيتك، وقيمك، وإيمانك العميق بي
أهديك هذه الأطروحة، وهي شاهد متواضع على صدق جهدي، وإخلاصك في دعمي، واعتراف صادق بفضلك الكبير عليّ
أسأل الله أن يديمك لي سنداً وعزاً، وأن يرزقك الصحة والعافية، ويبارك في عمرك، ويجزيك عني خير الجزاء
سأظل أفخر بك دائماً، يا أبي الغالي، ما حييت

❤️ إهداء إلى أختي الغالية منية بواكرين:

إلى أختي الحبيبة، منية التي كانت لي دوماً الصديقة الأقرب، والرفيقة الأوفى، والحضور الذي لا يعوّض، إلى من حملتني على كتفها حين تعثرت، وشدت بيدي كلما شعرت أن الطريق يتقل عليّ، وشاركتني أفراحي كما لو كانت أفراحها، واحتوت أحزاني بقلب أمّ وحنان أخت
إلى من كانت ضحكاتها بلسماً لجروحي، وكلماتها نوراً ينير دربي في أحلك الليالي، وصوتها طمأنينة تسبق الخوف وتبده. يا من كانت يدها تمدني بالقوة حين أضعف، وقلبها الكبير يحتويني بمحبة صادقة لا تعرف الحدود، يا من لم تبخل يوماً بدعمها أو نصحتها، بل كانت السند الحقيقي حين غاب الجميع، والملجأ الآمن حين ضاقت بي الدنيا
كنت شاهدة على تعبتي، وعلى لحظات ضعفي وترددي، كما كنت حاضرة في كل خطوة نجاح حققتها، كنت تؤمنين بي في الأوقات التي كنت أشك فيها بنفسي، وتشجعينني على الاستمرار حين كنت على وشك التوقف، وجودك في حياتي لم يكن مجرد أخوة، بل نعمة عظيمة أحمد الله عليها في كل حين.
أهديك هذه الأطروحة، يا زهرة حياتي، فهي ثمرة تعبنا معاً، وجزء من مشوارنا الطويل، ودليل صغير على كل ما بذلته من حبّ ودعم وتضحية، أهديك هذا الإنجاز عربون امتنان وعرفان، لأنك كنت دائماً خلف كل خطوة ناجحة خطوتها، ودافعاً أساسياً لكل حلم واصلت السعي نحوه
أسأل الله أن يحفظك لي، ويبارك في عمرك، ويملأ أيامك سعادة ورضاً وطمأنينة، وأن يحفظ أولادك وأحبائك من كل سوء، ويديمك نعمة في حياتي، وسنداً لا يميل، وقلباً لا يخيب، دمت لي أختاً، وصديقة، وظهرًا أستند عليه

❤️ إهداء إلى حبيب العمر، إلى رفيق دربي وسندي الدائم، إلى زوجي الغالي عبد الحق:

إلى من كان دومًا بجانبني، في لحظات التعب والانكسار، كما في لحظات الأمل والنجاح، إلى من كان عونًا لا يكلّ، وسندًا لا يهتزّ مهما اشتدت الظروف، وحضورًا يبعث الطمأنينة في قلبي كلما أثقلتني الأيام أنت عوضني الجميل من الله، بعد كل انتظار، وكل دعاء خرج من القلب صادقًا، وجودك في حياتي لم يكن مجرد صدفة، بل نعمة كبرى، وسكينة منحني الله إياها في أكثر الأوقات حاجة علمتني كيف يكون الصبر حبًا، وكيف يكون الحب احترامًا، تفهّمًا، واحتواءً في أصعب اللحظات، في كل لحظة تعب واجتهاد، كنت الحزن الدافئ الذي أجد فيه الأمان، والكلمة الصادقة التي تعيد إليّ توازني، والدعاء الخفي الذي أشعر به دون أن يُقال، وفي كل فرحة حققتها، كنت أول من يشاركني ابتسامتي، وكان نجاحي لا يكتمل إلا بوجودك إلى جانبي شكرًا لأنك تؤمن بي حتى حين أشكّ في نفسي، ولأنك تدفعني دائمًا لأن أكون أفضل نسخة من ذاتي، ولأنك كنت السند الذي حمل عني أعباء الحياة حين ضاق بي الزمان، ووقفت معي بصبر ومحبة دون كلل أو شكوى. شكرًا على دعمك المتواصل، وعلى حضورك الذي منحني القوة للاستمرار، والثبات للوصول

أهديك هذا العمل بكل الحب والامتنان، لأنك لم تكن فقط شريك حياتي، بل كنت القوة التي تدفعني إلى الأمام حين أتعب، والنور الذي يضيء دربي في أوقات الظلام، واليد التي أمسكت بي عندما خفت أن أنتثر هذا الإنجاز هو ثمرة صبرك، ودعمك، وحبك الصادق، وهو يحمل بين سطوره جزءًا كبيرًا منك، ومن كل لحظة وقفت فيها بجانبني، أسأل الله أن يحفظك لي، وأن يديمك شريكًا وأخًا وصديقًا مدى الحياة، وأن يجعلنا سندًا لبعضنا في كل دروب الحياة، دمت لي عمرًا لا ينتهي، ورضا لا يزول، وروحًا تسكنني أينما كنت، وفخرًا أعتزّ به ما حييت

❤️ إهداء إلى أطفال أختي الغالين نبيل وأروى:

إلى نبيل وأروى، ونور عيوني، إلى من ملأتم حياتنا فرحًا وبراءة، أنتم البهجة التي تزين أيامنا، والأمل الذي يجعل غدنا أجمل أهدىكم هذا العمل، وأتمنى أن تكبروا بالحب والقيم، وأن تظلوا دائمًا مصدر فخر وسعادة لنا جميعًا، أسأل الله أن يحفظكم ويرعاكم، ويجعل مستقبلكم مليئًا بالنجاح والفرح

إهداء إلى جدي الغالي أمبارك، وجدتي الحبيبة فاطمة:

إلى من هما جذور عائلتي وأصلها، إلى من حملا بين يديهما تاريخًا من الحكمة والعطاء، إلى جدي أمبارك القاندي، رمز القوة والعزة، الذي كان ولا يزال مثال الصبر والعمل، حاملاً على عاتقه أعباء الحياة، مربياً وأباً وقائداً، غرس فينا قيم الجد والاجتهاد، وعلمنا معنى الكرامة والوفاء إلى جدتي فاطمة باب العروب، نبع الحنان والدفع، التي كانت بضحكتها تشرق الحياة، وبطيبة قلبها تزرع الأمل،

حاملةً في صدرها محبة لا حدود لها، تسهر على راحتنا، وتزرع فينا قيم المحبة والتسامح. جدّي وجدتي، أنتم من صنعتم تاريخي، وأسستم عالمًا من الأمل، أنتم اللذان من خلالكم تعلّمت معنى الانتماء، والقوة، والحب الحقيقي، لكما أهدي هذا العمل، شكرًا على كل لحظة دعم، وكل كلمة تشجيع، وكل ابتسامة أضاءت دربي.

أسأل الله أن يحفظكما لي، ويرزقكما الصحة وطول العمر، وأن يبقى ذكركما عطرًا في حياتي وأيامي

إهداء إلى جدّي عبد الله بواكرين، وجدتي فاطمة رحمهما الله:

رغم أنني لم ألمس يديكما، ولم تلتق أعيني بعينيكما، إلا أن قلبي يحمل حبكما وأثركما في صمتي وحديثي، أنتم البداية، ومنكم انطلقت جذور عائلتي، أنتم النور الخافت الذي يرشدني في دروب الحياة، أشعر ببركتكم تلامس خطواتي، وبدعواتكم التي تسبقني في كل مسيرة، رحمكم الله وأسكنكم فسيح جناته، حتى وإن لم تجمعنا اللحظات، فأنتم معي في كل نجاح وفي كل حلم أحققه

إهداء إلى روح عمتي الغالية عائشة بواكرين:

إلى عمتي الغالية التي رحلت عن هذه الدنيا، لكن ذكرها العطرة ما زالت تسكن قلبي، إلى التي كانت مثلاً في الطيبة والحب والعطاء رحلت بصمت، لكن أثرك باقٍ في قلبي لا يمحي، أفقدك في كل لحظة، في كل دعاء، وفي كل إنجاز تمنيت أن تشاركيني فرحته
أهدي هذا العمل المتواضع إلى روحها الطاهرة، راجيةً من الله أن يجعل كل حرف فيه صدقة جارية على روحها، سائلة الله أن يجعل قبرها روضة من رياض الجنة وأن يرزقها الفردوس الأعلى دون حساب
رحمك الله يا عمتي وجمعني بك في مستقر رحمته

إلى عائلة القاندي:

إلى القرب الذي يجمعنا، وإلى الروابط التي تبقى ثابتة مهما تغيّرت الظروف، مهما ابتعدت المسافات، ومهما حاولت الحياة أن تفرقنا
أهديكم هذا العمل تقديرًا لوجودكم في حياتي، واحترامًا للمكانة العظيمة التي تحملونها في قلبي، وإن لم تُقل الكلمات دائمًا، فإن المودة والمحبة تبقى حاضرة بصمتها، وتظل صلة العائلة أساسًا راسخًا لا يتغير، وسندًا دائمًا يخفف عني تعب الحياة ويملأ أيامي دفنًا وأمانًا
لكم كل الحب والتقدير، ولكم جزيل الشكر على حضوركم في تفاصيل حياتي الكبيرة والصغيرة، أسأل الله أن يديم عليكم الصحة والعافية، وأن يبارك لكم في أعماركم، وأن يحفظكم جميعًا أينما كنتم

إلى الصديقة التي اختارتها لي الحياة، ولم تخذلني يوماً، هالة بولقوب:



صديقتي التي لا تُعوّض، قد لا تكفي الكلمات، ولا تسعها الصفحات، لتصف ما تعنيه صداقتك في حياتي، أنتِ تلك الروح التي جاءت في الوقت الذي كنتُ في أمسّ الحاجة فيه إلى من يفهمني دون أن أشرح، ويشعر بي دون أن أتكلم
إلى من كانت، ولا تزال، حاضرة في تفاصيل أيامي الصغيرة قبل الكبيرة، تشاركني أفراحي بصدق، وتخفف عني أعباء أحزاني بصبر، فكانت لي أكثر من صديقة، كانت أماناً، وكانت أختاً اختارها قلبي قبل أن تختارها الأيام
كنتِ السند في أوقات ضعفي، والابتسامة التي تشقّ طريقي في لحظات الحزن، والصوت الذي يوقظ داخلي الإصرار عندما كدتُ أفقد شغفي
علمتني صداقتك معنى الوفاء، ومعنى أن يكون في حياتك شخص يؤمن بك حين تتعبين من الإيمان بنفسك
كنتِ حاضرة في كل مراحل إنجاز هذه الأطروحة، شاهدة على التعب، والقلق، والانتظار الطويل، لم تبخلي عليّ يوماً بدعمك النفسي والمعنوي
شاركتني الخوف قبل النتائج، والفرح عند الإنجاز، ودفعيتي للمضي قدماً في اللحظات التي كنتُ فيها على وشك التراجع
أهديك ثمرة هذا المجهود بكل فخر وامتنان، لأنها تحمل بين سطورها جزءاً منك، ومن صداقتنا، ومن الأيام التي عبرناها معاً
أسأل الله أن يديمك في حياتي نعمة لا تزول، وأن تبقى صداقتنا أبدية كما تمنّيناها دوماً، وأن يرزقك النجاح والتميّز، ويحقق لك كل ما يتمناه قلبك من خير، شكرًا لأنك كنتِ دوماً إلى جانبي، شكرًا لصداقتك، لقلبك، لوجودك، شكرًا لأنك أنتِ... ولأنك كنتِ جزءاً من هذا الطريق، ومن هذا الإنجاز، ومن قلبي

إهداء إلى صديقتي الغالية صوفيا بيه:

أكتب لك من القلب، لأنك لم تكوني يوماً مجرد رفيقة دراسة، بل كنتِ الأمان حين كان القلق يثقلني، والابتسامة التي تخفف وطأة الضغوط، والروح التي تفهم دون شرح، وتشارك دون أن تُطلب
كنتِ الحضور الذي يُطمئن، والكلمة التي تأتي في وقتها، والسند الصامت حين يعجز الكلام
في كل مرحلة من هذه الرحلة، كنتِ حاضرة بجمال روحك، وصدق نيتك، وبعطائك العفوي الذي كان يصنع فرقا حقيقيا لا يُنسى، تقاسمنا القلق قبل النجاح، والسهر قبل الإنجاز، والصبر قبل الحلم
أهديك هذا العمل لأنه يحمل بين صفحاته الكثير من اللحظات التي عشناها معاً
لحظات تعبٍ وصبر، دموع مكتومة، وآمالٍ كبيرة وانتصارات صغيرة كانت تشعرنا بالفخر، ولأنك كنتِ حاضرة في تفاصيل الطريق، في القلق الذي يسبق النتائج، وفي الفرح الصادق الذي لا يحتاج إلى كلمات
شكرًا لك على صداقتك الحقيقية، تلك الصداقة التي لا تهتزّ مع الظروف، ولا تتغير مع الوقت
شكرًا لأنك كنتِ دعمًا بلا مقابل، ووفاءً بلا شروط، ووجودًا جميلًا في رحلة لن أنساها ما حييت شكرًا
لأنك كنتِ أنتِ... دائماً، وستبقين جزءاً من هذا النجاح، ومن هذه الذاكرة، ومن قلبي
أسأل الله أن يديم صداقتنا، ويبارك قلبك وروحك، ويحفظ لك أحبابك، ويجعل أيامك القادمة مليئة بالفرح والنجاح، وأن تظل حياتك مليئة بالطمأنينة والحب والرضا

❤️ الى صديقتي العزيزة مريم برطال:

إلى رفيقة الدرب التي شاركتني لحظات الدراسة، والتعب، والفرح، والنجاح، إلى من كانت بجانبني في كل يوم، تدفعني إلى الأمام حين أتردد، وتشجعني حين أضعف، وتحثني على بكل إنجاز صغير قبل الكبير

مريم، لم تكوني مجرد زميلة دراسة، بل كنتِ صديقة القلب، والروح التي جعلت من رحلتنا الأكاديمية طريقًا مليئًا بالذكريات الجميلة، والدعم الصادق، والحضور الدافئ كنتِ لي مصدرًا للأمل في أوقات الشك، وصوتًا يذكّرني دائمًا بأن النجاح لا يُولد صدفة، بل يصنعه الصبر، والمثابرة، والإصرار، في اللحظات التي كان التعب يثقلني فيها، كنتِ السند الذي يهوّن الطريق، والكلمة التي تعيد إليّ الثقة بنفسِي، والدافع الذي يمنعني من التوقف شاركتني القلق قبل الامتحانات، والتعب في ليالي الدراسة الطويلة، والفرح الصادق عند كل خطوة ننجح في تجاوزها. حضورك لم يكن عابرًا، بل كان جزءًا أساسيًا من هذه الرحلة، ومن كل مرحلة قطعناها حتى الوصول إلى هذا الإنجاز.

أهديكِ هذا العمل تعبيرًا صادقًا عن امتناني لوجودكِ في حياتي، فهو يحمل بين صفحاته الكثير من الذكريات التي جمعتها، والكثير من الدعم الذي منحني دون تردد أسأل الله أن يديم صداقتنا، ويبارك في قلبكِ، ويحفظ لكِ ولدك، وأن تبقى أيامنا القادمة مليئة بالإنجازات والفرح كما تمنّيناها دائمًا

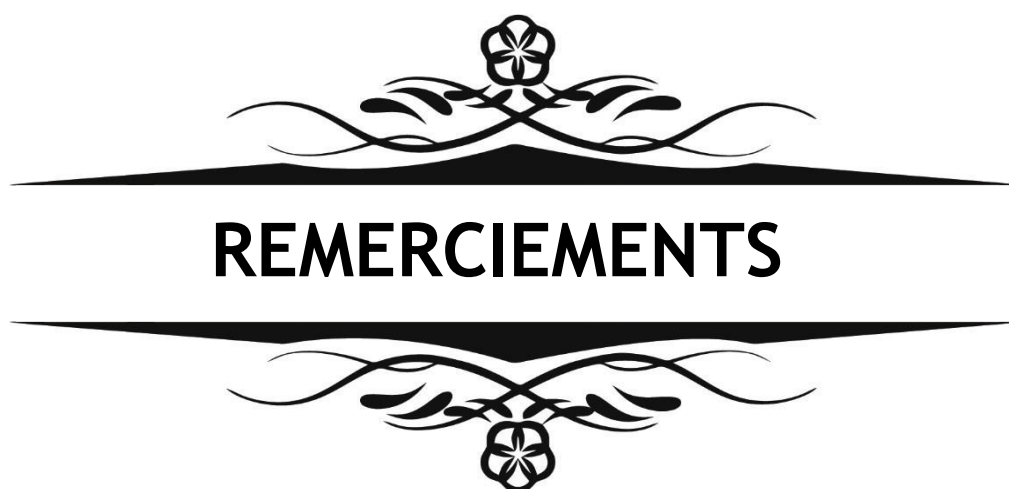
❤️ إهداء إلى أول زهرة نمت في بستان صداقتي الجامعية فاطمة أجديم:

إلى التي كانت منذ بداية الرحلة، رفيقة الخطوات الأولى في عالم الجامعة الكبير فاطمة، كنتِ أول من استقبلني بابتسامة صادقة، وأول من شاركني الحماس والقلق، وأول من جعل هذه الرحلة الأكاديمية أقل وحدة وأكثر دفئًا بوجودكِ إلى جانبي معكِ تعلّمت معنى الصداقة الحقيقية، وكيف يكون الرفيق سندًا في كل لحظة، في الدراسة كما في الحياة كنتِ الحضور الذي يهوّن التعب، والكلمة التي تطمئن، والضحكة التي تخفف ثقل الأيام، شاركتني تفاصيل البدايات، وتعب الطريق، وفرحة الإنجاز، فصرتِ جزءًا لا يتجزأ من هذه الرحلة وذاكرتها الجميلة

أهديكِ هذا العمل تعبيرًا صادقًا عن امتناني الكبير لصداقتكِ، ولحضوركِ الدائم إلى جانبي، ولكل الذكريات التي صنعناها معًا، والتي ستبقى راسخة في قلبي مهما مرّت الأيام وتغيّرت الظروف أسأل الله أن تبقى صداقتنا قوية كما بدأت، وأن يرافقكِ النجاح في كل خطوة تخطينها، ويحقق لكِ ما يتمناه قلبكِ من خير وتمييز، وأن تبقى أيامكِ مليئة بالفرح والإنجاز كما كنتِ دائمًا مصدر فرح ودعم في حياتي

إلى صديقة الطفولة سعيدة:

إلى من كانت البداية معها، وإليها تعود أجمل الذكريات، إلى من تقاسمنا معًا ضحكاتنا البريئة، وأحلامنا الصغيرة، وخطواتنا الأولى في هذه الحياة
صديقة الطفولة يا من كنت الرفيقة الأولى في دروب الحياة، يا من كبرنا معًا، وتعلمنا معًا، وتقاسمنا أيامًا ستبقى محفورة في القلب مهما مرّت السنوات وتغيّرت الأماكن
كبرنا يا صديقتي، وكبرت معنا الأحلام، وتغيّرت التفاصيل، لكنك رغم كل شيء ما زلتِ كما أنتِ، نقية كما عرفتكِ، وفية كما اعتدتكِ، وقريبة من قلبي كما كنتِ دائمًا
في كل محطة من رحلتي، كنتِ الحاضرة بدعمكِ الصادق، وتشجيعكِ الدائم، وصبركِ عليّ حين أتعب، وبكلماتكِ التي كانت ترفعني حين أتعثّر وتعيد إليّ الثقة من جديد، وجودكِ في حياتي لم يكن عابرًا، بل كان جزءًا ثابتًا من قوتي، وذكرى جميلة أعود إليها كلما احتجت دفنًا وأمانًا
أهديكِ اليوم هذه الأطروحة، فهي ليست مجرد ثمرة جهد علمي، بل هي أيضًا ثمرة علاقة صادقة عمرها سنوات طويلة، مليئة بالحب والوفاء والمشاركة الحقيقية، أنتِ جزء من قصتي، وجزء من طريقي، وستبقين دائمًا جزءًا من نجاحي ومن أجمل فصول حياتي
أسأل الله أن يديمكِ في حياتي نعمة لا تزول، وأن يحفظ صداقتنا مهما طال الزمن، وأن يحقق لكِ كل ما يتمناه قلبك من خير وفرح ونجاح



A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE JURY :
PROFESSEUR KADDOURI Saïd :

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

À NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE :
PROFESSEUR RAISSI ABDERRAHIM

C'est avec une profonde gratitude que je souhaite vous exprimer mes sincères remerciements pour votre précieux encadrement tout au long de la réalisation de ce travail de thèse. Votre acceptation de me confier ce travail a été pour moi un honneur inestimable. Je vous en remercie profondément pour votre patience, votre disponibilité constante, vos encouragements bienveillants et vos conseils éclairés. Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil malgré vos obligations professionnelles. Votre compétence pratique, vos nobles qualités personnelles et professionnelles, ainsi que votre modestie, m'inspirent une grande admiration et me servent d'exemple. Puisse cette thèse être à la hauteur de la confiance que vous m'aviez accordée. Veuillez trouver ici, cher Maître, l'expression de ma haute considération, de ma sincère reconnaissance et mes respects les plus distingués.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :
PROFESSEUR LAHLIMI FATIMA EZZAHRA

Nous vous remercions sincèrement de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans notre jury de thèse. Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Votre compétence, et vos qualités humaines nous inspirent un profond respect. Veuillez croire, cher Maître, à l'expression de notre profond respect et de notre haute considération.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :
PROFESSEUR SAYAGH SANAE

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de siéger parmi les membres de jury de notre thèse. Nous vous remercions pour la gentillesse avec laquelle vous nous avez reçus. Vous nous avez toujours marqué par vos qualités professionnelles et humaines, ainsi que par votre grande bienveillance. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance.



LISTE DES ABRÉVIATIONS



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 messager
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	: Cutanéomuqueux
DT2	: Diabète de type 2
ECG	: Electrocardiogramme
EGF-R	: Epidermal Growth Factor Receptor
EI	: Effets indésirables
EIF2	: Eukaryotic Translation Initiation Factor 2
ELN	: European Leukemia Net
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	: GTPase activating protein
GB	: Globules blancs
GDP	: guanosine diphosphate
GLUT4	: Glucose Transporter 4
GTP	: Guanosine triphosphate
HBA1C	: Hémoglobine glyquée A1c
HGB	: 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



LISTE DES FIGURES



LISTE DES FIGURES

- **Figure1** : Répartition des patients selon les tranches d'âge
- **Figure2** : Répartition des patients selon le sexe
- **Figure3** : Circonstances de découverte de la LMC dans notre série
- **Figure4** : Répartition des patients selon résultats de l'examen clinique
- **Figure 5** : Répartition des patients selon le nombre des GB en G/L
- **Figure 6** : Répartition des malades selon le taux des plaquettes.
- **Figure7** : Répartition de nos patients selon les taux de l'hémoglobine
- **Figure8** : Répartition des patients selon leur score pronostic (score de Sokal)
- **Figure 9** : Répartition des patients selon leur score pronostic (score ELTS)
- **Figure10** : Répartition des patients selon les phases de la maladie
- **Figure 12** : Répartition des patients en fonction des motifs du passage vers le traitement de deuxième ligne
- **Figure 13** : Répartition des patients en fonction des motifs du passage vers le traitement de troisième ligne
- **Figure 14** : Répartition des effets secondaires dans le traitement de première ligne
- **Figure 15** : Répartition des effets secondaires dans le traitement de 2 -ème ligne
- **Figure 16** : Historique de la LMC
- **Figure 17** : Taux d'incidence des dix premiers cancers au Maroc standardisé par âge et par sexe selon GLOBOCAN 2018 (Registry 2020).
- **FIGURE 18** : Genèse du chromosome de philadelphie
- **Figure 19** : Structure de la protéine Abl.
- **Figure 20** : Représentation schématique de la protéine BCR. La région 1B correspond aux 63 premiers acides aminés de Bcr et elle est nécessaire à la dimérisation de la protéine
- **Figure 21** : Gène BCR et les différents points de cassure. Chez la plupart des patients, ils sont localisés en M-BCR.
- **Figure 22** : Principales voies de signalisation activées par BCR-ABL
- **Figure 23** : Progression de la LMC
- **Figure 24** : Phases de la LMC.
- **Figure 25** : Myélémie
- **Figure 26** : Caryotype médullaire montrant le chromosome Philadelphie, correspondant à un chromosome 22 raccourci et un chromosome 9 allongé
- **Figure 27** : Fluorescence in situ hybridation (FISH) pour la détection de (9; 22)(q34; q11).
- **Figure 28** : Représentation simplifiée du séquençage de nouvelle génération (NGS).
- **Figure 29** : Calcul indice de Sokal
- **Figure 30** : Calcul indice de Sokal modifié
- **Figure 31** : Résumé de l'historique des traitements de la LMC adopté de
- **Figure 32** : Définitions de la réponse selon les niveaux RT-q PCR ou RT - dd PCR
- **Figure 33** : Mécanisme d'action de l'imatinib sur BCR-ABL
- **Figure 34** : Les mécanismes de résistance à l'imatinib
- **Figure 35** : Mécanisme d'action De l'omacetaxine

- **Figure 36** : Représentation schématique des mutations ponctuelles du domaine kinase de BCR-ABL. La partie basse du schéma montre un panel de mutations ponctuelles de BCR-ABL résistant à l'imatinib. Les mutations encadrées sont celles les plus fréquemment mises en évidence. La partie haute du schéma illustre les mutations ponctuelles de BCR-ABL les plus fréquemment retrouvées sous inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de deuxième génération. La mutation T315I entraîne une résistance totale à l'imatinib, au dasatinib, au nilotinib et au bosutinib. P : boucle P ; C : domaine catalytique ; A : domaine d'activation
- **Figure 37** : Activité des inhibiteurs de tyrosine kinase sur les mutants BCR-ABL les plus fréquemment détectés dans le cadre de résistance.
- **Figure 38** : Comparaison des taux de réponse moléculaire majeure (RMM) sous Asciminib



LISTE DES TABLEAUX



LISTE DES TABLEAUX

- **Tableau I** : Antécédents médicaux et chirurgicaux des patients dans notre série
- **Tableau II** : Répartition des malades selon le nombre des Globules blanc
- **Tableau III** : Répartition des malades selon le taux des plaquettes.
- **Tableau IV** : Répartition des malades selon le taux d'hémoglobine.
- **Tableau V** : Distribution des patients en fonction du taux de myélémie
- **Tableau VI** : Distribution des patients en fonction des données du myélogramme
- **Tableau VII** : Répartition des patients selon le caryotype médullaire
- **Tableau VIII** : Caractéristiques cliniques et scores pronostiques des patients de la série
- **Tableau IX** : les raisons du passage au traitement de 2^{ème} ligne après échec d'imatinib
- **Tableau X** : Fréquence de la résistance et de l'intolérance au Nilotinib
- **Tableau XI** : Evaluation de la réponse de nos patients traités par différents ITK selon l'ELN 2020
- **Tableau XII** : Récapitulatif des effets indésirables hématologiques sous imatinib
- **Tableau XIII** : Récapitulatifs des patients développant des effets indésirables lors de la prise d'imatinib
- **Tableau XIV** : Récapitulatif des patients développant des effets indésirables sous nilotinib
- **Tableau XV** : Récapitulatif des effets indésirables chez les patients sous dasatinib
- **Tableau XVI** : Résultats de la tentative d'arrêt de l'imatinib (TFR) dans notre étude
- **Tableau XVII** : Liste des patients avec chaque ligne de traitement utilisée
- **Tableau XVIII** : Incidence de la LMC selon dix différents registres et/ou enquêtes de population
- **Tableau XIX** : Définitions de la phase de la maladie : ELN 2013, OMS 2016, ICC 2022, OMS 2022.
- **Tableau XX** : Score pronostic de Sokal
- **Tableau XXI** : Score de Gratwohl.
- **Tableau XXII** : Indices pronostic de la LMC
- **Tableau XXIII** : Calcul du score ELTS et niveaux de risques
- **Tableau XXIV** : COMPARAISON DES SCORES DE SOKAL ET ELTS
- **Tableau XXV** : Définitions de la réponse selon les niveaux RT-q PCR ou RT – dd PCR
- **Tableau XXVI** : Résistance primaire et secondaire selon le NCCN
- **Tableau XXVII** : Résumé des essais pivots de phase III sur les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) approuvés pour le traitement de première ligne de la myéloïde chronique leucémie (LMC)
- **Tableau XXVIII** : stratégie de traitement d'une LMC en phase chronique
- **Tableau XXIX** : stratégie de traitement d'une LMC évolué, ELN 2020
- **Tableau XXX** : Gestion des effets secondaires hématologiques
- **Tableau XXXI** : Adaptation de doses de bosutinib lors d'EI hématologique
- **Tableau XXXII** : Adaptation de doses de ponatinib lors d'EI hématologiques
- **Tableau XXXIII** : Gestion des EI cardiaques communs aux ITK
- **Tableau XXXIV** : Surveillance et gestion des troubles glycémiques
- **Tableau XXXV** : Principales perturbations du bilan hépatique et leur gestion
- **Tableau XXXVI** : Définition des réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires.
- **Tableau XXXVII** : Réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires au cours du traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase
- **Tableau XXXVIII** : Mutations de résistance aux ITK de deuxième et troisième génération et à l'asciminib
- **Tableau XXXIX** : Recommandations thérapeutiques de 2^{ème} ligne en phase chronique
- **Tableau XL** : inhibiteurs de tyrosine kinase recommandés en cas de mutations BCR : ABL1
- **Tableau XLI** : Études cliniques sur l'interruption des ITK chez les patients en phase chronique
- **Tableau XLII** : comparaison des critères d'éligibilité à un premier arrêt du traitement selon l'ELN, Le groupe Fi-LMC, et la NCCN

- **Tableau XXXXII** : Comparaison de la moyenne d'âge de notre étude avec les données de la littérature.
- **Tableau XXXXIII** : Comparaison de sex-ratio de notre série avec d'autres séries de la littérature.
- **Tableau XXXXIV** : Comparaison des symptômes rapportés dans les différentes séries
- **Tableau XXXXV** : Fréquence des principales manifestations cliniques chez les patients atteints de LMC dans notre série comparée aux séries publiées
- **Tableau XXXXVI** : Les phases de la maladie lors du diagnostic selon les différentes séries
- **Tableau XXXXVII** : Comparatif des valeurs des leucocytes dans plusieurs séries
- **Tableau XXXXVIII** : Comparatif des valeurs de plaquettes dans plusieurs séries
- **Tableau XXXXIX** : Comparatif des valeurs d'hémoglobine dans plusieurs séries
- **Tableau XXXXX** : Comparatif des taux moyens de myélémie dans plusieurs séries
- **Tableau XXXXXI** : Comparatif des taux moyens de blastes dans plusieurs séries
- **Tableau XXXXXII** : Comparaison des résultats du caryotype de notre série avec les différentes séries publiées
- **Tableau XXXXXIII** : Détection du transcrit M-BCR-ABL dans différentes séries
- **Tableau XXXXXIV** : La comparaison des patients selon score de Sokal des différentes séries rapportées
- **Tableau XXXXXV** : La comparaison des patients selon score ELTS des différentes séries rapportées
- **Tableau XXXXXVI** : Besoin d'un traitement initial à base de hydrea dans les différentes séries étudiées
- **Tableau XXXXXVII** : Comparaison des patients traités par Imatinib selon les séries
- **Tableau XXXXXVIII** : Comparaison des taux de réponse moléculaire majeure (RMM) sous Imatinib
- **Tableau XXXXXIX** : Comparaison des EI hématologiques de l'imatinib
- **Tableau XXXXXX** : Comparaison des EI non hématologiques de l'imatinib
- **Tableau XXXXXXI** : Échec de l'imatinib (résistance et intolérance) dans différentes séries
- **Tableau XXXXXII** : Pourcentage de patients traités par Nilotinib dans différentes séries
- **Tableau XXXXXIII** : Comparaison des taux de réponse moléculaire majeure (RMM) sous nilotinib dans les différentes séries
- **Tableau XXXXXIV** : Comparaison des EI hématologiques de chez les patients sous nilotinib dans les différentes séries
- **Tableau XXXXXV** : taux des principaux effets secondaires non hématologiques dans les différentes séries
- **TABLEAU XXXXXVI** : Comparaison des patients traités par dasatinib selon les séries
- **Tableau XXXXXVII** : Comparaison des taux de réponse moléculaire majeure (RMM) sous dasatinib
- **Tableau XXXXXVIII** : Comparaison des effets hématologiques de dasatinib selon les séries
- **Tableau XXXXXIX** : Comparaison des effets non hématologiques de dasatinib selon les séries
- **Tableau XXXXXX** : Comparaison des séries après arrêt d'IMATINIB (TFR)
- **Tableau XXXXXXI** : Taux de mortalité dans différentes séries



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET MÉTHODES	4
I. Patients	5
II. Méthodes	5
1. Critères d'inclusion	5
2. Critères d'exclusion	5
3. Recueil des données	5
4. Analyse des données	6
RÉSULTATS	7
I. PROFIL DEMOGRAPHIQUE	8
1. Age	8
2. Sexe	8
3. Couverture sociale	9
II. PLAN CLINIQUE	9
1. Antécédents	9
2. Circonstances de découverte	10
3. Examen clinique	11
III. Plan biologique	12
1. Hémogramme	12
2. Myélogramme	15
3. Le caryotype médullaire	15
4. Biologie moléculaire	15
5. Score pronostique	16
IV. Phase de la maladie	19
V. Prise en charge thérapeutique	19
1. Traitement symptomatique	19
2. Hydroxyurée	20
3. Traitement ITK de première ligne	20
4. Traitement de deuxième ligne	20
5. Traitement de troisième ligne	21
6. Traitement de quatrième ligne	22
7. Allogreffe	22
8. EVOLUTION/SUIVI	23
DISCUSSION	36
A. Revue de la littérature	37
I. PRESENTATION DE LA LMC	37
1. Historique	37
2. Epidémiologie :	39
3. Etiologies et facteurs de risque	42
4. Physiopathologie	43
II. Démarche diagnostique	49
1. Présentation clinique	49

2.	Diagnostic biologique	49
3.	Phases de la maladie	57
4.	Diagnostic différentiel	62
5.	COMPLICATION	64
6.	Evaluation pronostique au moment du diagnostic	65
III.	Prise en charge thérapeutique	71
1.	Histoire de l'évolution du traitement de la LMC	71
2.	Objectifs thérapeutiques et définition des critères de réponse aux traitements	73
3.	Traitements avant la découverte des ITK	75
4.	Les inhibiteurs de la tyrosine kinase	78
5.	Stratégie thérapeutique	97
6.	Gestion des effets secondaires	100
7.	La surveillance de la réponse thérapeutique	109
8.	Gestion des résistances thérapeutiques	114
9.	Arrêt du traitement	122
	DISCUSSION DES RESULTATS	126
I.	Données épidémiologiques	127
1.	L'âge	127
2.	Sexe	128
II.	Démarche diagnostique	129
1.	Présentation clinique	129
2.	Diagnostic biologique	131
3.	Phases de la maladie	139
4.	Evaluation pronostique au moment du diagnostic	140
III.	Prise en charge thérapeutique	143
1.	Traitements avant les ITK	143
2.	Les inhibiteurs de la tyrosine kinase	144
3.	Arrêt d'ITK chez les patients atteints de LMC avec une réponse moléculaire profonde	160
4.	Décès	161
	RECOMMANDATIONS	163
	LIMITES ET AVANTAGES DE L'ETUDE	166
	CONCLUSION	171
	RÉSUMÉS	174
	ANNEXES	181
	BIBLIOGRAPHIE	187



INTRODUCTION



I. Généralités :

La LMC est une hémopathie maligne rare définie par la présence du gène de fusion BCR-ABL1, se caractérise par une production excessive et persistante de globules blancs (ou leucocytes). Elle fait partie des hémopathies malignes regroupés sous le nom de « néoplasies myéloprolifératives ou syndromes myéloprolifératifs ».

La maladie est liée à l'apparition dans des cellules souches hématopoïétiques d'une translocation équilibrée entre le chromosome 9 et 22 appelée chromosome Philadelphie. Cette anomalie est retrouvée au caryotype conventionnel chez 90-95% des patients (1) .Elle induit l'assemblage par erreur d'un gène du chromosome 9, dénommé ABL(Abelson), avec un gène du chromosome 22, nommé BCR (Breackpoint Cluster Region).

Le gène de fusion chimérique dit BCR-ABL produit une protéine tyrosine kinase, chef d'orchestre de la production continue et dérégulée des globules blancs par la moelle osseuse.

La LMC représente 15 à 20 % des leucémies de l'adulte. Sa fréquence augmente avec l'âge ; elle touche principalement les adultes de plus de 50 ans, mais peut survenir dans l'enfance ou chez l'adulte jeune avec des formes souvent plus agressives (2).

L'étiologie de la LMC est inconnue, mais dans 5% des cas elle est secondaire à une exposition chronique au benzène ou aux radiations ionisantes.(3)

L'évolution de la LMC se fait en trois phases : une phase chronique d'une durée médiane de 3 à 5 ans suivie d'une phase d'accélération qui est une phase intermédiaire d'une durée moyenne de 6 à 9 mois et une phase de transformation en leucémie aigüe ou phase blastique d'une durée de 3 à 6 mois.(3)

Pendant longtemps l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques était le seul traitement curatif. Les agents alkylants constituaient les premières chimiothérapies de cette maladie. L'interféron α a permis l'obtention de bonnes réponses hématologiques et même

cytogénétiques tout en améliorant la survie globale. Cependant son utilisation a été limitée au vu des effets indésirables entraînés.

Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la LMC a permis l'élaboration de thérapies ciblées directement contre le gène BCR-ABL, représentées par les inhibiteurs de la tyrosine Kinase (ITK). Ces molécules ont bouleversé la prise en charge de la maladie et ont amélioré la survie et la qualité de vie des patients atteints de LMC.(2)

D'un autre côté, de grands progrès ont été réalisés dans le diagnostic, surtout moléculaire, et le suivi de la maladie résiduelle sous inhibiteurs de tyrosine kinase, faisant ainsi de la LMC un modèle de cancérogénèse et de thérapie ciblée réussie(4).

Les ITK, devenus traitement de référence de la LMC, améliorent significativement la survie des patients, malgré leurs effets secondaires potentiels et le risque de rechute de la maladie en cas d'arrêt du traitement (5).

La découverte de cette classe de thérapie moléculaire ciblée a eu un impact non seulement sur la survie des patients atteints de LMC mais aussi sur d'autres domaines scientifiques et médicaux.

II. Objectifs de l'étude :

Le but de notre travail est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, hématologiques, cytogénétiques, et thérapeutiques des leucémies myéloïdes chroniques (LMC) diagnostiquées durant la période de notre étude (juin2015–juin2025) au sein du service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire AVICENNE de Marrakech.



Patients et méthodes



I. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur vingt cas de LMC, étalée sur une période de 10 ans de juin 2015 à juin 2025, 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 juin 2015 et juin 2025.
- 🚩 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.

2. Critères d'exclusion

Les dossiers incomplets ou inexploitable de LMC.

3. Recueil des données

Le recueil des données cliniques s'est fait à partir des dossiers médicaux archivés au service d'hématologie clinique à l'Hôpital Militaire Avicenne Marrakech.

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 et le suivi et l'apparition des effets indésirables avec leur prise en charge.

Vingt observations ont été étudiées et analysées.

Les dossiers incomplets ou inexploitablement sont systématiquement exclus de l'étude.

4. Analyse des données

Nous avons procédé à l'analyse statistique des données à l'aide du logiciel Excel 2019. La saisie des textes et des tableaux a été faite sur le logiciel Microsoft Word 2019, celle des graphiques sur le logiciel Excel 2019. Les résultats ont été exprimés en pourcentages ou en moyennes et médianes en fonction des variables étudiées.



I. PROFIL DEMOGRAPHIQUE

1. Age

L'âge moyen de nos patients est de 55,8 ans avec des extrêmes allant de 9 à 77 ans. Un maximum de fréquence était observé dans la tranche d'âge comprise entre 60–69 ans et 70–79 (Figure 1).

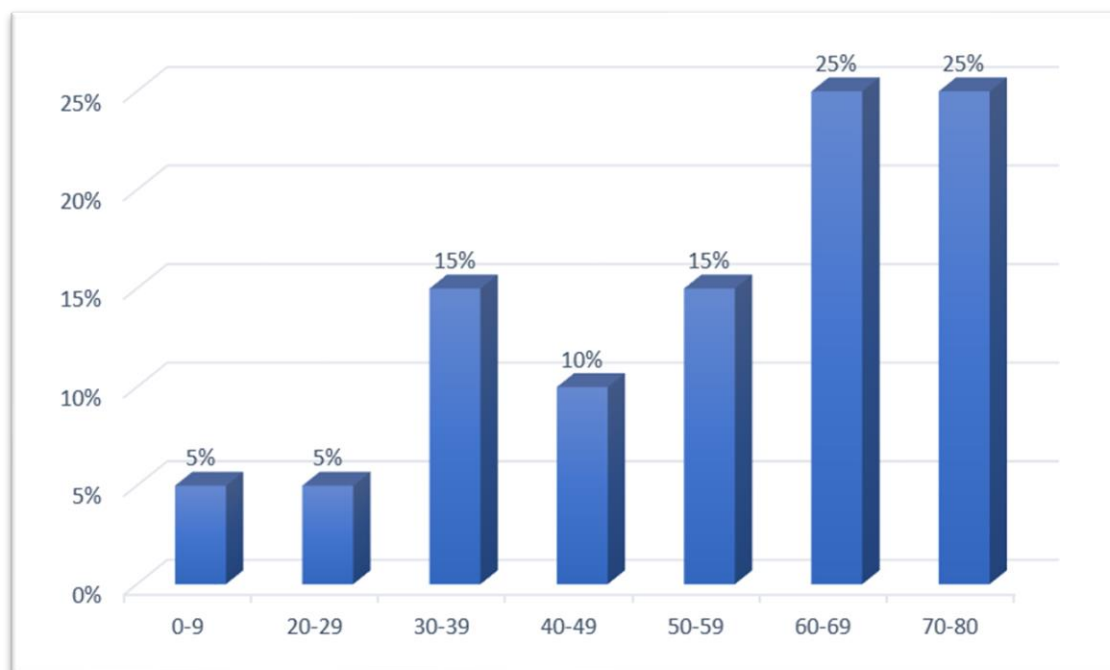


Figure 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

2. Sexe

Sur les 20 patients étudiés, il y'a 13 hommes et 7 femmes avec un sexe ratio (H/F) de 1.85 (Figure 2).

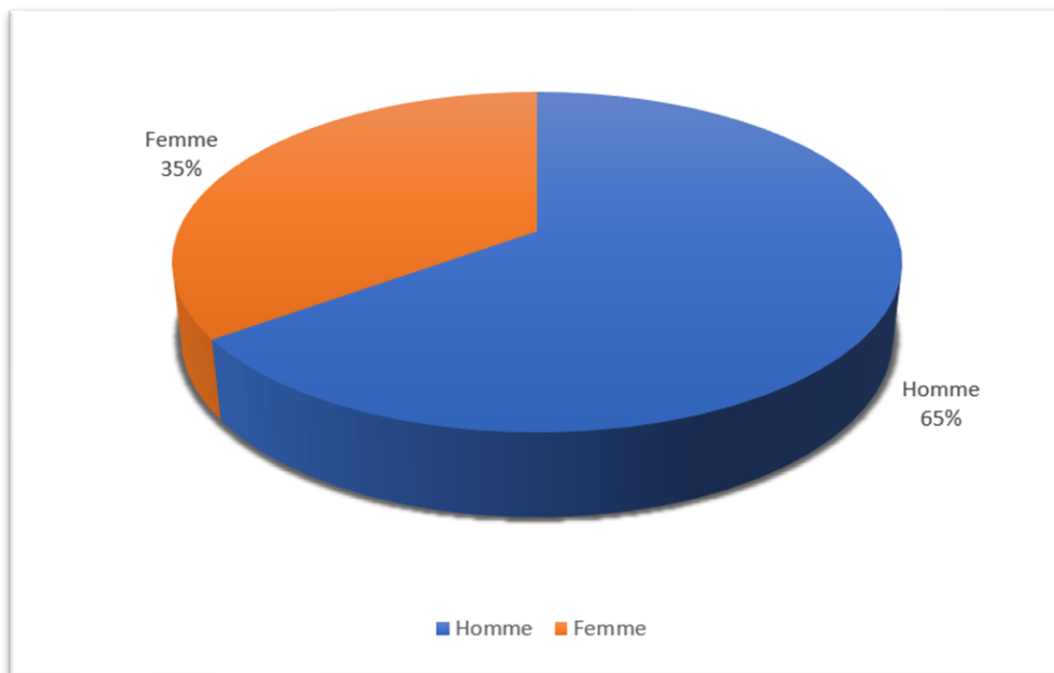


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

3. Couverture sociale

Tous les 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 6 patients.
- La mutuelle de la Caisse Nationale de Sécurité Sociale (CNSS) chez 2 patients.

II. PLAN CLINIQUE

1. Antécédents

- ✓ L'exposition aux hydrocarbures et/ou radiations ionisantes n'a été rapportée chez aucun de nos patients.
- ✓ La notion de tabagisme chronique a été notée chez 04 patients (20%).

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique : expérience du service d'hématologie clinique hôpital militaire avicenne

- ✓ Aucun antécédent familial de leucémie myéloïde chronique ou autre hémopathie n'a été retrouvé.

Neuf des 20 patients ont des antécédents médicaux /chirurgicaux répartis comme suit :

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

Patients	Antécédent
Patient1	• DT2 sous régime • HTA chronique depuis 33 ans • RTU de prostate • Chirurgie de prothèse de genou
Patient2	• Cholécystectomie
Patient3	• Hernie inguinale
Patient4	• DT2 sous METFORMINE
Patient5	• HTA • Ostéoporose • Hypothyroïdie sous Levothyrox
Patient6	• HTA • Dyslipidémie • DT2 • Hypothyroïdie
Patient7	• DT2
Patient8	• Cholestérolémie • Hernie inguinale • HBP
Patient9	• Hernie inguinale • TBK pulmonaire

2. Circonstances de découverte

Le mode de révélation le plus fréquent était une pesanteur de l'hypochondre gauche, notée chez 15 patients (soit 75%). Elle était suivie par un amaigrissement (70%), syndrome anémique chez 13 patients (65%), une altération de l'état général chez 10 patients (Karnofsky ≥ 2) (soit 50%) et une asthénie (35%) (Figure 3).

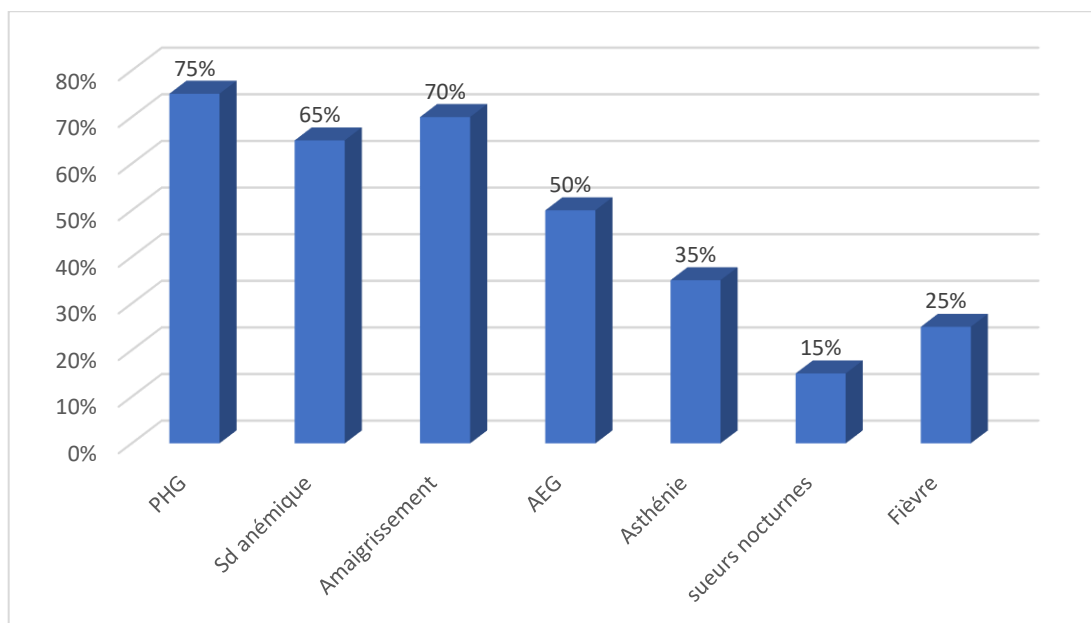


Figure 3 : Circonstances de découverte de la LMC dans notre série

3. Examen clinique

Les signes physiques constatés chez les patients dans notre série étaient caractérisés par la prédominance de la splénomégalie (SPM) présente chez 15 patients (75%), et une pâleur cutanéomuqueuse chez 13 patients (65%) (Figure 4).

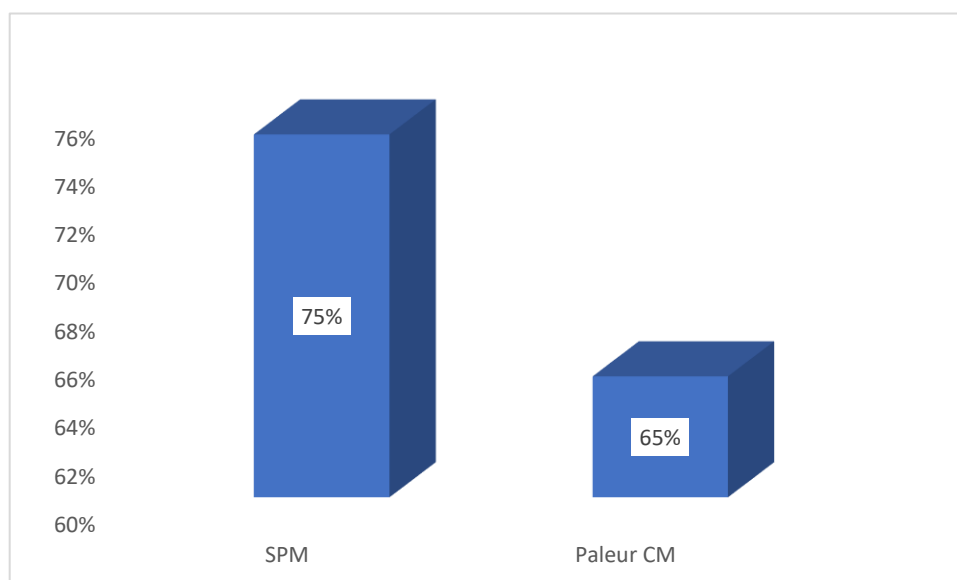


Figure 4 : Répartition des patients selon résultats de l'examen clinique

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

Une hyperleucocytose est observée chez la totalité des patients avec une moyenne de 203,7 G/L et des extrêmes allant de 24 à 361.2 G/L.

Tableau II : Répartition des malades selon le nombre des Globules blanc.

Taux des globules blancs(G/L)	Effectifs	Pourcentage %
<50	1	5%
50 – 100	2	10%
100 – 150	4	20%
150–200	3	15%
200–250	3	15%
250–300	1	5%
300–400	6	30%

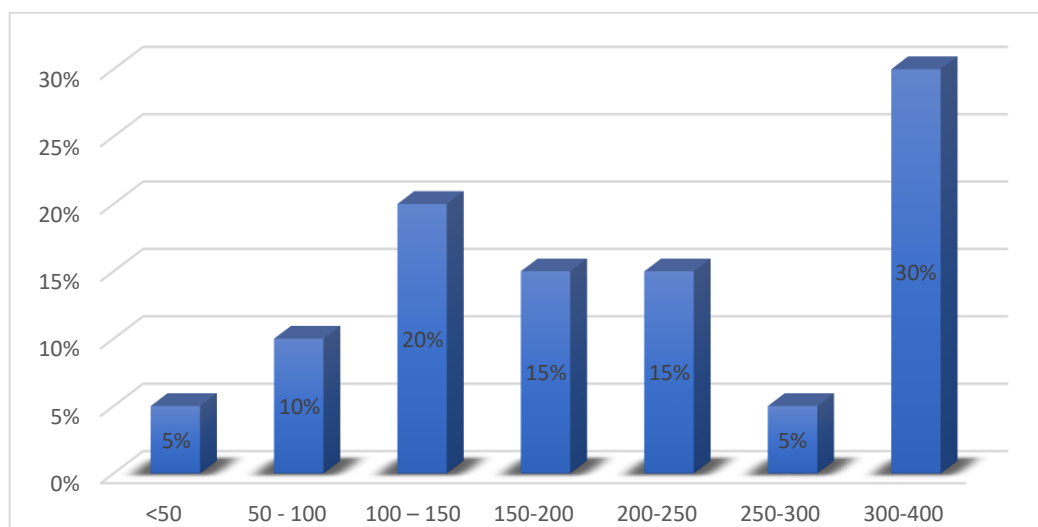


FIGURE 5 : Répartition des patients selon le nombre des GB en G/L

b. Le taux de plaquettes

Une thrombocytose est notée chez 35 % de nos patients avec un taux moyen de 434,15 G/L et des extrêmes allant de 121 à 1328 G/L.

Tableau III : Répartition des malades selon le taux des plaquettes.

Taux de plaquettes (G/L)	Effectifs	Pourcentage %
< 150	3	15%
150-400	10	50%
400-600	4	20%
600-1000	1	5%
>1000	2	10%

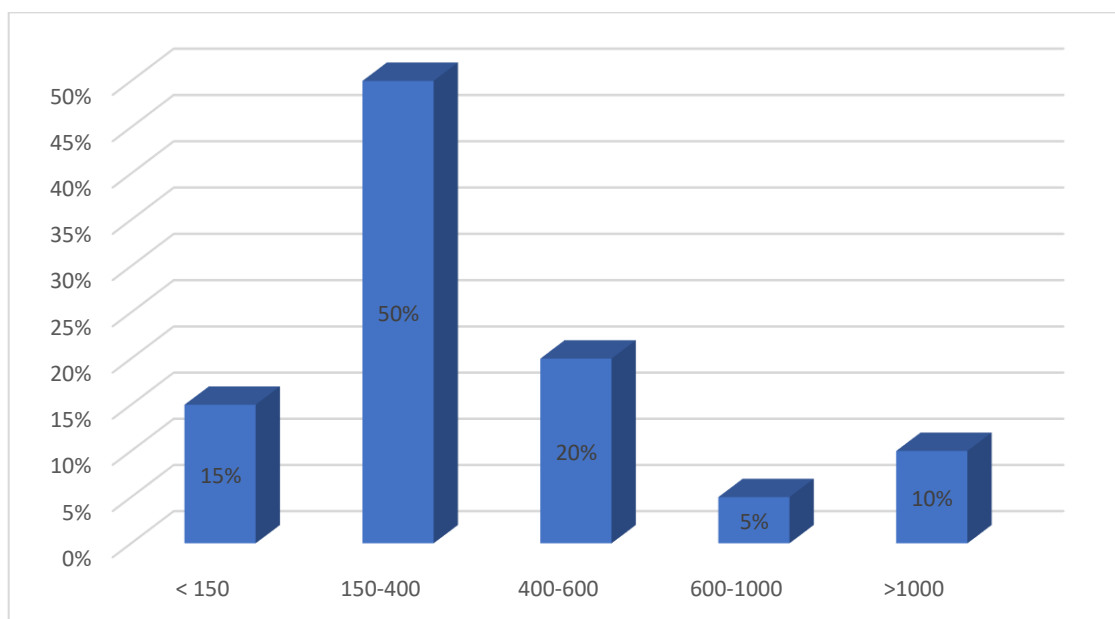


Figure 6 : Répartition des malades selon le taux des plaquettes.

c. L'hémoglobine

Chez nos patients, le taux moyen d'hémoglobine est de 9,49 g/dl, avec des extrêmes allant de 6.9 à 12,9 g/dl.

Tableau IV : Répartition des malades selon le taux d'hémoglobine.

Taux d'hémoglobine(g/dl)	Effectifs	Pourcentage %
6-9	10	50%
9-11	6	30%
>11	4	20%

Une anémie est observée chez la majorité de nos patients (90%) dont les valeurs d'hémoglobine étaient comprises entre 6,9 et 11,8g/dl.

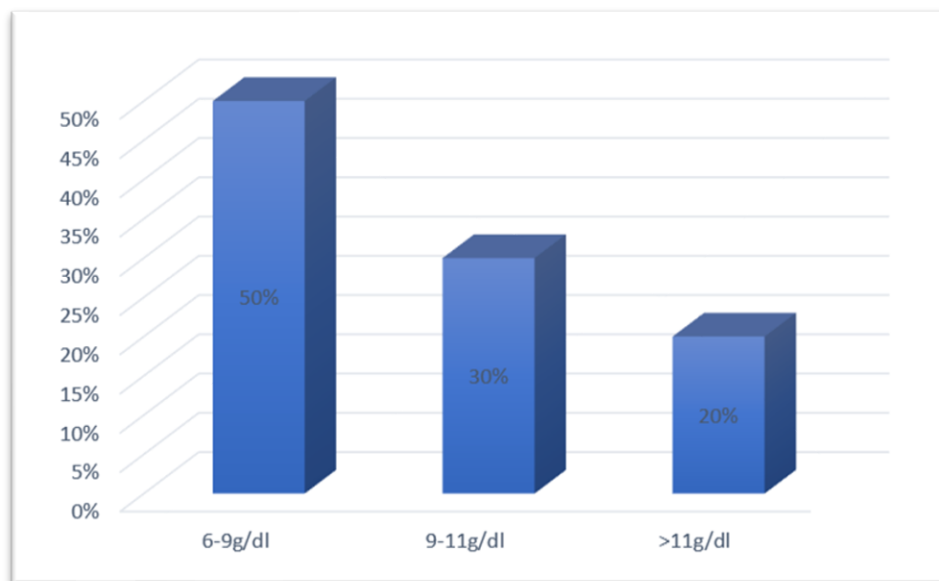


Figure 7 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine

1.2 Frottis sanguin

L'étude du frottis sanguin montre chez nos patients une myélémie avec un taux moyen de 40,45% et des extrêmes allant de 23% à 52%.

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

		Nombre	Pourcentage
Myélémie	20–30%	4	20%
	>30%	16	80%

2. Myélogramme

Tous nos patients ont bénéficié d'un myélogramme, qui a confirmé l'hyperplasie granuleuse, et a objectivé un taux moyen de blastes de 3% et des extrêmes allant de 1 à 15%.

Tableau VI : Distribution des patients en fonction des données du myélogramme.

	Caractéristiques	Nombre	Pourcentage
Taux de blastes	<5%	17	85%
	5–10%	2	10%
	>10%	1	5%

3. Le caryotype médullaire

Il a été réalisé systématiquement chez tous nos patients et a objectivé la translocation (9,22) chez 100% des patients. Avec absence des anomalies cytogénétiques additionnelles (ACA) chez tous les patients.

Tableau VII : Répartition des patients selon le caryotype médullaire

Caryotype médullaire	Nombre de cas	Pourcentage %
La translocation (9,22)	20	100%
Caryotype normal	0	0%

4. Biologie moléculaire

La quantification du transcrit de fusion BCR–ABL1 par le test GeneXpert® a été effectuée chez tous nos patients, chez qui les résultats sont positifs avec une moyenne du ratio BCR–ABL1 / ABL1 de 86.8% et des extrêmes allant de 15% à 159%

5. Score pronostique

5.1 Score de Sokal :

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 2 patients (10%) avec un score de Sokal < 0.8 .
- Un groupe à risque intermédiaire, composé de 11 patients (55%) avec un score de Sokal entre 0.8 et 1.2.
- Un groupe à haut risque, fait de 7 patients (35%) avec un score de Sokal > 1.2 .

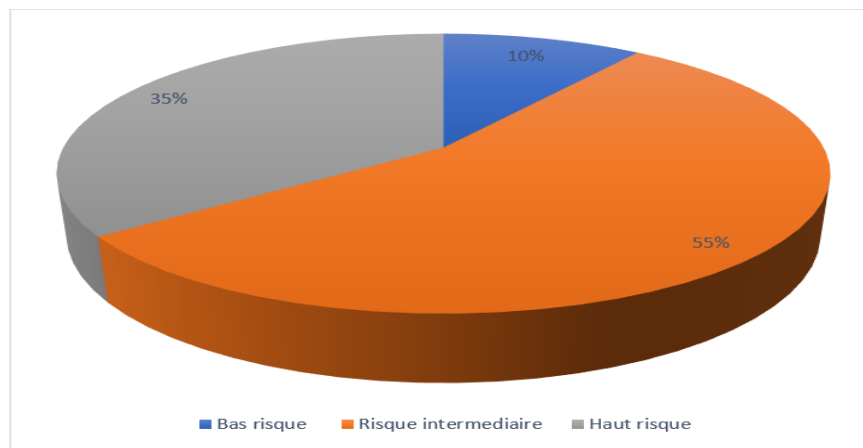


Figure 8 : Répartition des patients selon leur score pronostic (score de Sokal)

5.2 Score ELTS :

Les patients ont été répartis en trois groupes selon le score ELTS (EUTOS Long-Term Survival) comme suit :

- Un groupe à bas risque, composé de 8 patients (42,10%) avec un score ELTS ≤ 1.5680
- Un groupe à risque intermédiaire, composé de 6 patients (31,57%) avec un score ELTS entre 1.5680 et 2.2185
- Un groupe à haut risque, fait de 5 patients (26, 31%) avec un score ELTS > 2.2185

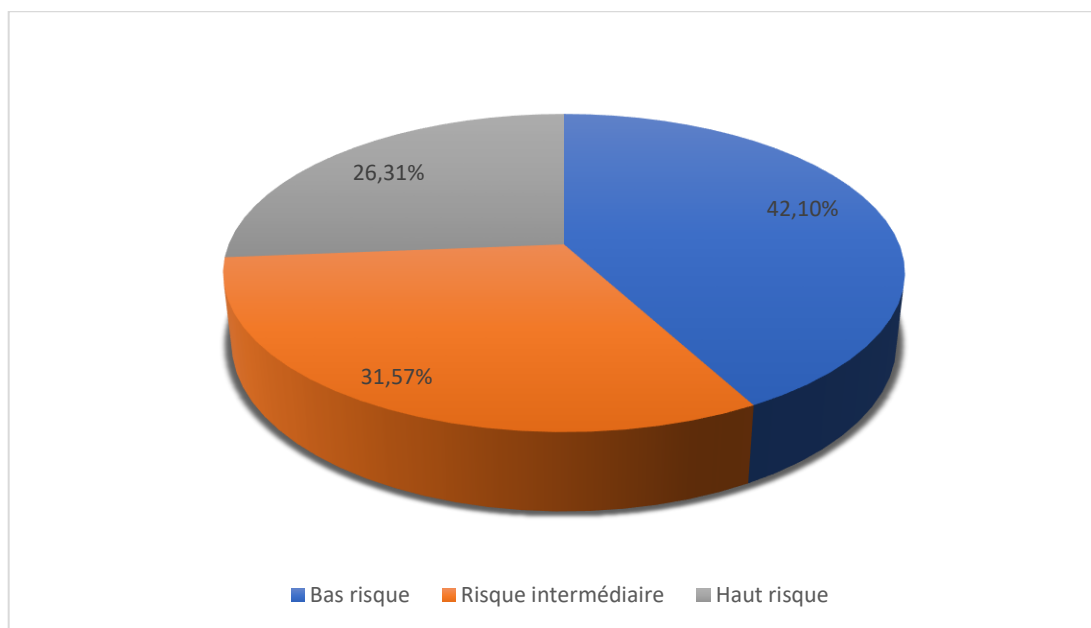


Figure 9 : Répartition des patients selon leur score pronostic (score ELTS)

Tableau VIII : Caractéristiques cliniques et scores pronostiques des patients de la série

Patient	Age/Sexe	ATCDs	SOKAL	ELTS
1	77/M	DT2 sous régime HTA chronique depuis 33 ans RTU de prostate Chirurgie de prothèse de genou	INTER	INTER
2	70/F	Cholécystectomie	HIGH	HIGH
3	70/M	Hernie inguinale	INTER	INTER
4	45/M	DT2 sous METFORMINE	LOW	LOW
5	70/F	HTA Ostéoporose Hypothyroïdie sous lévothyrox	INTER	LOW
6	66/F	-HTA -Dyslipidémie -DT2 -Hypothyroïdie	HIGH	HIGH
7	74/M	-DT2	INTER	INTER
8	62/M	-Cholestérolémie -Hernie inguinale -HBP	INTER	INTER
9	75/M	-Hernie inguinale -TBK pulmonaire	INTER	LOW
10	56/M	---	INTER	LOW
11	57/M	---	INTER	INTER
12	35/M	---	INTER	LOW
13	38/F	---	HIGH	INTER
14	46/F	---	INTER	LOW
15	9/M	---	HIGH	-
16	26/M	---	LOW	LOW
17	68/M	---	HIGH	HIGH
18	68/M	---	HIGH	HIGH
19	67/F	---	HIGH	HIGH
20	38/F	---	INTER	LOW

IV. Phase de la maladie

Parmi les 20 patients inclus dans notre étude, 19 patients sont en phase chronique de la maladie avec un seul patient en phase accélérée au moment du diagnostic.

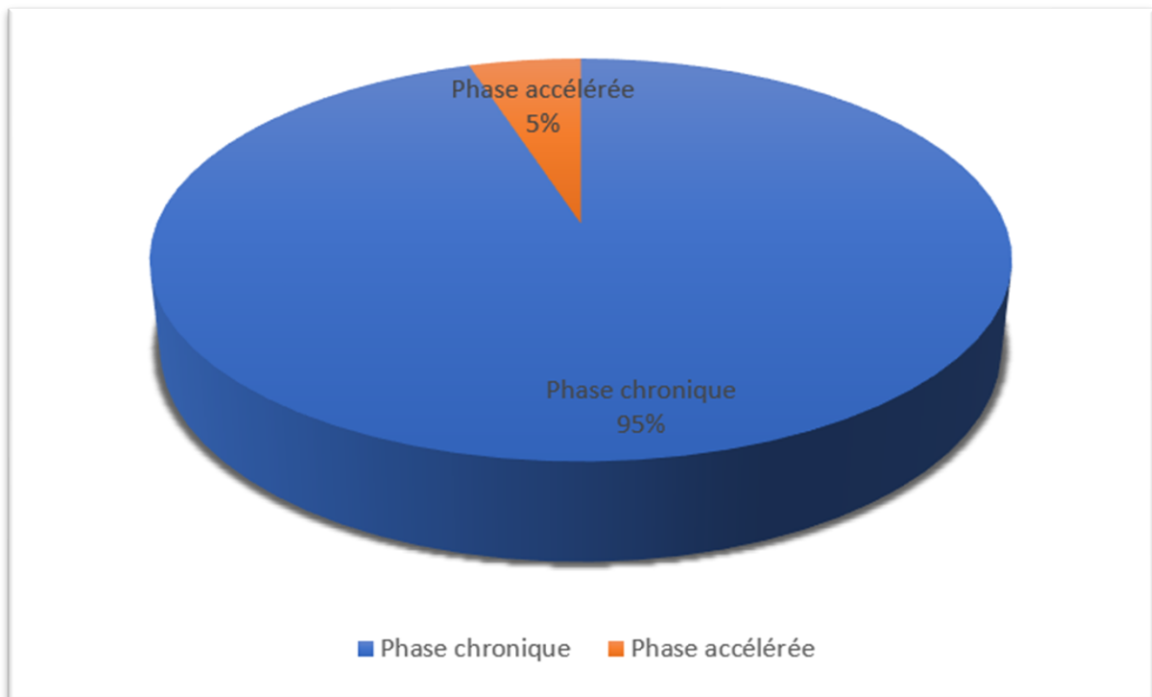


Figure 10 : Répartition des patients selon les phases de la maladie

V. Prise en charge thérapeutique

1. Traitement symptomatique

Tous nos patients ont été hospitalisés initialement et ont 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'énoxaparine 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 (20) 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.

3. Traitement ITK de première ligne

Tous nos patients 100% ont été mis sous Imatinib à la dose de 400mg/j en une seule prise par j.

4. Traitement de deuxième ligne

Dans notre étude, 13 patients (soit 65%) ont été mis sous traitement de deuxième ligne (ITK de 2ème génération) : Nilotinib à une dose comprise entre 400 et 800 mg par jour en 2 prises.

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

- Huit de ces patients en raison d'une résistance à l'imatinib (Nilotinib 800mg/jr Pour sept patients et un patient mis sous nilotinib 400 mg/j, après une bonne réponse mais intolérance a la dose de 800mg et 600mg/j)
- Cinq pour intolérance : ont été mis sous nilotinib 600 mg/j

Tableau IX : les raisons du passage au traitement de 2ème ligne après échec d'imatinib

Echec d'imatinib	Résistance	Intolérance
Le nombre	8	5
Le pourcentage	40%	25%

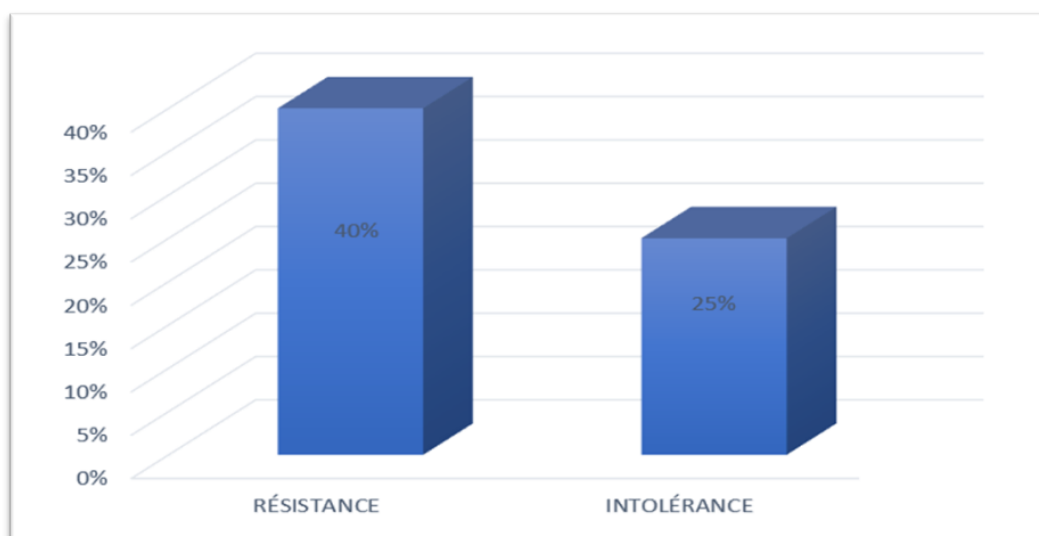


Figure 12 : Répartition des patients en fonction des motifs du passage vers le traitement de deuxième ligne

5. Traitement de troisième ligne

6 patients (soit 46%) ont été mis sous traitement de troisième ligne (ITK de 2ème génération) : Dasatinib à la dose de 140mg/j en prise unique.

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

- Cinq de ces patients en raison de résistance au nilotinib.
- Un seul patient a nécessité un switch vers dasatinib en raison d'intolérance (intolérance au nilotinib de 2ème ligne).

La recherche de mutation, notamment la mutation T325I, et des ACA est revenue négative pour 4 patients.

Tableau X : Fréquence de la résistance et de l'intolérance au Nilotinib

	Résistance	Intolérance
Le nombre	5	1
Le pourcentage	38,4%	7,6%

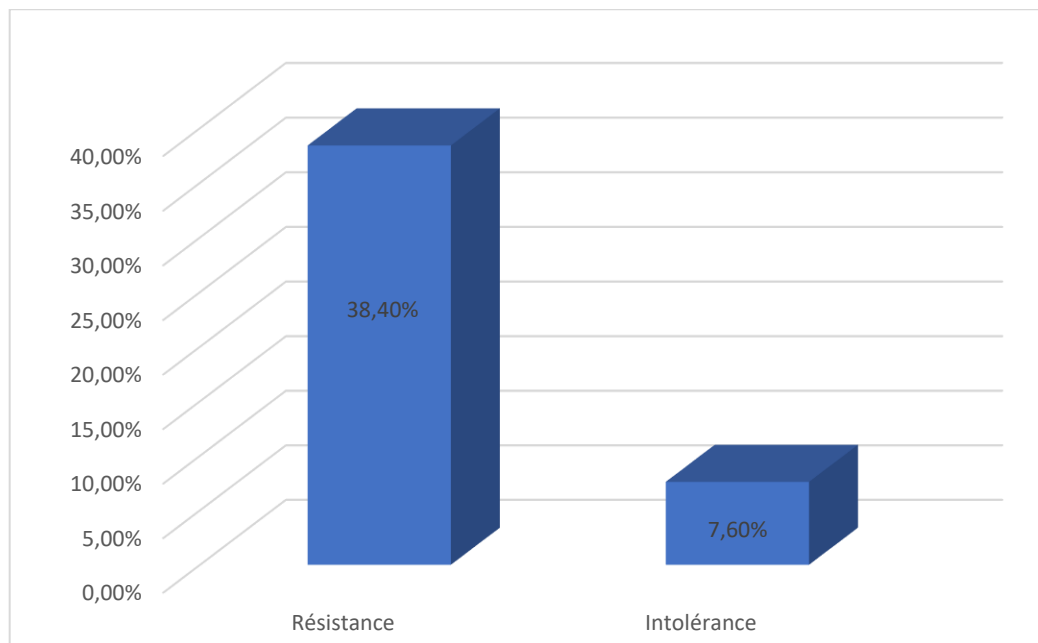


Figure 13 : Répartition des patients en fonction des motifs du passage vers le traitement de troisième ligne

6. Traitement de quatrième ligne

Un patient (soit 16,6 %) avec mutation T315I a été mis sous traitement de quatrième ligne par Asciminib à la dose de 200 mg $\times$ 2/j.

La raison principale du passage au traitement de quatrième ligne était la résistance au dasatinib, associée chez ce patient à la présence des mutations P359I et T315I.

7. Allogreffe

Aucun de nos patients n'a été greffé.

PS : Un seul patient a été prévu pour une allogreffe (le patient avec mutation T315I), mais la recherche d'un donneur compatible dans la fratrie était infructueuse.

8. EVOLUTION/SUIVI

8.1 Réponse au traitement

Pour évaluer la réponse au traitement dans notre série, nous avons opté pour la surveillance par biologie moléculaire : RQ-PCR selon les critères de l'ELN 2020 Nos résultats sont comme suit :

8.1-1 Traitement ITK de première ligne

a. Réponse à 3 mois : 20 patients sont à 3 mois de traitement

- Une réponse optimale chez 18 patients (90%).
- Avertissement (Warning) chez 1 patient (5%).
- Un échec thérapeutique a été rapporté (5%) : ce patient est passé au traitement de deuxième ligne.

b. Réponse à 6 mois : 17 patients sont à 6 mois du traitement

- Une réponse optimale chez 10 patients (58,8%).
- Avertissement (Warning) chez 5 patients (29,4%).
- Un échec thérapeutique a été rapporté chez 2 patients (11,7%), les deux patients sont passés au traitement de deuxième ligne.

c. Réponse à 12 mois : 12 patients sont à 12 mois du traitement

- Une réponse moléculaire optimale chez 7 patients (soit 58.3%).
- Avertissement (Warning) chez 4 patients (soit 33,3%).
- Un échec thérapeutique a été rapporté (8.3%) : ce patient est passé au traitement de deuxième ligne.

d. Réponse à tout moment :

- Une réponse optimale chez 7 patients (soit 63,6%).
- Avertissement (Warning) chez un patient (soit 9,09%). La recherche de mutation du BCR-ABL et des anomalies chromosomiques additionnelles (ACA) est revenue négative.
- Un échec thérapeutique a été rapporté chez 3 patients (27,2%).

8.1-2 Traitement de deuxième ligne :

a. Réponse à 3 mois : 13 patients sont à 3 mois du traitement

- Une réponse optimale chez 11 patients (soit 84,6%).
- Avertissement (Warning) chez 2 patients (soit 15,3%).

b. Réponse à 6 mois : 13 patients sont à 6 mois du traitement

- Une réponse optimale chez 9 patients (soit 69,2%).
- Avertissement (Warning) chez 2 patients (soit 15,3%).
- Un échec thérapeutique a été rapporté chez 2 patients (15,3%). La recherche de mutation est revenue négative chez un patient. Ce patient est passé au traitement de 3ème ligne.

c. Réponse à 12 mois : 12 patients sont à 12 mois du traitement

- Une réponse optimale chez 8 patients (soit 66,6%).
- Avertissement (Warning) chez 2 patients (soit 16,6%).
- Un échec thérapeutique chez 2 patients (soit 16,6%). La recherche de mutation est revenue négative chez un patient. Ce patient est passé au traitement de 3ème ligne.

d. Réponse à tout moment

- Une réponse optimale chez 8 patients (soit 72,7%).
- UN échec thérapeutique chez 3 patients (soit 27,2%).

8.1-3 Traitement de troisième ligne

a. Réponse à 3 mois du traitement : 6 patients sont à 3 mois du traitement

- Une réponse optimale chez 6 patients (100%).

b. Réponse à 6 mois du traitement : 6 patients sont à 6 mois du traitement

- Une réponse optimale chez 4 patients (66,6%).
- Avertissement (Warning) chez 2 patients (soit 33,3%).

c. Réponse à 12 mois du traitement : 6 patients sont à 12 mois du traitement

- Une réponse optimale chez 4 patients (66.6%).
- 2 patients sont en avertissement (Warning). (33.3%)

d. Réponse à tout moment du traitement

- Une réponse optimale chez 3 patients (50%).
- Avertissement (Warning) chez 2 patients (soit 33,3%).
- Un échec thérapeutique chez un patient (soit 16,6%). Ce patient est mis sous asciminib 200mg×2/j, avec une bonne réponse précoce.

8.1-4 Traitement de quatrième ligne

- Une bonne réponse précoce chez un patient (soit 100%) signal moléculaire de Bcr-Abl passé de 42,8% à 0,28% après 3 mois de traitement.

Tableau XI : Evaluation de la réponse de nos patients traités par différents ITK selon l'ELN 2020

			3 mois	6 mois	12 mois	À tout moment
1ère ligne	Réponse	Optimale	90%	58,8%	58,3%	63,6%
		Avertissement	5%	29,4%	33,3%	9,09%
		Echec	5%	11,7%	8,3%	27,2%
2ème ligne	Réponse	Optimale	84,6%	69,2%	66,6%	72,7%
		Avertissement	15,3%	15,3%	16,6%	–
		Echec	–	15,3%	16,6%	27,2%
3ème ligne	Réponse	Optimale	100%	66,6%	66,6%	50%
		Avertissement	–	33,3	33,3%	33,3%
		Echec	–	–	–	16,6%
4ème ligne	Réponse	Optimale	100%	–	–	–
		Avertissement	–	–	–	–
		Echec	–	–	–	–

8.2 Tolérance au traitement

a. Première ligne

Dans notre étude 9 patients (soit 45%), ont présenté des effets indésirables répartis comme suit :

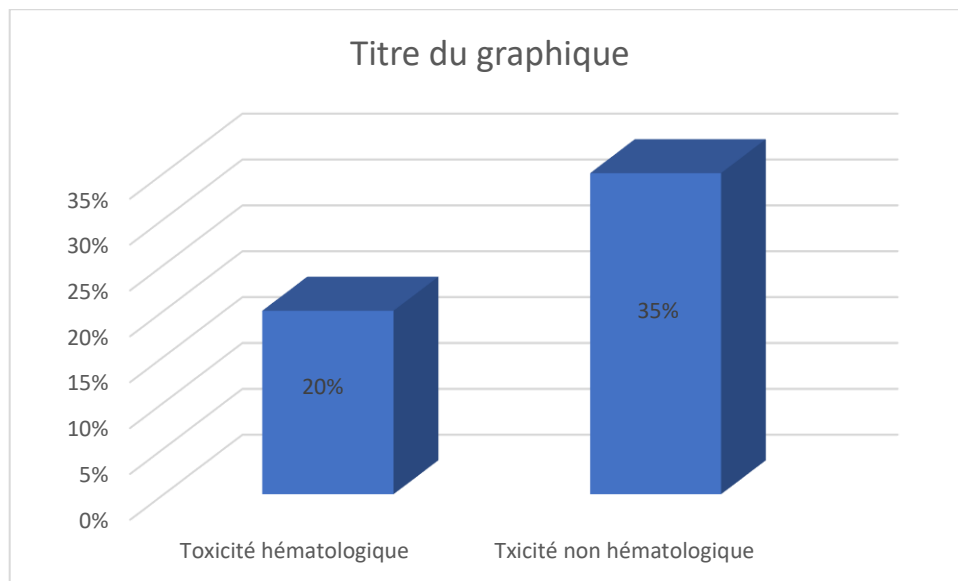


Figure 14 : Répartition des effets secondaires dans le traitement de première ligne

➤ **Toxicité hématologique**

Au total 4 patients (soit 20%), ont développé une toxicité hématologique :

- Deux patientes ont présenté une pancytopénie menant à un arrêt temporaire de traitement puis reprise avec dose progressive (200mg/jr puis 300mg/jr) :
 - ✓ Patiente 5 : Hémoptysie survenue après 3mois de traitement, entraînant un arrêt temporaire d'Imatinib :
 - Transfusion de 2 culots globulaires.
 - Reprise traitement après 15 j à la dose de 200mg/jr puis 300mg/jr.
 - ✓ Patiente 19 : Arrêt temporaire d'Imatinib :
 - Supplémentation fer et acide folique.
 - Reprise d'Imatinib après 1 mois à la dose de 200mg/jr puis 300mg/jr.
- Un patient a présenté une pancytopénie nécessitant une surveillance
- Une patiente a présenté une bicytopenie nécessitant une surveillance.

Tableau XII : Récapitulatif des effets indésirables hématologiques sous imatinib

Patients	Anémie g/dl	Leucopénie /mm ³	Neutropénie / mm ³	Thrombopénie / mm ³	Retentissement/ prise en charge
5	7.9	1860	910	105000	➤ Arrêt traitement 15j puis réintroduction a demi-dose de 200mg/j
7	10	3730	X	58000	➤ Surveillance
14	10.5	X	X	105000	➤ Surveillance
19	6,7	1770	230	32 000	➤ Arrêt traitement puis réintroduction a demi dose de 200mg/j

➤ **Toxicité non hématologique**

Dans notre série, 7 patients (35%) ont développé des effets indésirables non hématologiques répartis comme suit :

- **Syndrome œdémateux** : 2 patients ont présenté des œdèmes superficiels à type d'œdèmes palpébraux et du visage.
- **Une notion de vertige et hypoacousie** a été notée chez la patiente 19 non améliorée par la réduction de dose.
- **Cutanée** : 3 patients ont présenté une toxidermie généralisée nécessitant le switch vers le traitement de deuxième ligne.
- **Infection** : Le patient 3 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 musculosquelettique** : Le patient 16 a nécessité un switch vers un 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 1 avec une constipation (notion de constipation chronique avant ITK)
- **Anomalies biochimiques** : 3 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.

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

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

Patient	ITK	EI et délai par rapport au début du TTT	CAT et évolution
1	Imatinib 400mg	- Hyperglycémie au 3ème mois - Constipation au 3ème mois - Elévation LDH après 4 mois - Œdèmes palpébraux et ongles cassants après 7 mois - Toxidermie + mucite buccale au 10ème mois	➤ Règles hygiéno-diététiques mois ➤ Surveillance ➤ Persistance jusqu'à disparition lors du switch ➤ SWITCH avec disparition de la toxidermie et la mucite
3	Imatinib 400mg	- Hyperglycémie après 7 mois - Sd ascitique fébrile (TBK péritonéale) après 4ans en RMP	➤ Surveillance ➤ Arrêt d'imatinib et traitement anti-bacillaire
5	Imatinib 400mg	- Hémoptysie au 3ème mois - Pancytopénie au 3ème mois	➤ Arrêt traitement 15j puis réintroduction a demi-dose de 200mg/jr
6	Imatinib 400mg	- Toxidermie généralisée après 12J	➤ SWITCH et disparition
7	Imatinib 400mg	- Toxidermie généralisée après 2 mois - Pancytopénie au 3èmemois	➤ SWITCH et disparition
8	Imatinib 400mg	- mucite buccale au 6ème mois	➤ SWITCH et disparition
14	Imatinib 400mg	- bicytopenie	➤ Surveillance
16	Imatinib 400mg	- Crampes invalidantes et douleurs inflammatoires du genou et crampes à 2 mois devenues invalidantes à 5 mois	➤ SWITCH et disparition des crampes et des douleurs inflammatoires
19	Imatinib 400mg	- Pancytopenie + Infection (SRAS19) à 2 mois - Œdèmes superficielles à 12mois - Vertige+ hypoacousie à 45 jours - Hyperglycémies et augmentation des triglycérides à 12 mois	➤ 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

b. Traitement de deuxième ligne

Les effets indésirables ont été notés chez 3 des 13 patients (23%) mis sous nilotinib. Ils sont répartis comme suit :

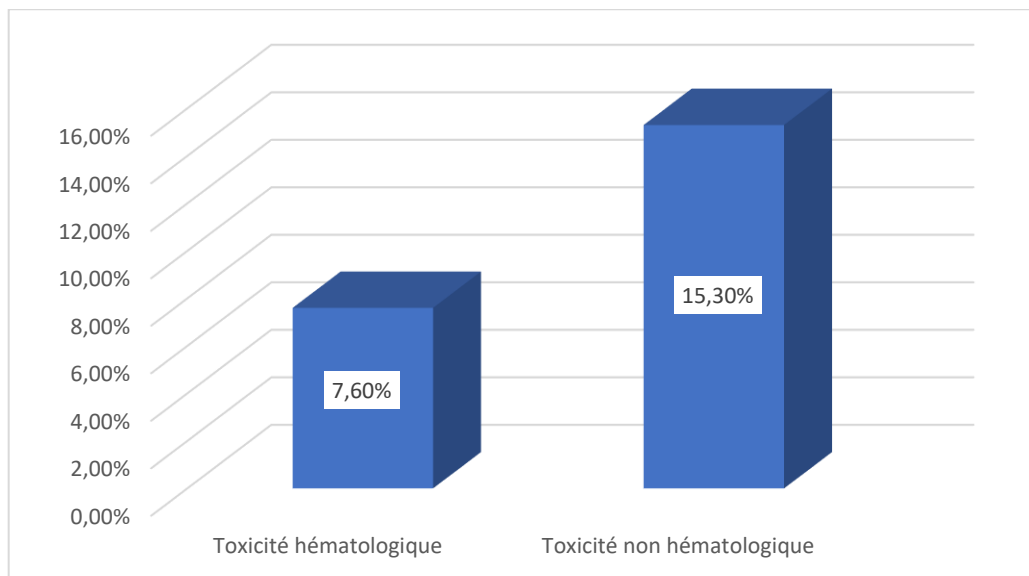


Figure 15 : Répartition des effets secondaires du traitement de 2^{ème} ligne

➤ **Toxicité hématologique**

Une patiente sous nilotinib a développé une toxicité hématologique.

- La patiente 20 a développé une pancytopénie (Hb :10,9 g/dl –leucocytes : 2300/mm³ – neutrophiles : 550/ mm³ – plaquettes :30.000/ mm³) ayant nécessité une interruption temporaire du traitement jusqu'à normalisation de la NFS.

➤ **Toxicité non hématologique**

- **Une intolérance digestive** se manifestant par une constipation chronique a été rapportée chez le patient 1, avec une simple surveillance clinique et traitement symptomatique.
- **Une Toxicité hépatique** caractérisée par une cholestase associée à un ictère cutanéomuqueux, a été observée chez le patient 7, ayant conduit à l'arrêt du traitement pendant 2mois jusqu'à normalisation du bilan hépatique, avec

réapparition d'une cholestase une semaine après la reprise du nilotinib a faible dose, nécessitant un switch thérapeutique.

- **Signes généraux** : Le patient 1 a développé des crampes musculaires.
- **Cutanée** : Une notion de prurit chez le patient 7.

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

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

Patient	ITK	EI et délai par rapport au début du TTT	CAT et évolution
1	Nilotinib 600mg/J	- Constipation après 4 mois - Crampes musculaires après 8 mois	➤ Surveillance ➤ Surveillance
7	Nilotinib 600mg/J	- Prurit à 2 mois - Ictère CM et cholestase+cytolyse hépatique après 3 mois - Cholestase hépatique après 1 semaine de réintroduction du nilotinib à dose faible(400mg/j)	➤ Surveillance ➤ Arrêt pendant 2 mois avec normalisation du bilan hépatique ➤ Switch
20	Nilotinib 800mg/J	- Pancytopénie après 3 mois	➤ Arrêt pendant 15 jours jusqu'à normalisation de la NFS puis reprise à 800mg/jr

c. Traitement de troisième ligne

Dans notre série, 2 patients (33,3%) ont développé des effets indésirables par rapport au traitement de troisième ligne.

➤ **Toxicité hématologique**

Deux patients (soit 33,3%) sous dasatinib ont développé des effets indésirables hématologiques.

- La patiente 2 a présenté une toxicité hématologique, caractérisée par une NFS perturbée avec lymphocytose et une carence en vitamine B12 avec comme conséquence une asthénie.
- Le patient 7 a développé une anémie microcytaire.

➤ **Toxicité non hématologique**

- La patiente 2 a également développé plusieurs effets secondaires non hématologiques, comprenant un épanchement pleural de grande abondance traité par ponction pleurale évacuatrice et Lasilix, ainsi que des œdèmes superficiels ayant conduit à une réduction de la 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.
- Le patient 7 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/j a permis d'obtenir une normalisation du bilan hépatique.

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

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

Patient	ITK	EI et délai par rapport au début du TTT	CAT et évolution
2	Dasatinib 140 mg/jr	- Asthénie dès le 3ème mois et trouble NFS (lymphocytose 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 superficiels après 33 mois - Récidive d'un épanchement pleural de faible abondance après 4 ans -	➤ 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 ➤ Arrêt du traitement 1 mois et ponction pleurale puis reprise à la dose de 70mg/jr
7	Dasatinib 140 mg/jr	- Hémoptysies intermittents après 16 mois - Cytolyse hépatique et anémie après 18 mois - Hyperglycémie après 20 mois	➤ Rx thorax et BK crachats négatifs, surveillance ➤ Réduction de la posologie à 70 mg/jr et normalisation bilan hépatique ➤ Surveillance avec règles hygiéno-diététiques

8.3 Arrêt du traitement

Dans notre étude, une tentative d'arrêt de l'imatinib dans le cadre d'une *treatment-free remission* (TFR) a été initiée chez trois patients (15 %). Chez deux patients, la reprise du traitement a été nécessaire suite à la perte de la réponse moléculaire. En revanche, un patient (5 %) a maintenu une réponse moléculaire profonde (RMP) stable après l'arrêt du traitement et reste en TFR depuis 2022.

Tableau XVI : Résultats de la tentative d'arrêt de l'imatinib (TFR) dans notre étude

Issue après arrêt de l'imatinib	Pourcentage (%)
Patients ayant bénéficié d'une tentative de TFR	15 %
Maintien d'une RMP stable après arrêt	5 %
Reprise du traitement après perte de la réponse moléculaire	10 %

8.4 Décès

Dans notre série, aucun décès qu'il soit d'origine toxique ou lié à la maladie n'a été noté.

Le tableau XVII détaille pour chaque patient le traitement initial et les éventuels passages aux lignes ultérieures, selon la tolérance et la réponse thérapeutique.

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

Patients	Première ligne	Deuxième ligne	Troisième ligne	Quatrième ligne
1	Imatinib 400mg/jr	Intolérance→ Nilotinib 600mg/jr	---	-
2	Imatinib 400mg/jr	Résistance→Nilotinib 800mg/jr	Résistance→Dasatinib 140mg/jr	-
3	Imatinib 400mg/jr	---	---	-
4	Imatinib 400mg/jr	---	---	-
5	Imatinib 400mg/jr	---	---	-
6	Imatinib 400mg/jr	Intolérance→Nilotinib 600mg/j	---	-
7	Imatinib 400mg/jr	Intolérance→Nilotinib 600mg/jr	Intolérance→Dasatinib 140mg/jr	Résistance→ Asciminib400mg/j
8	Imatinib 400mg/jr	Intolérance→Nilotinib 600mg/jr	---	-
9	Imatinib 400mg/jr	Résistance→Nilotinib 800mg/jr	Résistance→Dasatinib 140mg/jr	-
10	Imatinib 400mg/jr	Résistance→Nilotinib 800mg/jr	---	-
11	Imatinib 400mg/jr	Résistance→Nilotinib 800mg/jr	---	-
12	Imatinib 400mg/jr	Résistance→Nilotinib 800mg/jr	Résistance→Dasatinib 140mg/jr	-
13	Imatinib 400mg/jr	Résistance→Nilotinib 800mg/jr	---	-
14	Imatinib 400mg/jr	---	---	-
15	Imatinib 400mg/jr	Résistance→Nilotinib 400mg/jr	---	-

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique : expérience du service d'hématologie clinique hôpital militaire avicenne

16	Imatinib 400mg/jr	Intolérance→Nilotinib 600mg/jr	Résistance→Dasatinib 140mg/jr	–
17	Imatinib 400mg/jr	---	---	–
18	Imatinib 400mg/jr	---	---	–
19	Imatinib 400mg/jr	---	---	–
20	Imatinib 400mg/jr	Résistance→Nilotinib 800mg/jr	Résistance→Dasatinib 140mg/jr	–



A. Revue de la littérature

I. PRESENTATION DE LA LMC

1. Historique

Les premières descriptions de la leucémie myéloïde chronique (LMC), anciennement appelée « leucémie granulocytaire chronique » datent de 1845, à cette époque, presque simultanément, deux médecins et pathologistes, John Bennett et Rudolf Virchow, ont publié des rapports de cas de patients atteints d'hépatosplénomégalie et de leucocytose (6),(7).

A ce stade-là peu, ou presque rien, n'était connu sur la maladie, c'est Virchow lui-même qui le premier a inventé le terme « Leukämie », signifiant « sang blanc », indiquant que les symptômes étaient le résultat d'altérations de l'hématopoïèse normale, peu de temps après, Ernst Neumann a identifié la leucémie comme une maladie dont l'origine est la moelle osseuse (8).

Cependant, près de 100 ans se sont écoulés avant que de nouvelles connaissances sur la maladie ne soient acquises, avec l'apparition de la cytogénétique au début des années 1960, deux chercheurs de Philadelphie, Peter Nowell et David Hungerford ont identifié un chromosome de petite taille dans les cellules tumorales des patients atteints de LMC, ils lui ont attribué le nom de la ville d'origine de sa découverte : le chromosome Philadelphie (Ph) (9).

Ce fut la première fois qu'une anomalie chromosomique soit associée à une maladie maligne. L'élaboration de la technique de coloration des chromosomes au Wright-Giemsa au début des années 70 a permis à Janet Rowley de mettre en évidence sur des échantillons de patients, la translocation génétique réciproque entre le chromosome 9 et le chromosome 22. Il s'agissait de la première translocation jamais mise en évidence responsable d'un cancer (10).

Cette translocation [t (9 ; 22) (q34 ; q11)] générant le chromosome Philadelphie 1 (le chromosome 22q- = Ph) qui se produit généralement dans les cellules souches

hématopoïétiques (CSH), est responsable de l'initiation de la maladie, tout en sachant que dans certains cas la translocation peut être masquée mais le gène hybride BCR-ABL présent.

En 1977, la nature clonale de la maladie et l'exclusivité du chromosome Philadelphie aux lignées hématopoïétiques a été mise en évidence par Philip J. Fialkow et al.(11) . Au début des années 1980, et grâce au développement de la biologie moléculaire, des travaux ont permis l'identification de deux gènes : BCR et ABL, qui encadrent le point de fusion de la translocation (12). Les recherches concernant la LMC se sont ensuite enchaînées à un rythme effréné.

L'oncogène BCR-ABL a été caractérisé, ainsi que les voies de signalisation qu'il perturbe, entraînant l'activation de la prolifération cellulaire, l'inhibition de l'apoptose et de l'adhésion cellulaire, et une instabilité génétique.

Les recherches se sont par ailleurs concentrées sur le développement du traitement de la LMC. Au vu du mécanisme princeps de la leucémogénèse induite par BCR-ABL, une fonction tyrosine kinase activée de manière constitutive, des stratégies visant à inhiber cette fonction et donc à bloquer les voies de signalisation en aval ont été développées.

Trois générations d'ITK (ITK-1, ITK-2, ITK-3) sont aujourd'hui disponibles : l'imatinib (ITK-1), le nilotinib, le dasatinib, le bosutinib (ITK-2) et le ponatinib (ITK-3).

Ces molécules sont des inhibiteurs compétitifs de l'ATP et bloquent l'activation de la kinase BCR-ABL. Le dasatinib et le bosutinib se fixent sur leur cible quelle que soit sa conformation (active ou inactive), l'imatinib, le nilotinib et le ponatinib ne se fixent que sur la conformation inactive de BCR-ABL (13). Grâce à cette thérapie ciblée et à la diversité de produits disponibles, permettant une adaptation thérapeutique en cas de résistance ou d'intolérance, la majorité des patients atteignent une réponse moléculaire profonde.

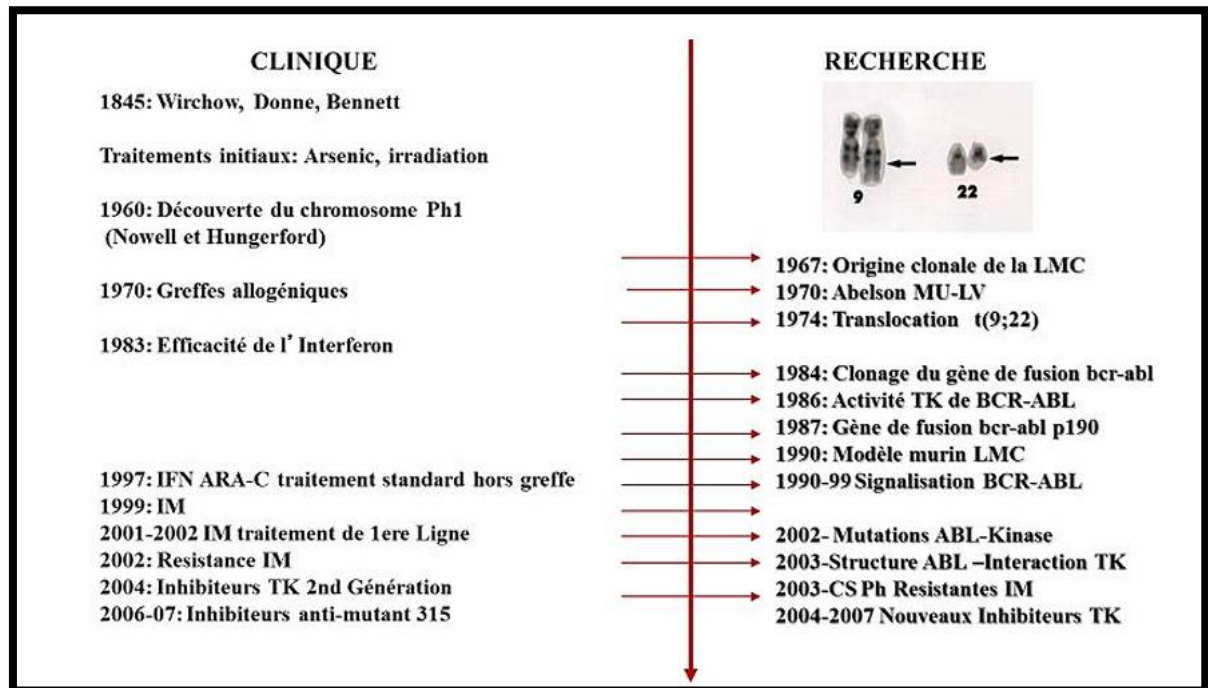


Figure 16 : Historique de la LMC (14).

2. 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 (15).

❖ Incidence /Prévalence

Aux États-Unis par exemple, le registre (SEER) pour « The Surveillance, Epidemiology, and End Results registry » collecte des données sur tous les cancers nouvellement diagnostiqués dans les hôpitaux américains (16).

L'incidence globale de la LMC est généralement estimée à 1 à 2 nouveaux cas pour 100 000 personnes par an dans le monde (17). 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.(18)

Comme l'incidence de la LMC augmente avec l'âge, certaines de ces variations sont dues à des différences significatives dans la répartition par âge des populations étudiées (par exemple, les pays occidentaux par rapport à plusieurs pays non occidentaux). Cependant, les chiffres sur l'incidence ajustée selon l'âge varient également considérablement (0,7–1,8/100 000) entre les différentes études (tableau XVII) (19).

Chez les enfants, la LMC est une maladie très rare dont l'incidence est de 0,6– 1,2 cas pour un million par an (20).

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une maladie rare qui est peu étudiée au Maroc, pour cette raison les informations sur son incidence et sa prévalence sont assez rares.

Au Maroc, le registre de la région du grand Casablanca (2008–2012) et le registre de Rabat (2009–2012) ont attribué une incidence standardisée par âge de la LMC de l'ordre de 1,5/100000 habitant.

Plus récemment, une étude rétrospective menée à l'Institut Pasteur de Casablanca, couvrant la période 1992–2023, a estimé une incidence brute de 0,6 / 100 000 habitants pour cette région, reflétant probablement des biais de sous-déclaration liés à la nature hospitalière des cas collectés.(21)

Les données fiables sur la prévalence exacte de la LMC sont encore rares. Dans une enquête épidémiologique dans le nord de la France, Corm et al. ont rapporté une prévalence pour les années 1998, 2003 et 2007, respectivement, de 5,8, 6,8 et 7,3 pour 100 000 habitants(22) . En raison de l'amélioration spectaculaire de la survie, à la suite de l'introduction de l'imatinib et d'autres inhibiteurs de la tyrosine kinase, ainsi que de l'augmentation de l'espérance de vie dans la population générale, on peut s'attendre à ce que la prévalence continue d'augmenter.

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique : expérience du service d'hématologie clinique hôpital militaire avicenne

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a classé la leucémie parmi les dix premiers cancers dont le taux d'incidence standardisé par âge est le plus élevé parmi trente-cinq autres cancers au Maroc (Figure 17).

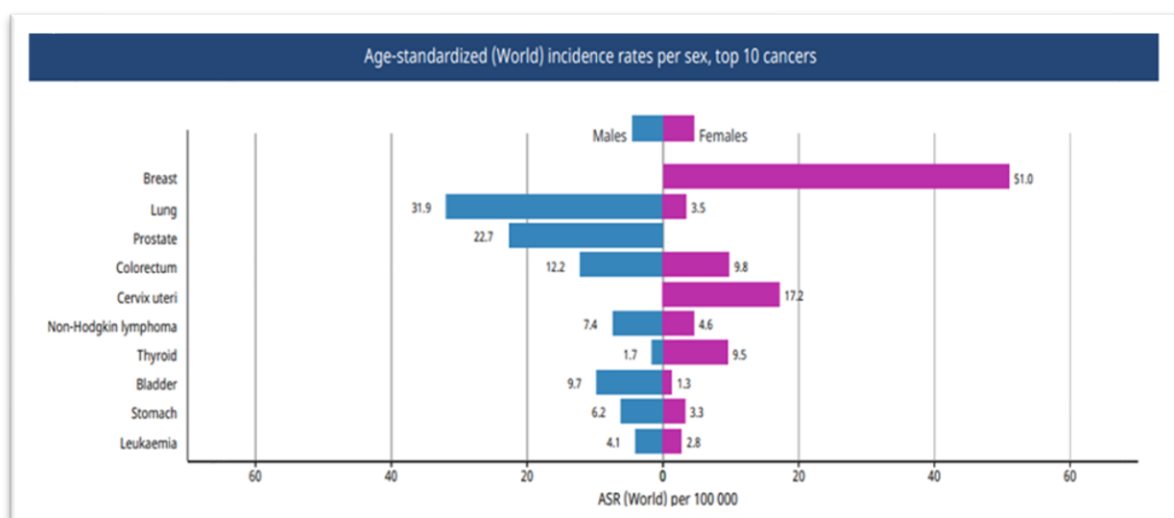


Figure 17 : Taux d'incidence des dix premiers cancers au Maroc standardisé par âge et par sexe selon GLOBOCAN 2018 (Registry 2020) (21).

Tableau XVII : Incidence de la LMC selon dix différents registres et/ou enquêtes de population(19)

Registre	Durée d'observation	Nombre de patients	Médiane d'âge	Incidence brute	Incidence standardisée par l'âge
USA(SEER)	1975–2009	13.869	66	–	1,75
USA(SEER)	2010–2017	–	–	–	1,9
NW France	1985–2006	906	56	–	0,8
Europe (Project RARECARE)	1995–2002	1047	–	1,2	–
Taiwan	1997–2007	2672	–	0,7	–
Maroc, Casablanca	2008–2012	326	67	1,6	1,5
Maroc, Casablanca	1992–2023	826	45	0,6	–
Maroc, Rabat	2009–2012	52	48	1,89	1,5
EUTOS	2008–2012	2887	59	0,99	0,96

❖ **Age**

La leucémie myéloïde chronique (LMC) touche principalement les personnes âgées de 30 à 60 ans, avec un pic de fréquence entre 50 et 60 ans. L'âge moyen au moment du diagnostic est estimé à 50 ans (15).

L'âge joue un rôle très important dans la gestion de la LMC et devrait être considéré dans la prise de décision sur le traitement.

Les patients plus âgés sont plus susceptibles de recevoir déjà un traitement pour d'autres maladies. Chez les patients plus jeunes, la planification familiale et les questions liées à la grossesse sont des considérations de traitement fondamentales. (23)

❖ **Sexe**

La leucémie myéloïde chronique (LMC) touche généralement plus les hommes que les femmes, selon les données de la littérature. Le sex-ratio est compris entre 1,4 et 2,2, ce qui signifie qu'il y a entre 1,4 et 2,2 hommes atteints pour une femme(4) .

3. Etiologies et facteurs de risque

L'étiologie de la leucémie myéloïde chronique (LMC) demeure en grande partie méconnue. L'anomalie génétique responsable de cette pathologie n'est pas d'origine héréditaire, mais résulte d'une altération acquise au cours de la vie.

À ce jour, les radiations ionisantes constituent le seul facteur de risque clairement établi, comme en témoigne l'augmentation de l'incidence de la LMC observée chez les survivants de l'explosion atomique d'Hiroshima (24). En France, la LMC figure aujourd'hui parmi les maladies professionnelles reconnues comme étant induites par l'exposition aux rayonnements ionisants. Par ailleurs, l'exposition au benzène, ainsi qu'aux substances en contenant, a été corrélée à une augmentation significative de la morbidité et de la mortalité liées à la LMC.

4. Physiopathologie

La leucémie myéloïde chronique (LMC) résulte d'une anomalie clonale affectant la cellule souche hématopoïétique, entraînant une production excessive de cellules polymorphonucléaires, notamment les neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles.

Les cellules souches anormales sont associées à une anomalie chromosomique connue sous le nom de chromosome de Philadelphie (Ph⁺).

Cette anomalie résulte d'une translocation réciproque t (9 ;22), impliquant le chromosome 9, porteur du gène ABL1, et le chromosome 22, qui contient le gène BCR (Breakpoint Cluster Region). Cette translocation conduit à la formation du gène de fusion BCR-ABL1, responsable de la production d'une oncoprotéine BCR-ABL1 dotée d'une activité tyrosine kinase anormalement élevée, suffisante à elle seule pour déclencher le développement de la LMC (voir Figure 18).

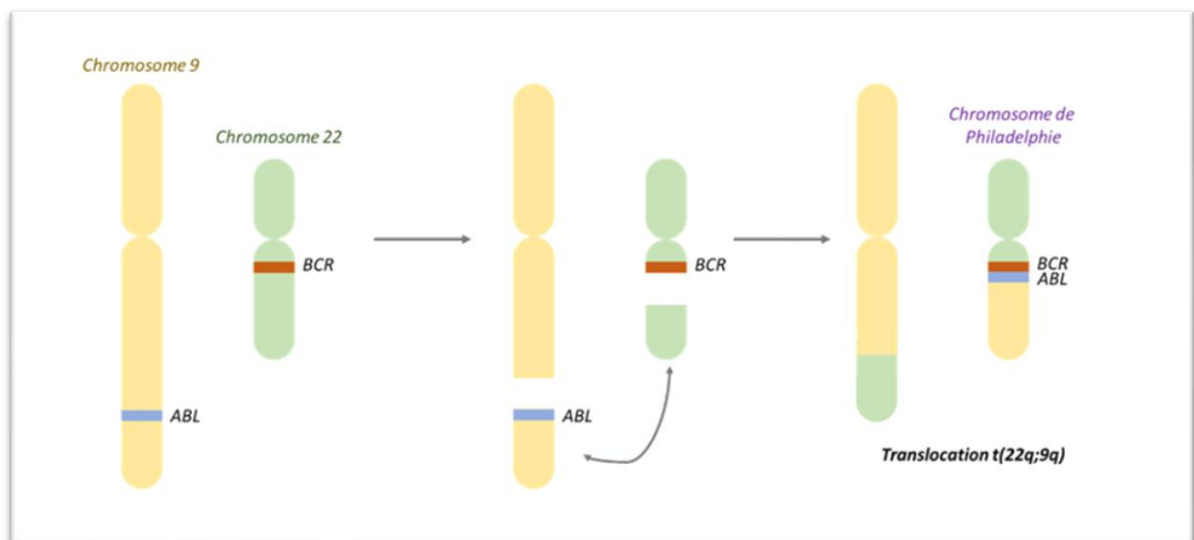


FIGURE 18 : Genèse du chromosome de Philadelphie (28)

4.1 Gènes impliqués

a. Gène ABL et sa protéine

L'oncogène d'Abelson (c-ABL) est situé sur le chromosome 9 en position 9q34. Son nom trouve son origine de son homologue viral, le gène Abelson (v-ABL), qui provoque des leucémies chez la souris. Il existe deux variantes possibles pour le premier exon, 1a et 1b, et les ARN messagers qui en résultent ont une longueur de 6 et 7 kb, respectivement. Deux variétés de protéines d'environ 145 kDa sont synthétisées en fonction du premier exon, 1a ou 1b. La protéine contenant l'exon 1b est « myristoylée » (c'est-à-dire modifiée par un groupement lipidique de type acide gras saturé sur un résidu glycine), ce qui entraîne sa localisation à la membrane plasmique.

L'absence de ce résidu glycine dans la forme 1a (majoritaire) entraîne une localisation principalement nucléaire.

La structure de la protéine cellulaire Abl est hautement conservée. Comme la plupart des protéines de signalisation intracellulaire, Abl possède des domaines d'homologie SH (Src Homology) similaires à ceux de la protéine Src.

Le domaine SH3 est un régulateur négatif du domaine SH2, qui à son tour est un régulateur positif du domaine SH1, qui soutient l'activité tyrosine kinase de la protéine Abl. Dans la partie C-terminale de la protéine, on trouve un signal de localisation nucléaire (NLS) et des domaines qui lui permettent de se lier aux filaments d'actine et à l'acide désoxyribonucléique (ADN) (Figure 19).

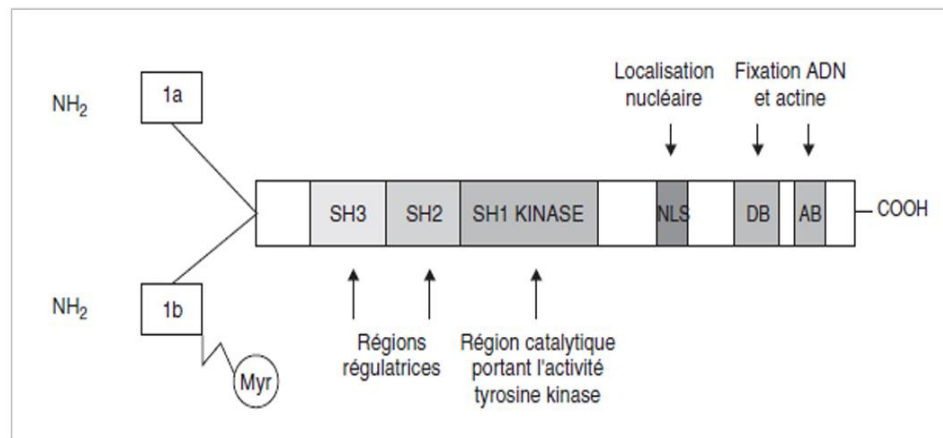


Figure 19 : Structure de la protéine Abl.(25)

La protéine Abl se distingue par une dualité structurale et fonctionnelle, caractérisée par la présence de domaines régulateurs lui conférant la capacité d'agir à la fois dans le noyau et dans le cytoplasme, ainsi que de transiter entre ces deux compartiments(26) . Sa fonction biologique est étroitement liée à sa localisation intracellulaire.

Au niveau nucléaire, Abl exerce une activité de régulation négative du cycle cellulaire. En revanche, lorsqu'elle est localisée dans le cytoplasme, elle participe activement à la croissance et à la prolifération cellulaires, en participant à la transduction du signal initié par certains récepteurs de facteurs de croissance.

b. Gène BCR et sa protéine

Le gène Breakpoint Cluster Region (BCR) est localisé sur le bras long du chromosome 22. Elle est largement présente dans l'ensemble des cellules, bien qu'elle soit majoritairement localisée dans le cytoplasme. La région N-terminale de la protéine BCR contient plusieurs domaines fonctionnels, dont le domaine 1B, essentiel à la dimérisation de la protéine de fusion BCR-ABL.

Cette dimérisation constitue une étape clé dans l'activation de l'activité tyrosine kinase de la portion ABL de la protéine hybride.

Le domaine 2B, situé à proximité, comprend deux sites de liaison aux domaines SH2. La région centrale de BCR présente une homologie avec les protéines Dbl, et agit comme un facteur d'échange nucléotidique GTP (guanosine triphosphate) / GDP (guanosine diphosphate).

Enfin, l'extrémité C-terminale de la protéine BCR présente une homologie structurale avec les protéines GAP (GTPase Activating Proteins), impliquées notamment dans la régulation de l'activité bactéricide des polynucléaires neutrophiles (PNN). Il est à noter que cette région C-terminale est absente dans la protéine de fusion (26).

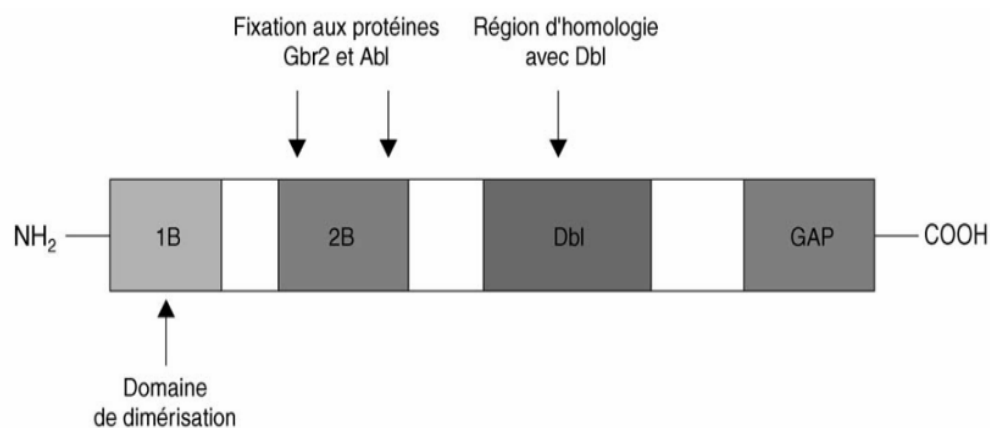


Figure 20 : Représentation schématique de la protéine BCR. La région 1B correspond aux 63 premiers acides aminés de Bcr et elle est nécessaire à la dimérisation de la protéine (23)

Le gène BCR est constitué de 25 exons, dont deux exons alternatifs. Trois régions majeures de cassure ont été identifiées au sein de ce gène :

- **La région M-BCR** (Major breakpoint cluster region), la plus fréquemment observée chez les patients atteints de la LMC.
- **La région m-BCR** (minor breakpoint cluster region), retrouvée principalement dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) associées au chromosome de Philadelphie.

- La région u-BCR (micro breakpoint cluster region), plus rarement impliquée, notamment dans certaines formes atypiques de LMC caractérisées par une prédominance de polynucléaires neutrophiles.



Figure 21 : Gène BCR et les différents points de cassure. Chez la plupart des patients, ils sont localisés en M-BCR. (25)

c. Réarrangement BCR-ABL

La protéine issue du gène de fusion BCR-ABL, appelée également protéine BCR-ABL, possède une activité tyrosine kinase anormalement élevée et dérégulée, ce qui est à l'origine de la transformation leucémique. Il est intéressant de noter que la portion ABL de la protéine reste généralement constante, tandis que la portion BCR varie, suggérant ainsi que ABL joue un rôle central dans le processus de transformation, alors que BCR pourrait influencer les différents phénotypes observés de la maladie.

La présence constante de la protéine BCR-ABL dans les cellules leucémiques chez la quasi-totalité des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) confirme son rôle clé dans la pathogenèse. En raison de cette implication, BCR-ABL constitue une cible thérapeutique majeure, et l'efficacité remarquable des traitements dirigés contre cette protéine a révolutionné la prise en charge et amélioré considérablement le pronostic de la LMC.

Le gène ABL code une protéine à activité tyrosine kinase. Lorsqu'il fusionne avec le gène BCR, la localisation de la protéine change, passant du noyau au cytoplasme, et son activité

devient constitutivement active. Cette protéine interagit avec plusieurs voies de signalisation intracellulaires, entraînant une phosphorylation excessive de divers substrats, impliqués dans des fonctions cellulaires cruciales telles que la prolifération, l'apoptose, la différenciation et l'adhésion cellulaire. (27)

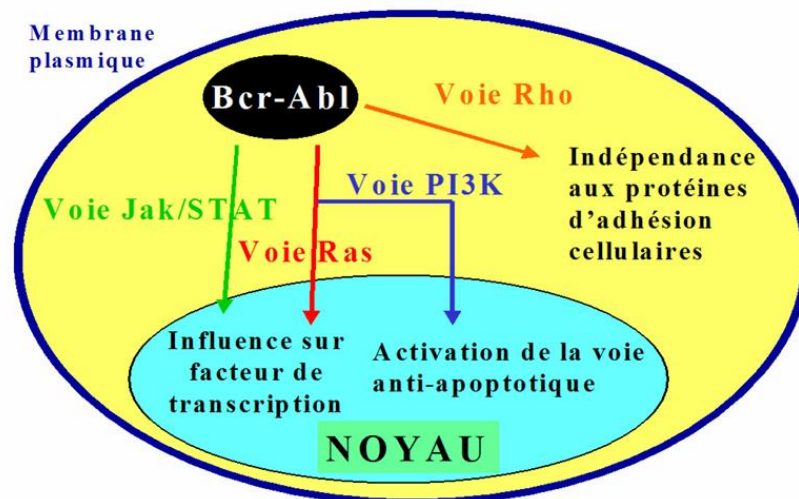


Figure 22 : Principales voies de signalisation activées par BCR-ABL (28)

En résumé :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne résultant d'une anomalie génétique spécifique : une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22, aboutissant à la formation du chromosome de Philadelphie (Ph). Cette altération cytogénétique engendre le gène de fusion BCR-ABL, à l'origine de la production d'une protéine chimérique BCR-ABL possédant une activité tyrosine kinase constitutivement active. Localisée anormalement dans le cytoplasme, cette kinase perturbe les voies de signalisation intracellulaire en induisant une phosphorylation excessive de divers substrats. Ce dérèglement entraîne une prolifération incontrôlée des cellules myéloïdes dans la moelle osseuse et altère les mécanismes normaux de prolifération, d'apoptose, de différenciation et d'adhésion cellulaire. Ainsi, la physiopathologie de la LMC repose principalement sur l'activation

persistante de la kinase BCR-ABL, laquelle joue un rôle central dans la dérégulation des fonctions cellulaires et dans la progression de la maladie.

II. Démarche diagnostique

1. Présentation clinique

❖ Circonstances de découverte et tableau clinique

La leucémie myéloïde chronique (LMC) s'installe généralement de manière insidieuse et demeure longtemps asymptomatique, ce qui explique qu'elle soit souvent découverte fortuitement, dans environ 50 % des cas, à l'occasion d'un hémogramme révélant une hyperleucocytose lors d'un bilan de routine.

Toutefois, certains patients peuvent consulter en raison de signes non spécifiques tels qu'une fatigue persistante, une perte de poids, des sueurs nocturnes ou une sensation de pesanteur dans l'hypochondre gauche, cette dernière étant liée à une splénomégalie retrouvée dans 40 à 50 % des cas.

Plus rarement, la maladie peut se manifester par des complications inaugurales atypiques, telles qu'un priapisme, une crise de goutte ou un infarctus splénique. Les manifestations cliniques et biologiques de la LMC varient selon les trois phases évolutives de la maladie. Aujourd'hui, grâce à une meilleure accessibilité aux bilans biologiques, la majorité des patients (90 à 95 %) sont diagnostiqués au stade chronique (29)

2. Diagnostic biologique

2.1 Anomalies hématologiques orientant le diagnostic

a. Hémogramme

➤ Numération de la formule sanguine

L'hémogramme révèle généralement des anomalies hématologiques évocatrices de la LMC :

- Hyperleucocytose, souvent comprise entre 50 et 100 G/L, caractérisée par une prédominance de polynucléaires neutrophiles (PNN (30 à 40 %)) parfois associée à une basophilie (3 à 10 %) et /ou à une éosinophilie.
- 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 (30).

➤ **Frottis sanguin**

La myélémie correspond à la présence, dans le sang périphérique, de cellules normalement localisées uniquement dans la moelle osseuse. Elle est caractérisée par la circulation de myélocytes, de métamyélocytes, ainsi que, plus rarement, de promyélocytes et de myéloblastes, souvent accompagnée d'une éosinophilie. (31)

La myélémie est dite harmonieuse (figure 9), c'est-à-dire que l'on trouve tous les stades de différenciation des cellules (sans hiatus de différenciation). Au début le nombre de blastes est inférieur à 5 %. (31)

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.

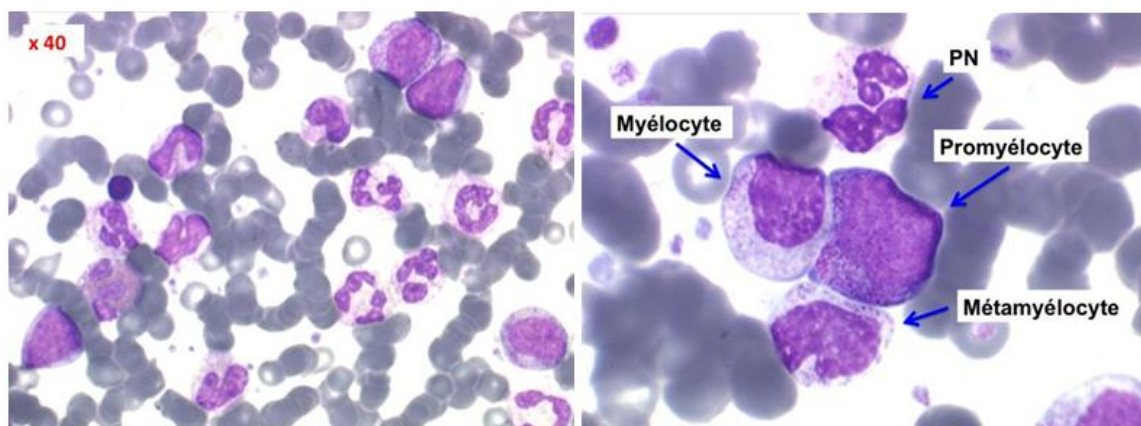


Figure 25 : Myélémie (31)

b. Myélogramme

Cet examen met en évidence une moelle osseuse riche, avec une hyperplasie de la lignée granuleuse et une blastose médullaire (inférieure à 10 % dans la phase chronique de la maladie). Comme dans le sang périphérique, on peut également observer une basophilie et une éosinophilie. Les mégacaryocytes sont fréquemment augmentés en nombre, mais présentent une taille réduite.

Le myélogramme permet ainsi de confirmer le stade évolutif de la maladie et de réaliser le caryotype initial. (31)

c. Biopsie ostéo-médullaire (BOM)

Elle n'est pas nécessaire au diagnostic de LMC, mais elle affirme le diagnostic de « syndrome myéloprolifératif », caractérisé par une augmentation du volume du tissu hématopoïétique et de la lignée myéloïde en particulier, comblant la totalité des espaces médullaires, avec disparition des cellules graisseuses (adipeuses). Comme pour le myélogramme, on observe, une hyperplasie des lignées granuleuses (polynucléaires) et mégacaryocytaire (plaquettes) associée à une diminution de la lignée à l'origine des globules rouges (érythroblastique).

Une discrète fibrose de la réticuline peut être observée, mais rarement au moment du diagnostic. L'apparition d'une fibrose fait partie des signes d'accélération de la maladie. (31)

2.2 Confirmation du diagnostic

a. Diagnostic cytogénétique

➤ Le caryotype

La réalisation du caryotype hématologique sur sang médullaire est indispensable au diagnostic de toute leucémie myéloïde chronique pour rechercher la présence du chromosome Philadelphie (Ph), En cas d'échec ou de contre-indication du prélèvement médullaire, un caryotype sanguin peut être réalisé si une myélémie est présente. Après une culture à court

terme, l'étude cytogénétique révèle une translocation t (9 ;22) (q34.1;q11.2) classique, réciproque et équilibrée, à l'origine du gène de fusion BCR::ABL1 situé sur le chromosome dérivé du 22 (der22), est retrouvée dans 95 % des cas. Dans les 5 % restant, le gène de fusion BCR::ABL1 est le résultat soit d'un événement plus complexe impliquant plusieurs chromosomes partenaires, soit d'une insertion non détectable au caryotype dite « Ph masqué ou cryptique » (33)

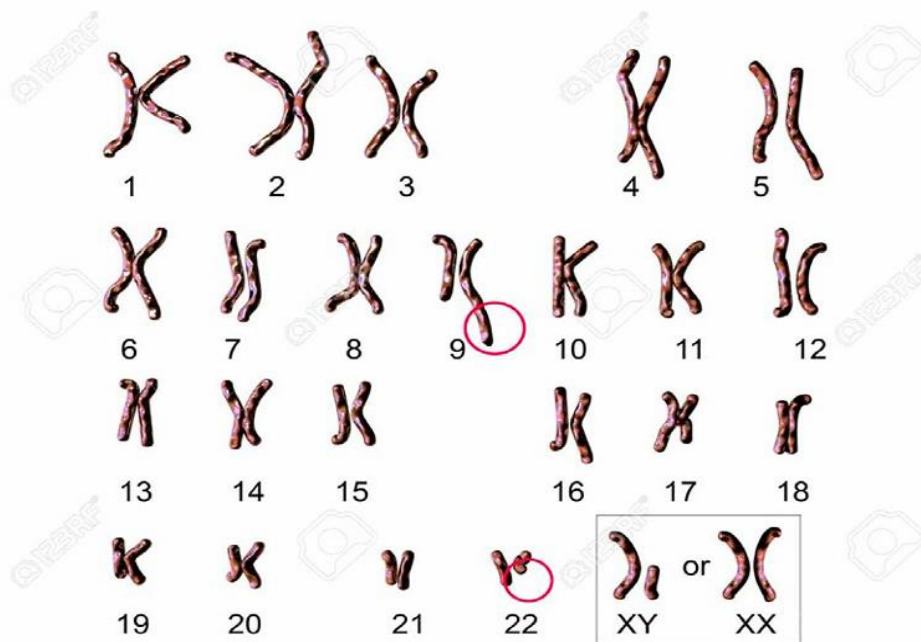


Figure 26 : Caryotype médullaire montrant le chromosome Philadelphie, correspondant à un chromosome 22 raccourci et un chromosome 9 allongé.(adapté de (32))

➤ **Hybridation in situ fluorescente (FISH)**

Si le chromosome de Philadelphie n'est pas détecté par la cytogénétique, une analyse en FISH est réalisée. (33) Elle est plus rapide et plus sensible que le caryotype mais ne permet pas la mise en évidence d'anomalies cytogénétiques additionnelles.

Cette technique repose sur l'hybridation, au niveau d'une coupe tissulaire, d'une séquence spécifique d'acide nucléique (ADN ou ARN) avec une séquence complémentaire

marquée par fluorescence. Ainsi l'utilisation de sondes marquées par fluorescence spécifiques des gènes BCR et ABL sont utilisées pour la mise en évidence du gène de fusion BCR-ABL (Figure 27). (34)

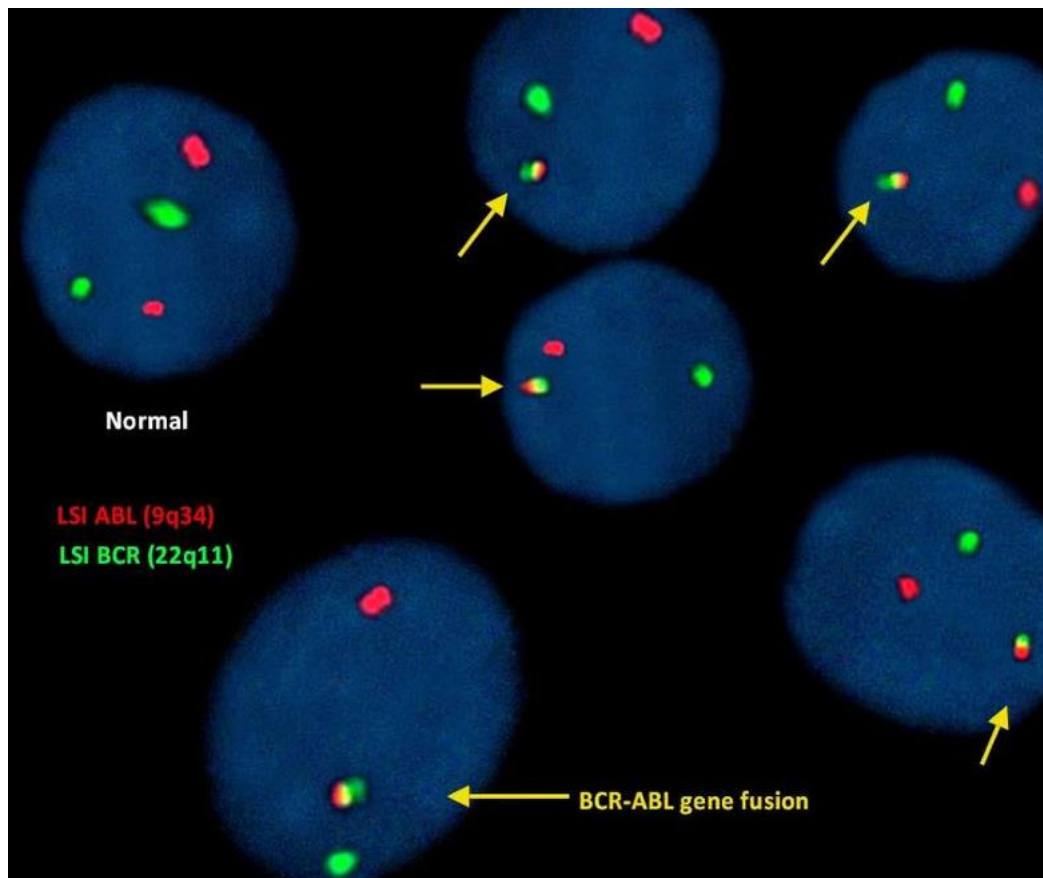


Figure 27 : Fluorescence in situ hybridation (FISH) pour la détection de (9; 22)(q34; q11).
(34)

b. Diagnostic moléculaire

➤ **RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction)**

La recherche des transcrits BCR-ABL par les techniques de biologie moléculaire fait appel à une polymérisation en chaîne d'ARN par RT-PCR. Il s'agit de la méthode de choix pour la détection des différents réarrangements BCR-ABL (35). Le typage du transcrit est indispensable au suivi ultérieur de la réponse moléculaire sous traitement.

La sensibilité de la RT-PCR est considérable, elle varie entre 1/104 et 1/106 cellules selon la méthodologie utilisée (conditions de PCR, nombre de cycles, séquence des amorces, PCR nichée) (35).

L'amplification directe de l'ADN est impossible du fait de la grande dispersion des points de cassure sur l'ADN génomique. Une amplification de l'ARN est nécessaire après l'avoir transformé en ADN complémentaire au moyen d'une enzyme d'origine rétrovirale grâce à une transcriptase inverse. Peut ensuite être effectuée une réaction d'amplification enzymatique qui utilise deux amorces, l'une complémentaire de la séquence BCR, l'autre complémentaire de la séquence c-ABL.

➤ **RQ-PCR (Real-Time Quantitative PCR)**

Examen quantitatif qui identifie et quantifie le transcrit 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 (36).

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 (37), 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). Il constitue l'outil actuel de suivi du signal moléculaire BCR-ABL en routine.

➤ **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 séquencé, base par base, en synthétisant un brin complémentaire (38). 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 (39). 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. (Figure 28) (39)

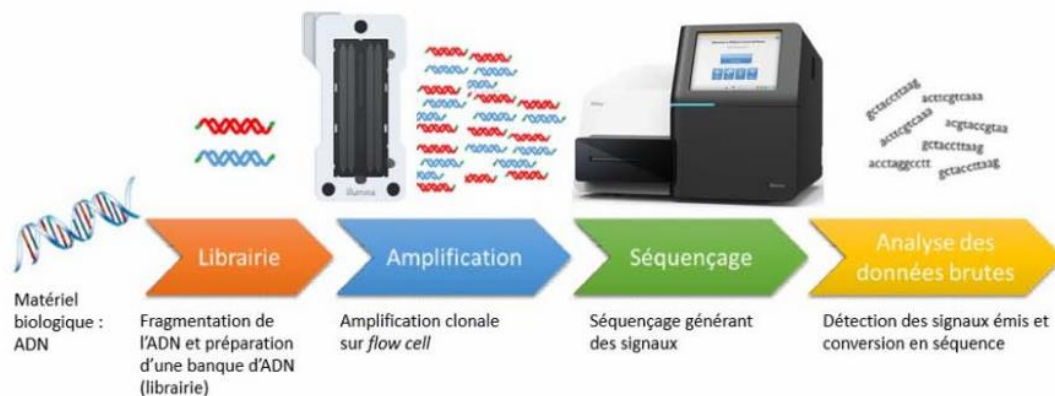


Figure 28 : Représentation simplifiée du séquençage de nouvelle génération (NGS). (39)

2.3 Autres examens

➤ Anomalies de l'Hémostase

Une thrombopathie, caractérisée par des anomalies de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaires et l'allongement du temps de saignement. Une diminution du facteur V, voire du facteur VIII, peut également être observée.

➤ Taux des phosphatases alcalines (PAL) leucocytaires

Dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, son taux est généralement effondré. Toutefois, cette diminution n'est pas constante, car une élévation peut être observée dans certaines situations physiologiques ou pathologiques, telles que la grossesse, les infections ou les crises de goutte.

➤ Anomalies biochimiques

L'uricémie est généralement augmentée ainsi que le taux d'acide urique dans les urines, ceci peut être à l'origine d'éventuelles complications, qu'il convient de prévenir par les mesures d'hydratation alcaline.

Le taux sanguin de vitamine B12 qui est souvent augmenté ainsi que le taux des LDH, souvent très élevé, de même que la transcobalamine I et le lysozyme.

L'hypercellularité entraîne de fausses hypoglycémies et hyperkaliémies liées à l'hyperleucocytose massive et à la thrombocytose.

3. Phases de la maladie

L'histoire naturelle de la LMC comprend trois phases évolutives :

Une première phase dite « chronique », paucisymptomatique, suivie d'une deuxième phase dite « accélérée », caractérisée par une accélération de la maladie, et enfin une troisième phase, dite « blastique » prenant la forme d'une leucémie aiguë secondaire, résistante ou réfractaire au traitement, conduisant au décès du patient.

On passe donc progressivement d'une hyperproduction chronique de divers éléments matures à une prolifération rapide de cellules immatures (arrêt de la différenciation et développement fulgurant d'un ou plusieurs sous-clones).

Cette évolution s'explique en partie par la physiopathologie de la maladie décrite précédemment. La phase chronique peut parfois passer inaperçue et les patients se présentent directement en phase accélérée ou blastique (25).

Le diagnostic de la maladie s'effectue dans la majorité des cas au moment de la phase chronique. En l'absence de traitement, la LMC est mortelle, avec une évolution en 3 à 5 ans. Dans de rares cas, la maladie sera diagnostiquée en phase accélérée voire blastique, où les manifestations cliniques et biologiques de la pathologie seront plus marquées et dont le délai de prise en charge devra être plus rapide.

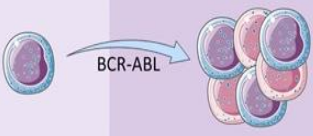
	Chronic Phase	Accelerated Phase	Blast Crisis
Median duration without treatment	5 – 6 years	6 – 9 months	3 – 6 months
	 Expansion of myeloid compartment	 New cytogenetic abnormalities	 Increased genomic instability
Blasts	10 – 15%	>15% <30%	>30%
Symptoms	Asymptomatic	Increased tiredness Weight loss Enlarged spleen	Increased blast cells in bone marrow & blood Extramedullary disease

Figure 23 : Progression de la LMC(25)

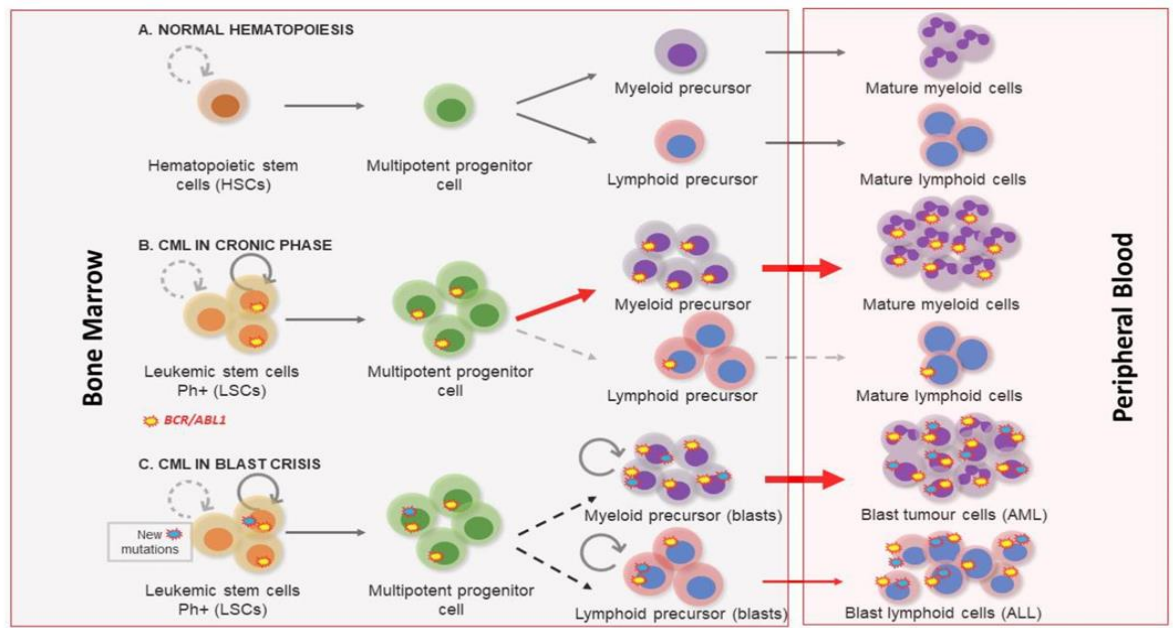


Figure 24 : Phases de la LMC (25).

➤ **La phase chronique**

Cette phase initiale est progressive et dure en moyenne 4 à 5 ans. Les manifestations cliniques sont souvent discrètes, et un grand nombre de patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic, lequel est fréquemment suspecté à partir d'un hémogramme systématique (dans environ 40 % des cas).

Cependant, trois grands types de syndromes cliniques peuvent être observés :

- Une altération de l'état général, liée à un hypermétabolisme, associant asthénie, amaigrissement et plus rarement fièvre et sueurs.
- Un syndrome tumoral, dominé par la splénomégalie (présente chez environ 50 % des patients), parfois responsable de troubles digestifs.
- Des signes de leucostase, notamment un priapisme (40), des crises de goutte, des thromboses veineuses, des infarctus spléniques ou des ruptures spontanées de la rate (41). Ce sont des complications rares qui peuvent être inaugurale de la maladie.

➤ **La phase accélérée**

La plupart des patients évoluent en phase accélérée avant la phase blastique. Dans la phase accélérée, les patients peuvent présenter une aggravation de l'anémie, une splénomégalie et une augmentation du nombre de globules blancs. Le nombre de blastes dans le sang et la moelle osseuse commence généralement à augmenter (10 à 19 % des blastes dans le sang ou la moelle osseuse).

Dans cette phase, il y a généralement une accumulation d'aberrations chromosomiques, en plus du chromosome Ph. Le traitement médicamenteux devient généralement moins efficace à ce stade.

➤ **La phase blastique**

La phase blastique représente le stade terminal de l'évolution de la leucémie myéloïde chronique (LMC), caractérisée par une progression rapide et un pronostic sombre avec une survie courte.

Cliniquement, elle se manifeste sous la forme d'une leucémie aiguë, marquée par une prolifération massive de blastes dans la moelle osseuse et le sang périphérique. Cette expansion s'accompagne d'une perte de la capacité de différenciation des cellules hématopoïétiques, entraînant une cytopénie profonde : anémie, thrombopénie et neutropénie.

En conséquence, les patients présentent un risque accru de complications graves, notamment des épisodes infectieux et hémorragiques.

Elle survient avec un délai médian de 4 ans et elle est définie par la présence de plus de 20% de blastes dans la moelle osseuse ou de plus de 30% de blastes et de promyélocytes dans le sang ou la moelle. Elle s'accompagne généralement d'une augmentation des signes cliniques d'accélération (détérioration de l'état général, splénomégalie, anémie, thrombocytopénie, fibrose médullaire) et parfois d'une symptomatologie propre : fièvre, hépatomégalie, adénopathie et douleurs osseuses.

Comme toute leucémie aiguë (25), elle peut s'accompagner d'un syndrome tumoral et de signes d'insuffisance médullaire. Des localisations blastiques extra médullaires peuvent également être observées (25).

Le tableau XVIII définit les différentes phases de la maladie selon les recommandations des sociétés internationales : ELN 2013, OMS 2016, ICC 2022 et OMS 2022

Tableau XVIII : Définitions de la phase de la maladie : ELN 2013, OMS 2016, ICC 2022, OMS 2022.(42)

	Phase chronique (PC)	Phase accélérée (PA)	Phase d'explosion (BP)
OMS 2016	Blastes (PB et BM) < 10%	Blastes (PB ou BM) 10–19% Basophiles PB ≥20% Plaquettes < 100 ou > 1000 × 10 ⁹ / L sans lien avec le traitement ou ne répondant pas à celui-ci Splénomégalie réfractaire au traitement Augmentation du nombre de globules blancs ne répondant pas au traitement ACA au moment du diagnostic, incluant des réarrangements 3q26.2, +8, i(17q), +19, +Ph, caryotype complexe ACA émergente sur le traitement	Blastes (PB ou BM) ≥ 20 % Prolifération blastique extramédullaire
CCI 2022	Blastes (PB et BM) < 10%	Blastes (PB ou BM) 10–19% Basophiles PB ≥20% ACA au moment du diagnostic ou apparaissant sous traitement, notamment les réarrangements 3q26.2, +8, i(17q), +19, +Ph, caryotype complexe	Blastes (PB ou BM) ≥ 20 % Sarcome myéloïde La présence de plus de 5 % de lymphoblastes suggère un BP lymphoïde
OMS 2022 (43)	Blasts (PB et BM) < 20% Indicateurs de risque élevé Au moment du diagnostic Score ELTS élevé Blastes (PB et BM) 10–19% Basophiles PB ≥20% ACA : réarrangements 3q26.2, –7, i(17q) et caryotype complexe Amas de petits mégacaryocytes avec fibrose Indicateurs de risque élevé En traitement Pas de CHR sur le TKI de première ligne Résistance aux inhibiteurs de 2GTKI (sauf si elle est due à une mutation <i>BCR::ABL1</i>) Développement de l'ACA Mutations composées dans <i>BCR::ABL1</i>	N'existe plus	Blastes (PB ou BM) ≥ 20 % Prolifération blastique extramédullaire Lymphoblastes authentiques dans le sang périphérique ou la moelle osseuse (même si <10%)
ELN	Blastes (PB et BM) < 15%	Blastes (PB ou BM) 15–29% Basophiles PB ≥20% Plaquettes < 100 × 10 ⁹ / L sans lien avec le traitement Voie majeure de l'ACA émergeant sur le traitement	Blastes (PB ou BM) ≥ 30 % Prolifération blastique extramédullaire

4. Diagnostic différentiel

4.1 Lors de la phase chronique

Avant que la translocation t(9:22) ne soit détectée par une analyse cytogénétique (caryotype) ou que le transcrit de fusion Bcr-Abl ne soit détecté par biologie moléculaire, les diagnostics différentiels sont ceux d'une hyperleucocytose associée à une myélémie.

a. Myélémies réactionnelles

Elles sont secondaires à une infection, souvent sévère, à une corticothérapie ou à des métastases médullaires. Elles sont caractérisées par l'absence de blastes circulants et le faible nombre de promyélocytes. En outre, un chromosome Philadelphie n'est jamais observé

b. Splénomégalie myéloïde ou myélofibrose primitive

C'est une hémopathie maligne clonale caractérisée par une prolifération médullaire prédominante des lignées mégacaryocytaires et granulocytaires. Elle se développe plus couramment chez les sujets âgés de plus de 60 ans. Evoquée devant la splénomégalie qui est importante et la leucocytose qui est modérément augmentée ($10\ 30\ G/L$), elle se distingue de la LMC par l'existence d'une érythromyéémie très caractéristique (10–15%) associée à une dystrophie érythrocytaire avec poïkilocytose et d'une fibrose collagène et /ou réticulinique très caractéristique rendant difficile la réalisation du myélogramme. Son diagnostic est posé devant l'absence de chromosome Philadelphie et la présence de la mutation JAK2 (50% des cas) et celle du gène MPL (moins de 10% des cas) (44).

c. Polyglobulie de Vaquez

C'est une hémopathie maligne monoclonale caractérisée par une prolifération médullaire prédominante de la lignée érythroblastique. Elle est évoquée devant la présence d'une splénomégalie. L'hématocrite est le critère le plus évocateur de la maladie. Le diagnostic de polyglobulie est certain lorsque son taux est supérieur à 60% pour un homme et à 56% pour une femme et un taux d'hémoglobine supérieur à 18,5 grammes par décilitre (g/dl) chez l'homme et 16,5 g/dl chez la femme, 17 g/dl avec 2 g/dl de plus après une supplémentation.

La vitesse de sédimentation globulaire est basse. La présence de la mutation JAK2 dans 95% des cas et l'absence de chromosome Philadelphie (45).

d. Thrombocyémie essentielle

Elle survient le plus souvent aux alentours de la soixantaine. Les signes sont un amaigrissement, des sueurs nocturnes, un syndrome anémique clinique, une splénomégalie, une hépatomégalie, des thromboses et/ou des hémorragies (épistaxis ; gingivorragies, hémorragies digestives). La découverte peut être fortuite à l'hémogramme car 20% des patients sont asymptomatiques.

L'hémogramme montre une thrombocytose majeure pouvant dépasser 1000 G/L. Les analyses cytogénétiques montrent un chromosome absent et la présence des mutations Janus Kinases (JAK2) (50%), Myéloproliférative Leukemia (MPL) (5%) et Calreticuline (CALR) (25%) (44).

e. Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)

C'est probablement l'un des diagnostics différentiels les plus difficiles : il s'agit d'une entité frontière entre le syndrome myéloprolifératif et le syndrome myélodysplasique. Il existe une hyperleucocytose avec myélémie dont l'élément caractéristique est une monocytose (> 1000/mm³). Des signes cytologiques de myélodysplasie sont également présents. Le diagnostic de LMC peut être exclu par l'absence de chromosome Philadelphie et surtout par l'absence de transcrit de fusion BCR-ABL en biologie moléculaire. (25)

4.2 Lors de la phase aiguë

Le problème diagnostique est celui de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) avec chromosome Philadelphie. La LAL à chromosome Ph est le diagnostic différentiel possible de la LMC à transformation aiguë de phénotype lymphoïde. Si la présence d'une splénomégalie et d'une myélémie associé à une basophilie oriente vers un diagnostic de LMC acutisée, seul le caryotype réalisé au cours de la rémission après chimiothérapie d'induction permettra de trancher, montrant dans le cas de la LMC acutisée la persistance du chromosome Ph dans toutes les métaphases analysées (25)

5. COMPLICATION

On distingue deux grands types de complications :

5.1 COMPLICATIONS EVOLUTIVES

Le terme évolutif inéluctable de la LMC est la transformation aigue ou blastique, précédée le plus souvent d'une phase dite d'accélération.

5.2 COMPLICATIONS NON EVOLUTIVES

a. Complications métaboliques

➤ Le syndrome de lyse

Le syndrome de lyse tumorale (SLT) correspond à l'ensemble des troubles métaboliques résultant d'une destruction massive et rapide des cellules tumorales, le plus souvent induite par la chimiothérapie. C'est une urgence diagnostique et thérapeutique, mais reste plus rare dans la LMC, notamment après la généralisation des ITKs.

Le catabolisme intensif des acides nucléiques entraîne une hyperuricémie et une hyperuraturie.

L'acide urique urinaire en milieu acide précipite au niveau des tubules distaux et des tubules collecteurs avec un risque d'insuffisance rénale aiguë anurique. Par ailleurs, la libération massive de phosphore intracellulaire excède la capacité d'excrétion rénale, induisant une hyperphosphorémie.

La libération de potassium peut être responsable d'hyperkaliémie.

b. COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES

➤ Les thromboses

Elles seraient liées à l'hyperplaquettose et ou à la thrombopathie. L'hyperleucocytose est aussi responsable d'une hyperviscosité entraînant les thromboses. Elle réalise divers tableaux qu'il faut savoir rechercher cliniquement et confirmer par des examens paracliniques tels que l'échodoppler, le scanner... Ils réalisent plusieurs tableaux cliniques : thrombophlébite, priapisme, syndrome BUDD–CHIARI...

➤ **Les hémorragies**

- Une thrombopathie par trouble de la répartition des glycoprotéines plaquettaires et de sécrétion du thromboxane A2.
- Des troubles de l'hémostase primaire avec des déficits acquis en facteurs Willebrand. L'existence d'inhibiteur spécifique a été notée.
- Des troubles de la coagulation par déficit isolé en facteur du fait de la présence d'inhibiteur (anticorps anti-facteur VIII).

c. COMPLICATIONS RHEOLOGIQUES

➤ **La leucostase**

Elle s'observe principalement dans les formes très hyperleucocytaires de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase myélocytaire. Elle peut également survenir au cours de la transformation blastique, en présence d'une hyperleucocytose majeure. Sur le plan clinique, elle réalise deux tableaux assez fréquents : le poumon hyperleucocytaire, un tableau neurologique avec trouble de la conscience

➤ **Les infarctus et les ruptures de rate**

La rupture de rate est rare et se traduit par un abdomen aigu chirurgical type hémopéritoine. L'indication chirurgicale ne se discute pas. Les infarctus se manifestent par des douleurs aiguës ou subaiguës de l'hypochondre gauche (45).

6. Evaluation pronostique au moment du diagnostic

Des études populationnelles menées en Suède et aux Pays-Bas ont montré que l'espérance de vie des patients nouvellement diagnostiqués avec une leucémie myéloïde chronique (LMC) tend à se rapprocher de celle de la population générale (46), (47). Toutefois, une analyse plus récente du registre suédois de la LMC a mis en évidence une diminution, certes modeste mais statistiquement significative, de l'espérance de vie ainsi que de l'espérance de vie ajustée sur la qualité dans l'ensemble des groupes d'âge (48). L'identification précoce des patients à risque élevé de progression, une surveillance rigoureuse

de la réponse thérapeutique et une gestion optimale des effets indésirables demeurent essentielles pour améliorer le pronostic et la qualité de vie des patients atteints de LMC.

6.1 Les scores pronostiques

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 :

a. Score de Sokal

En 1984, dans le cadre d'une étude portant sur 813 patients en phase chronique recevant des différents traitements (hydroxyurée ou busulfan) (49). 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 (50).

- 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 XIX : Score pronostic de Sokal (51)

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

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

Figure 29 : Calcul indice de Sokal

- Âge : âge en années
- Rate : taille de la splénomégalie en cm du rebord costal
- Plaquettes : taux de plaquettes en $N 10^9/l$
- Blastés : pourcentage de blastés circulants (51)

Pour les patients de moins de 45 ans, le score de Sokal a été légèrement modifié par la suite.

Score de Sokal modifié

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

Figure 30 : Calcul indice de Sokal modifié

- Rate : taille de la splénomégalie en cm du rebord costal ;
- Blastés : pourcentage de blastés circulants
- Plaquettes : taux de plaquettes en $N 10^9/l$
- Hématocrite : hématocrite en%
- Sexe : 1 pour le sexe masculin et 2 pour le sexe féminin

b. Score de Hasford

En 1998, Hasford et al, ont proposé un nouvel indice (Indice de Hasford ou Euroscore) en démontrant après une étude réalisée sur une cohorte de patients, que l'indice de Sokal n'était pas suffisamment adapté au traitement par l'INF. Cet indice est basé sur les facteurs

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique : expérience du service d'hématologie clinique hôpital militaire avicenne

suivants l'âge, la taille de la rate, le pourcentage de blastes circulants, l'éosinophilie, la basophilie et le taux de plaquettes. Trois groupes sont ainsi formés avec une médiane de survie significativement différente (52).

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

- Age : âge en années
- Rate : taille en cm sous le rebord costal
- Blastes : pourcentage de blastes circulants
- Éosinophiles : pourcentage d'éosinophiles circulants
- Basophiles : 0 si basophilie < 3 % et 1 dans les autres cas
- Plaquettes : 0 si taux de plaquettes < 1 500 10⁹ /l et 1 dans les autres cas (52)

c. Score Gratwohl

Le score de Gratwohl, proposé par Gratwohl et al. En 1998, a été élaboré à partir d'une étude portant sur 3 142 patients ayant bénéficié d'une allogreffe de moelle osseuse, afin d'estimer le taux de survie à cinq ans après transplantation. Ce score, couramment utilisé lorsque la réalisation d'une greffe allogénique est envisagée et qu'un donneur compatible est disponible, intègre plusieurs paramètres pronostiques, notamment le type de donneur de cellules souches, le stade évolutif de la leucémie myéloïde chronique (LMC), l'âge du patient, le sexe du donneur et du receveur, ainsi que l'intervalle entre le diagnostic et la greffe (53)

Tableau XX :Score de Gratwohl(54).

Score	0	1	2
Age	< 20 ans	20 à 40 ans	> 40 ans
Stade	Phase chronique	Phase d'accélération	Crise blastique
Délai diagnostic/greffe	< 1 an	> 1 an	/
Sexe du receveur	Autre	Femme ou homme	/
Type de donneur	Géno-identique	Non apparent	/

d. SCORE EUTOS

Ce score, élaboré à l'ère des thérapies ciblées par les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) et appliqué à une population adulte, a été publié en 2011. Il repose uniquement sur deux paramètres : la taille splénique et le pourcentage de basophiles circulants. Il permet d'estimer la probabilité pour un patient de ne pas atteindre une réponse cytogénétique complète (RCyC) après 18 mois de traitement. Un score EUTOS supérieur à 87 définit un haut risque pour le patient (55).

Tableau XXI : Indices pronostic de la LMC

Etude Risque	Formule de calcul	
Sokal(69)	$0.0116 \times (\text{âge} - 43.4) + 0.0345 \times (\text{débord splénique en cm} - 7.51) + 0.188 \times [(\text{plaquettes} / 700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{blastés} - 2.10)$	- Faible < 0.8 - Intermédiaire : 0.8-1.2 - Elevé > 1.2
Hasford (Euroscore)(72)	0.666 quand âge > 50 ans + (0.042 x débord splénique en cm) + 1.0956 quand plaquettes sont > 1500 x 10 ⁹ /l + (0.0584 x blastés) + 0.20399 quand basophilie est > 3% + (0.0413 x éosinophilie) x 100	- Faible ≤ 780 - Intermédiaire : 780-1480 - Elevé > 1480
Hasford (EUTOS) (73)	Rate x 4 Basophilie x 7	- Faible ≤ 87 - Elevé > 87

e. Score ELTS

Introduit en 2016, le score ELTS (EUTOS Long-Term Survival) permet de classer les patients atteints de LMC en trois groupes de risque distincts. Il s'est révélé particulièrement pertinent pour prédire la mortalité spécifique liée à la maladie chez les patients traités par inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI).

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique : expérience du service d'hématologie clinique hôpital militaire avicenne

Le groupe d'experts de l'European Leukemia Net (ELN) recommande son utilisation en remplacement des scores plus anciens (50). Il est important de noter que le score ELTS utilise les mêmes variables que le score de Sokal, mais avec des coefficients différents.

Les scores pronostiques historiques tels que Sokal, Euro et EUTOS ont été remplacés par le score EUTOS Long-Term Survival (ELTS), développé afin d'estimer la probabilité de décès spécifique à la LMC chez les patients traités par inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). Car la plupart des décès sont désormais dus à des causes non liées à la maladie (50),(56),(57)

Tableau XXII : Calcul du score ELTS et niveaux de risques (50)

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

Tableau XXIII : COMPARAISON DES SCORES DE SOKAL (51)ET ELTS (55)

	Faible risque		Risque intermédiaire		Risque élevé	
N = 5154	Sokal	ELTS	Sokal	ELTS	Sokal	ELTS
%	38	55	38	28	23	13
10-year SG	89%	88%	81%	79%	75%	68%
6-year MLL	3%	2%	4%	5%	8%	12%

Score ELTS EUTOS pour la survie à long terme prenant en compte la mortalité liée à la leucémie (MLL) ; survie globale (SG) ; âge en années ; taille de la rate en cm sous le rebord

costal, mesurée par palpation (distance maximale) ; pourcentage de blastes dans la formule leucocytaire ; numération plaquettaire : 10^9 / L. Toutes les valeurs sont avant traitement.

III. Prise en charge thérapeutique

1. Histoire de l'évolution du traitement 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 (58). L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques constituait, et demeure, 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.

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 (59).

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).

Très récemment, un nouvel inhibiteur de tyrosine kinase, asciminib (SCEMBLIX®), est venu renforcer l'arsenal thérapeutique de la LMC. Ce médicament agit par un mécanisme différent des autres ITKs en inhibant de façon allostérique la poche myristoylée d'ABL, entraînant une stabilisation de la protéine BCR-Abl dans sa conformation inactive, l'empêchant de déclencher le signal de prolifération cellulaire. Ce mécanisme permet à l'asciminib d'être utilisé chez les patients ayant développé des mutations du domaine kinase de BCR-Abl, chez qui les autres ITK seraient inefficaces.(60)

Au Maroc, l'imatinib, le nilotinib, le dasatinib et récemment l'asciminib sont disponibles pour les patients atteints de la LMC.

Les dates clés, les découvertes essentielles, de même que les traitements utilisés, sont représentés par la figure 31.

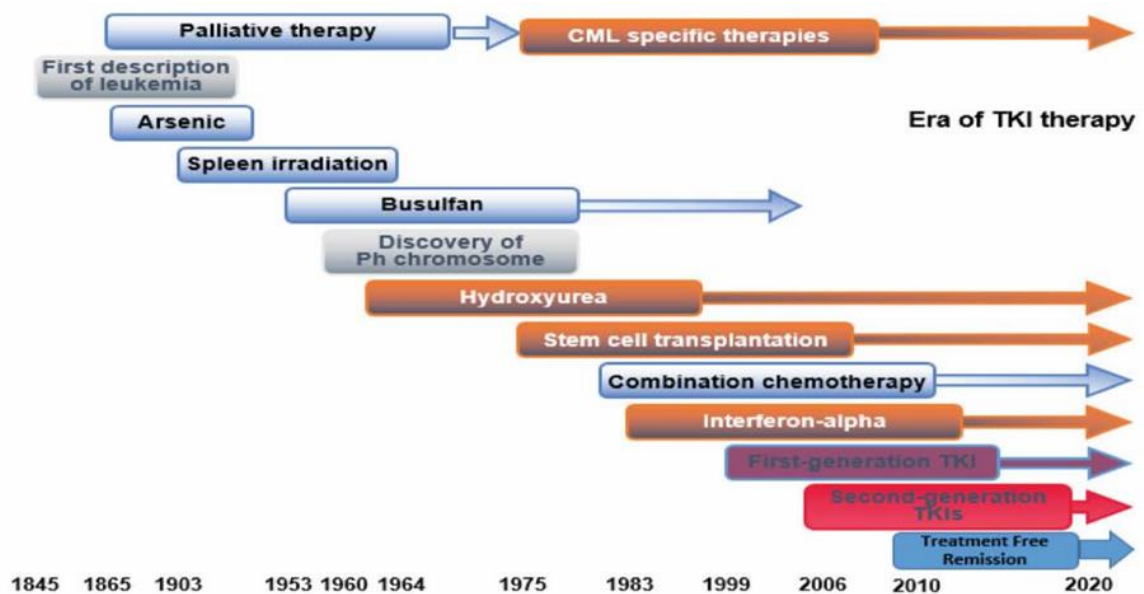


Figure 31 : Résumé de l'historique des traitements de la LMC adopté de (33)

2. Objectifs thérapeutiques et définition des critères de réponse aux traitements

Après l'atteinte d'une survie normale chez la plupart des patients atteints de LMC grâce aux ITK, de nouveaux objectifs thérapeutiques sont visés actuellement :

- Prolonger la survie sans progression (SSP)
- Améliorer la qualité de vie des patients sous traitement
- Remplir les conditions nécessaires à l'arrêt du traitement avec une réponse moléculaire profonde soutenue (DMR ; RM4 ou plus profonde) et une rémission sans traitement (TFR)

Le traitement ITK vise à atteindre la rémission de la maladie. Dans la LMC, la réponse au traitement est évaluée en mesurant le nombre de copies du BCR-ABL (également appelés transcriptions).

Il existe plusieurs niveaux de réponse :

- ✓ **Réponse hématologique complète (CHR)** : La numération globulaire est redevenue normale, un taux de plaquettes inférieur à 450 G/L. Un taux de leucocytes inférieur à 10 G/L. La disparition des cellules granuleuses immatures circulantes. La réduction de la basophilie à moins de 5 % de la formule sanguine. Cliniquement la disparition de tous les symptômes et signes cliniques, en particulier la splénomégalie.
- ✓ **Réponse cytogénétique complète (CCyR)** : L'analyse cytogénétique des cellules de la moelle osseuse ne montre pas des cellules portant le chromosome de Philadelphie dans au moins 20 métaphases (la métaphase est une phase du processus de division cellulaire).
- ✓ **Réponse moléculaire majeure (MMR)** : Le test de la PCR quantitative peut encore détecter la présence du BCR-ABL, mais à un niveau inférieur (au-dessous de 0,1%). Ce qui est considéré comme une excellente réponse.
- ✓ **Réponse moléculaire profonde (MR4 ou MR4.5)** : Le test PCR peut encore détecter le BCR-ABL, mais à un niveau très faible, proche de la limite de détection la plus basse (BCR-ABL inférieur à 0,01% pour la MR4 et inférieur à 0,0032% pour la MR4.5). Certains laboratoires, qui ne peuvent pas détecter la présence du BCR-ABL à ces faibles niveaux, décrivent la maladie comme étant moléculairement indétectable. Les laboratoires de test devraient indiquer la sensibilité de leur test PCR. Des niveaux de BCR-ABL aussi faibles que $\leq 0,001\%$ peuvent être détectés (voir le Tableau XXIV). (42)

La réponse moléculaire est mesurée selon une méthode normalisée conformément à l'échelle internationale (IS). Le laboratoire de test évaluera le nombre de copies du BCR-ABL par rapport au nombre de copies d'un gène de référence tel qu'illustré sur le Tableau 1 (l'ABL1 en tant que gène de régulation ou d'autres copies d'un gène de régulation internationalement admis, tel que le gène GUSB).

Tableau XXIV : Définitions de la réponse selon les niveaux RT-q PCR ou RT – dd PCR (42)

	MMR	MR4	MR4.5	MR5
Nombre minimum de copies d'un gène de régulation dans le prélèvement	10,000 ABL1 ou 24,000 GUSB	10,000 ABL1 ou 24,000 GUSB	32,000 ABL1 ou 77,000 GUSB	100,000 ABL1 ou 240,000 GUSB
Copies du gène de référence BCR ABL à l'échelle internationale, en pourcentage	$\leq 0.1\%$	$\leq 0.01\%$	$\leq 0.0032\%$	$\leq 0.001\%$

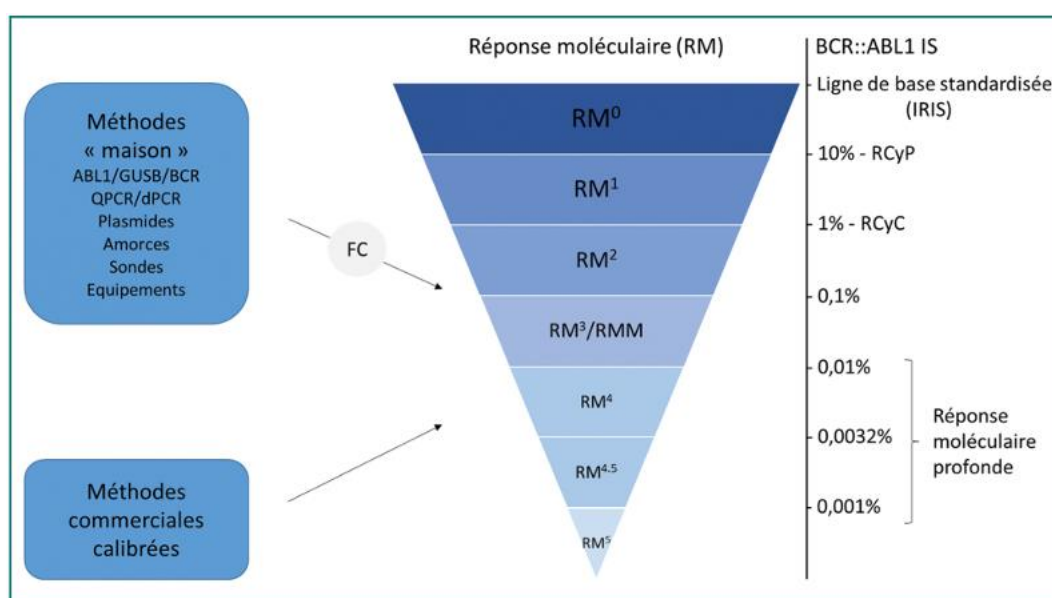


Figure 32 : Définitions de la réponse selon les niveaux RT-q PCR ou RT – dd PCR (61)

3. Traitements avant la découverte des ITK :

3.1 Chimiothérapie :

a. Busulfan :

Le busulfan est un agent alkylant provoquant un greffage de groupements alkyles sur les atomes d'hydrogène de l'ADN des cellules cancéreuses conduisant à une réticulation au sein de la chaîne d'ADN. Celle-ci induit une inhibition de la transcription bloquant ainsi le mécanisme de prolifération cellulaire retrouvé dans les cellules cancéreuses. (62)

Le busulfan administré à la dose de 0.1 mg/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%), (63), (64).

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'hydroxyurée.

b. Hydroxyurée (Hydrée)

Des rémissions hématologiques complètes sont observées dans 39 à 53 % des cas sous une posologie de 40 mg/kg/j. Ce traitement est un agent antinéoplasique agit par inhibition de la ribonucléotide réductase, entraînant une diminution de la synthèse d'ADN. (65)

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 aphtose et une photosensibilisation.

Actuellement, ce médicament est principalement utilisé pour contrôler l'hyperleucocytose en phase d'attente de la confirmation diagnostique et la mise sous ITK (66).

L'effet de ces 2 molécules n'est que palliatif, vu qu'elles n'entraînent qu'une rémission incomplète avec persistance du chromosome Ph, et ne modifient en rien l'évolution naturelle de la maladie.

3.2 Interféron alpha (IFN- α)

Avant l'ère des ITK, l'interféron α (IFN- α) administré à la posologie de 9 MU/j, constituait le traitement de première intention chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, non éligibles à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Ce traitement permettait d'obtenir une réponse hématologique chez environ 80 % des patients, avec des rémissions cytogénétiques observées dans 10 à 20 % des cas.

La survie des patients traités par l'interféron est supérieure aux résultats obtenus par une chimiothérapie standard. IFN- α peut être administré en monothérapie ou en association à la chimiothérapie.

En revanche, l'utilisation de l'IFN- α est associée à une incidence élevée d'effets indésirables, conduisant à une réduction posologique dans 30 à 50 % des cas et à un arrêt du traitement dans 15 à 20 % des cas. Parmi ces effets, on retrouve un syndrome pseudo-grippal ainsi qu'un syndrome dépressif, souvent accompagné d'asthénie, d'insomnie et d'une perte pondérale. D'autres manifestations indésirables classiques incluent l'hémolyse, la thrombopénie, les collagénoses, l'hypothyroïdie et l'atteinte rénale, peuvent être causés par des manifestations « immunologiques » d'expression variable. Par ailleurs, des complications cardiaques (notamment des cardiomyopathies dilatées), hépatiques (cytolyse) et neurologiques peuvent également survenir et justifier l'arrêt définitif du traitement (67).

L'interféron garde par ailleurs une seule indication, celle de la femme enceinte ou désirant procréer.

3.3 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques a longtemps représenté la seule thérapeutique curatrice de la leucémie myéloïde chronique (LMC), malgré des comorbidités et un taux de mortalité importants (33). Elle reste néanmoins à ce jour un outil toujours en vigueur dans l'arsenal thérapeutique de la LMC (68).

Actuellement, elle est utilisée dans le traitement des patients en phase chronique et elle est le plus souvent envisagée en cas de phase accélérée ou blastique. Elle peut être nécessaire chez un petit nombre de patients résistants ou plus rarement, intolérants aux ITK.

Chez les patients présentant une résistance aux ITK de seconde génération, le ponatinib, inhibiteur de troisième génération, ainsi que l'asciminib, inhibiteur allostérique, constituent des alternatives thérapeutiques possibles. Toutefois, en cas d'absence de réponse à l'un ou

l'autre de ces traitements, le recours à une transplantation allogénique peut être envisagé (33).

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% (69).

La LMC est une hémopathie particulièrement sensible à l'effet GVL « greffe versus leucémie ». Dans une cohorte de 2 444 patients atteints de LMC en phase chronique et ayant bénéficié d'une allogreffe entre 1978 et 1998, la survie post-transplantation a été estimée à 88 % à 15 ans (70).

Les risques de rechute étaient très faibles soit 2–8%. Depuis les développements des ITK, le pourcentage de patients allogreffés est devenu très limité. (17)

4. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) représentent une nouvelle classe pharmacologique en cancérologie. D'abord utilisés dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), ils ont profondément transformé la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique (LMC). Leur mécanisme d'action repose sur une inhibition compétitive de l'activité tyrosine kinase de la protéine BCR–ABL (71).

4.1 ITK de première génération : imatinib (ITINEA®)

L'imatinib fut le premier inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) introduit dans le traitement de la LMC, raison pour laquelle il est qualifié d'ITK de première génération. La thérapie avec imatinib entraîne de bonnes réponses de traitement et une espérance de vie normale chez la majorité des patients.

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 (69).

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 (72). 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 33)

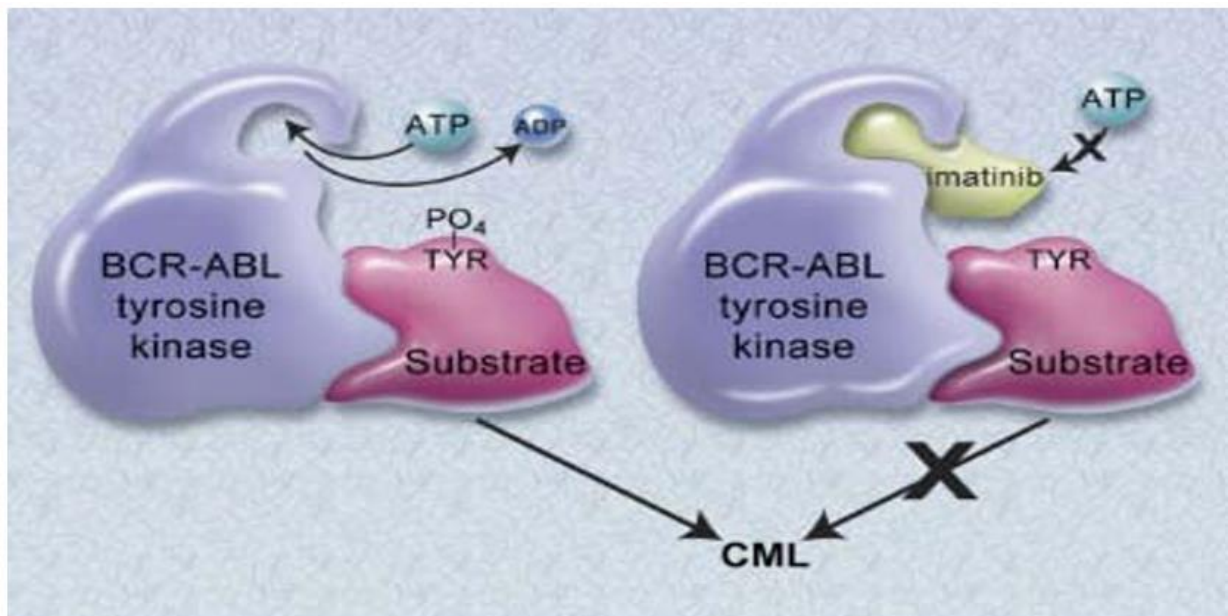


Figure 33 : Mécanisme d'action de l'imatinib sur BCR-ABL (25)

b. Pharmacocinétique

Après une administration orale l'imatinib est rapidement absorbé avec une concentration maximale (C_{max}) atteinte 2 à 4 heures après la prise. Sa biodisponibilité peut atteindre 98 %. Il a une demi vie de 18 h approximativement, une seule prise journalière est donc suffisante.

L'imatinib circule majoritairement sous forme liée. Deux protéines principales sont responsables de la liaison : l'albumine et l'acide α 1 glycoprotéine (AAG).

L'imatinib présente une bonne distribution tissulaire et est principalement métabolisé au niveau hépatique. Les paramètres individuels tels que l'âge, le poids ou le sexe n'affectent pas significativement sa pharmacocinétique (73), car l'élimination de l'imatinib et de ses métabolites se fait principalement par la bile plutôt que par les reins.

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 (69).

e. Effets indésirables

L'imatinib est globalement bien toléré. Ses effets indésirables (EI) dépendent à la fois de la dose administrée et des caractéristiques du patient.

Les EI sévères ont conduit à l'arrêt du traitement dans 1 à 5 % des cas, en fonction du stade de la LMC.

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquemment rapportés sont les nausées, vomissements, diarrhée, œdèmes (notamment péri-orbitaires), fatigue, arthralgies ainsi que divers troubles cutanés. Par ailleurs, d'autres manifestations ont également été décrites, telles que :

- Insuffisance cardiaque sévère et dysfonction ventriculaire gauche (74), observées chez des patients présentant des antécédents d'hypertension artérielle, de diabète ou de coronaropathies.
- Réactions cutanées à type d'hypopigmentation, généralement réversibles ;
- Hépatotoxicité, dont le mécanisme exact reste incertain (idiosyncrasie immunologique ou métabolique) ;
- Insuffisance respiratoire transitoire, probablement liée à un œdème du système nerveux central. (75)

Les effets indésirables hématologiques sont relativement fréquents mais généralement modérés. La neutropénie peut nécessiter une réduction de la dose, le plus souvent de façon transitoire, voire une interruption temporaire du traitement.

L'état hématologique initial constitue un facteur déterminant de la myélotoxicité : ainsi, les taux de thrombopénie et de neutropénie de grade 3-4 atteignent respectivement 30 % et 40 % dans les phases accélérée et blastique, avec un risque d'aplasie prolongée avoisinant 1 % en phase blastique.

f. Interactions médicamenteuses

L'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 est une source d'interaction médicamenteuse

- Inhibiteurs enzymatiques, entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques d'environ 40 % : antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole, voriconazole), érythromycine, clarithromycine, télithromycine, ritonavir.
- Inducteurs enzymatiques, entraînent une diminution des concentrations plasmatiques d'Imatinib : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital.

L'impact clinique de ces interactions reste mal évalué mais ces associations sont à éviter (71).

g. Résistance à l'imatinib

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 XXV : Résistance primaire et secondaire selon le NCCN (66)

Résistance primaire	- 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	- 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+

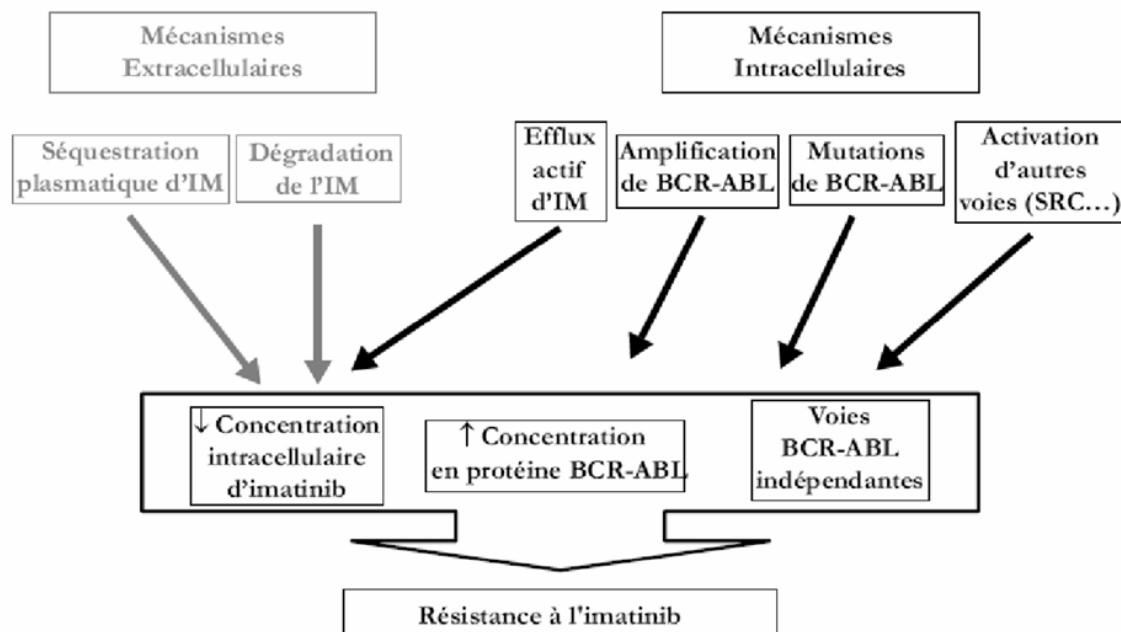


Figure 34 : Les mécanismes de résistance à l'imatinib (76)

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.

h. Surmonter les résistances

L'identification des mécanismes de résistance à l'imatinib a conduit au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à surmonter cette résistance et à éradiquer la maladie résiduelle. Parmi ces mécanismes, les mutations du gène BCR-ABL représentent la cause principale de la résistance acquise. Certaines de ces mutations déterminent un phénotype hautement résistant in vitro alors que d'autres peuvent être neutralisées par l'augmentation des doses d'imatinib. Par conséquent, l'augmentation de la dose de l'imatinib seul ne permet pas de résoudre tous les problèmes de la résistance.

Dans la lutte contre la résistance, d'autres inhibiteurs de l'activité TK de c-ABL ont été identifiés. Le dasatinib et le nilotinib se sont montrés actifs in vitro contre la majorité des mutations, à l'exception notable de la mutation T315I, qui persiste comme un véritable défi thérapeutique. (77).

4.2 ITK de deuxième génération

À partir de 2005, l'introduction d'une nouvelle génération d'inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK de deuxième génération) a constitué une alternative thérapeutique majeure pour les patients présentant une intolérance ou une résistance à l'imatinib, au-delà de la première ligne et a nécessité une nouvelle révision des algorithmes thérapeutiques (78).

a. Nilotinib (TASIGNA®)

Depuis 2007, (EMA) a approuvé le nilotinib pour le traitement des adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique ou accélérée, en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur, notamment à l'imatinib. Toutefois, son utilisation n'a pas été autorisée en Colombie-Britannique. En septembre 2010, l'EMA a étendu l'autorisation

du nilotinib à l'indication de première ligne chez les adultes nouvellement diagnostiqués en phase chronique.

Le nilotinib a également reçu l'approbation de cette indication par la FDA (juin 2010) (78).

➤ **Mécanisme d'action**

Le nilotinib est un ITK de deuxième génération active contre 32 sur 33 formes mutantes du BCR-ABL résistantes à l'imatinib. Il agit en ciblant spécifiquement la tyrosine kinase BCR-ABL, inhibant ainsi de façon sélective la prolifération cellulaire et induisant l'apoptose des lignées cellulaires leucémiques ainsi que des cellules souches leucémiques. Comparé à l'imatinib, il présente une puissance accrue et une affinité plus élevée pour sa cible (79).

➤ **Pharmacocinétique**

- Après l'administration orale, la concentration plasmatique maximale de nilotinib est atteinte en 3 h.
- La biodisponibilité absolue est inconnue. Il est caractérisé par une longue demi-vie (17 h). Il circule à 98% lié aux protéines.
- Son élimination se fait dans les selles (93,5%) et les urines (4,4%)
- Le nilotinib est principalement métabolisé dans le foie par le CYP3A4.

➤ **Contre-indication**

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.

➤ **Posologie et mode d'administration**

Chez les patients nouvellement diagnostiqués en phase chronique de la LMC, ainsi que chez ceux présentant une intolérance aux ITKs antérieurs, la posologie recommandée du nilotinib est de 300 mg par voie orale deux fois par jour. En revanche, pour les patients en

phase chronique ou accélérée n'ayant pas répondu aux traitements antérieurs, la dose initiale préconisée est de 400 mg par voie orale deux fois par jour. (78)

➤ **Effets secondaires**

Les effets indésirables les plus couramment observés sous nilotinib sont la thrombocytopénie, neutropénie, anémie, céphalée, nausée, constipation, diarrhée, éruption cutanée, prurit, fatigue.

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 la dose du nilotinib, à condition que l'efficacité du médicament soit préservée. La cytolyse 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, ce qui impose une surveillance renforcée chez les patients diabétiques traités par nilotinib.

➤ **Interactions médicamenteuses**

Le nilotinib est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4. L'administration concomitante de kétoconazole entraîne une augmentation d'environ trois fois de son exposition systémique. Par ailleurs, le nilotinib lui-même agit comme un inhibiteur faible du CYP3A4 : chez des volontaires sains, l'association avec le midazolam a conduit à une élévation d'environ 30 % de l'exposition systémique à ce dernier (80).

b. Dasatinib (ELPEX®)

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.

➤ **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 (81).

➤ **Pharmacocinétique**

La pharmacocinétique du dasatinib est moins étudiée que celle de l'imatinib.

- Après la prise par voie orale, il circule fortement lié à l'albumine (96%)
- Il a un métabolisme hépatique, avec un effet de premier passage hépatique.
- Il est éliminé quasi-exclusivement par voie biliaire sous forme métabolisée et moins de 0,1% inchangés dans les urines.
- Il a une demi-vie plus courte que celle de l'imatinib : 5 à 6h, ce qui justifie une administration toutes les 12h(80)(71) .

➤ **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.

➤ **Posologie**

Elle varie en fonction de l'indication et du stade d'évolution de la maladie. La posologie initiale recommandée :

- Phase chronique : 100 mg de dasatinib une fois par jour par voie orale.
- Phase accélérée, phase blastique myéloïde ou lymphoïde : 70 mg deux fois par jour (82)
- Des augmentations de dose à 140 mg une fois par jour en PC ou 180 mg une fois par jour en phase accélérée ou blastique sont autorisées chez les patients ne présentant pas de réponse cytogénétique ou hématologique.
-

➤ **Effets secondaires**

Les effets indésirables les plus fréquemment associés au dasatinib incluent : céphalées, dyspnée, toux, diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales, éruptions cutanées, douleurs musculo-squelettiques, infections, hémorragies, œdème périphérique, fatigue, fièvre, neutropénie, thrombocytopénie et anémie (83).

Des événements indésirables plus graves ont également été rapportés, parmi lesquels :

- Cardiaques : allongement de l'intervalle QT, pouvant entraîner des arythmies soudaines et potentiellement fatales, y compris des torsades de pointes ;
- Pulmonaires : hypertension artérielle pulmonaire (74), épanchements pleuraux (84) ;
- Autres : description d'un premier cas de rhabdomyolyse (85).

➤ **Interactions médicamenteuses**

Comme l'imatinib, le dasatinib est un substrat du CYP3A4

- Inhibiteurs enzymatiques : kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, ritonavir, télicithromycine, jus de pamplemousse peuvent augmenter l'exposition au dasatinib.
- Inducteurs enzymatiques : la dexaméthazone, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, rifampicine. Dans le cas de rifampicine l'association au dasatinib a diminué l'aire sous la courbe de 82% (71).

La suppression à long terme de la sécrétion d'acide gastrique par des antagonistes H2 ou des inhibiteurs de la pompe à protons est susceptible de réduire l'exposition au dasatinib. L'utilisation d'antiacides doit être considérée à la place des antagonistes H2 ou des inhibiteurs de la pompe à protons chez les patients recevant un traitement par Dasatinib, mais doivent être administrés jusqu'à 2 heures avant ou 2 heures après Dasatinib (86).

c. Bosutinib (BOSULIF®)

Le bosutinib est un inhibiteur oral de tyrosine kinases à double action ciblant SRC et ABL. Il présente une activité inhibitrice limitée vis-à-vis de c-KIT et du PDGFR, mais sa puissance intrinsèque est estimée à 45 à 50 fois supérieure à celle de l'imatinib (76).

En 2012, la FDA a approuvé son utilisation dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) aux phases chronique, accélérée et blastique, chez les patients présentant une intolérance ou une résistance à un ITK antérieur.

En revanche, ce médicament n'est pas commercialisé au Maroc.

➤ Mécanisme d'action

Le bosutinib est un composé 7-alcoxy-3 quinoléinecarbonitrile qui inhibe spécifiquement l'activité de la BCR-ABL kinase responsable de la pathogenèse de la LMC Ph+.

Il présente également une activité contre les kinases Src, impliquées dans la transformation des cellules malignes, la progression tumorale et métastases.

Le bosutinib est plus puissant que l'imatinib et est actif contre la plupart des mutations qui en sont résistantes, ce qui en fait une alternative thérapeutique prospective. Cependant, il n'a pas montré d'activité contre les mutations T315I et V299L. (87)

➤ Pharmacocinétique

- L'absorption du bosutinib est lente, Le délai médian d'atteinte de la concentration maximale est de 4 à 6 heures.
- Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 94 %) (88)
- Un pH gastrique supérieur à 5 diminue son absorption
- Sa demi-vie d'élimination moyenne est de 22,5 heures, ce qui explique la dose unique journalière
- Le bosutinib est principalement métabolisé par le foie

➤ **Posologie**

Le bosutinib est disponible sous forme de comprimés pelliculés dosés à 100 mg et 500 mg.

En première ligne, la posologie recommandée pour les patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique est de 400 mg par voie orale une fois par jour. En cas d'intolérance ou de résistance à un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) antérieur, la dose est portée à 500 mg une fois par jour. (89)

L'administration doit se faire au cours d'un repas afin d'optimiser l'absorption et la tolérabilité. Chez les patients présentant une altération hépatique préexistante, ou une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), une réduction posologique est requise, respectivement à 200 mg ou 300 mg une fois par jour (90).

➤ **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.

➤ **Effets indésirables**

Dans l'ensemble, le bosutinib présente une bonne tolérance. Les effets indésirables les plus fréquents sont principalement gastro-intestinaux, incluant une diarrhée (souvent de grade 1 ou 2), des nausées et des vomissements, ainsi que la myélosuppression, l'hépatotoxicité, la rétention hydrique et une toxicité fœtale.

Comparativement aux autres inhibiteurs de tyrosine kinase, le bosutinib présente un profil de toxicité hématologique relativement favorable. En première ligne thérapeutique, la neutropénie de grade 3 ou 4 a été observée moins fréquemment chez les patients traités par bosutinib que chez ceux recevant l'imatinib (11 % versus 24 %). Par ailleurs, dans les essais cliniques, l'anémie et la thrombocytopénie de grade 3 ou 4 ont été rapportées respectivement chez 6 à 13 % et 14 à 24 % des patients.

➤ **Interactions médicamenteuses**

En raison de son métabolisme hépatique via le CYP3A4, les inhibiteurs ou inducteurs de ce CYP 3A4 modifient la concentration du Bosutinib :

- L'administration concomitante du Bosutinib et des inhibiteurs puissants (par exemple: ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, troléandomycine, clarithromycine, télithromycine, boceprevir, télaprevir, mibéfradil, néfazodone, conivaptan, produits à base de pamplemousse y compris le jus de pamplemousse) ou modérés (par exemple: fluconazole, darunavir, érythromycine, diltiazem, dronédarone atazanavir, aprépitant, amprénavir, fosamprénavir, imatinib, vérapamil, tofisopam, ciprofloxacine) du CYP3A doit être évitée, car elle entraîne une élévation de la concentration plasmatique en Bosutinib.
- L'administration concomitante du Bosutinib et des inducteurs puissants (par exemple : rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, millepertuis, rifabutine, phénobarbital) ou modérés (par exemple : bosentan, nafcilline, éfavirenz, modafinil, étravirine) du CYP3A4 doit être évitée, car elle entraîne une baisse de la concentration plasmatique en Bosutinib.

4.3 ITK de troisième génération : ponatinib (ICLUSIG®)

Le ponatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de troisième génération, actif dans toutes les phases de la leucémie myéloïde chronique (LMC) et particulièrement efficace contre la mutation T315I (91). Son utilisation est indiquée chez les patients présentant une résistance à deux ITK ou plus. Comme le bosutinib, le ponatinib n'est pas commercialisé au Maroc.

a. Mécanisme d'action

Le ponatinib est un pan-inhibiteur de BCR-ABL, spécifiquement conçu pour se lier à la kinase même en présence de la mutation BCR-ABL T315I. Il exerce son action en bloquant l'autophosphorylation de BCR-ABL, qu'elle soit native ou mutée, par inhibition compétitive de la liaison de l'ATP sur la protéine dans sa conformation inactive (92). En outre, le ponatinib inhibe également l'activité d'autres kinases, notamment SRC, FLT3, VEGF-R, FGF-R, c-KIT et PDGF-R (93).

b. Pharmacocinétique

Administré par voie orale, le ponatinib est bien absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal, avec une concentration plasmatique maximale (C_{max}) atteinte environ six heures après l'administration.

Son métabolisme s'effectue principalement au niveau hépatique, donnant naissance à des métabolites inactifs.

L'élimination se fait essentiellement par voie fécale, tandis qu'une fraction moindre est excrétée dans les urines.

La demi-vie d'élimination du ponatinib est estimée entre 24 et 48 heures (94).

c. Indications

Indications du ponatinib chez l'adulte atteint de LMC (phase chronique, accélérée ou blastique) :

- Patients résistants au dasatinib ou au nilotinib ;
- Patients intolérants au dasatinib ou au nilotinib, pour lesquels un traitement ultérieur par imatinib est jugé cliniquement inapproprié ;
- Patients porteurs de la mutation T315I.

d. Posologie et mode d'administration

La dose standard de départ pour le ponatinib est généralement de 45 mg par voie orale sous forme de comprimé, une fois par jour. (94)

e. Contre-indications

L'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients constitue la seule contre-indication absolue à l'utilisation du ponatinib. Son emploi est également déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement, malgré l'absence de données cliniques suffisantes chez la femme enceinte.

Les études précliniques menées chez l'animal ont toutefois mis en évidence une toxicité sur la reproduction (95).

f. 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(96).

L'étude de Chan et al. (97) 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.

g. Interactions médicamenteuses

Les substances pouvant modifier la concentration sérique du Ponatinib sont :

- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : les macrolides (clarithromycine, télithromycine), les inhibiteurs de la protéase (indinavir, ritonavir, télaprévir), les azolés (itraconazole, voriconazole), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (néfazodone), antagonistes de la vasopressine (conivaptan) et jus de pamplemousse, engendrent une augmentation de l'exposition systémique au ponatinib.
- Les inducteurs puissants du CYP3A4 : l'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 comme la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine pouvant réduire la concentration sérique du Ponatinib (91).

4.4 Asciminib (SCEMBLIX®)

Inhibiteur de TK de 4eme génération, ciblant la translocation BCR-ABL1 sous ses formes natives et mutées, y compris la mutation T315I. Il se fixe sur le site de liaison myristoyl de BCR-ABL1, avec une forte spécificité d'inhibition menant ainsi à une conformation inactive. (98)

a. Indication

Il est indiqué chez les patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique Philadelphia positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) ayant déjà été traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase (traitement de troisième ligne). (99)

Plusieurs essais cliniques sont en cours qui le combine avec d'autres ITK afin d'évaluer son efficacité.

b. La posologie

La posologie recommandée est de 40 mg deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle.

En cas de mutation T315I : 150 mg à 200mg deux fois par jour (61)

c. Contre-indications

L'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Son emploi est également déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement, malgré l'absence de données cliniques suffisantes chez la femme enceinte.

d. Les effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus (incidence ≥ 20 %), comprennent : douleurs musculosquelettiques, infections des voies respiratoires supérieures, thrombocytopénie (10,4 %) (114), fatigue, céphalées, arthralgies, élévation des enzymes pancréatiques (21,7 %), une hypertension artérielle (18,3 %), douleurs abdominales, diarrhée et nausées. (31)

4.5 Autres thérapies

a. Omacétaxine mépésuccinate

L'omacétaxine mépésuccinate (omacétaxine), également connue sous le nom d'homoharringtonine (HHT), est une céphalotaxine de première génération dotée d'un mécanisme d'action unique, ayant démontré une activité prometteuse dans la leucémie myéloïde chronique (LMC)(100) .

En octobre 2012, la FDA a accordé une autorisation de mise sur le marché accélérée à l'omacétaxine pour le traitement des patients adultes atteints de LMC en phase chronique ou

accélérée, en cas de résistance et/ou d'intolérance à deux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ou plus, y compris ceux porteurs de la mutation T315I (101),(102).

➤ **Mécanisme d'action**

L'activité de l'omacétaxine est indépendante du ciblage direct de l'oncogène BCR-ABL. Il s'agit d'un inhibiteur réversible de la traduction protéique, dont l'efficacité contre la LMC a été initialement mise en évidence lors d'essais précliniques réalisés dans les années 1990.

Des études subséquentes ont permis d'élucider plusieurs mécanismes potentiels clés de l'effet anti-LMC de l'omacétaxine (Figure 35) :

- La régulation négative des protéines à courte durée de vie, comme la protéine leucémie myéloïde à cellules leucémiques (Mcl-1), qui régule la prolifération et la croissance cellulaire.
- Une réduction de l'expression de BCR-ABL considérée comme due en partie aux effets sur Hsp90.
- Les effets apoptotiques sur les cellules souches leucémiques (103).

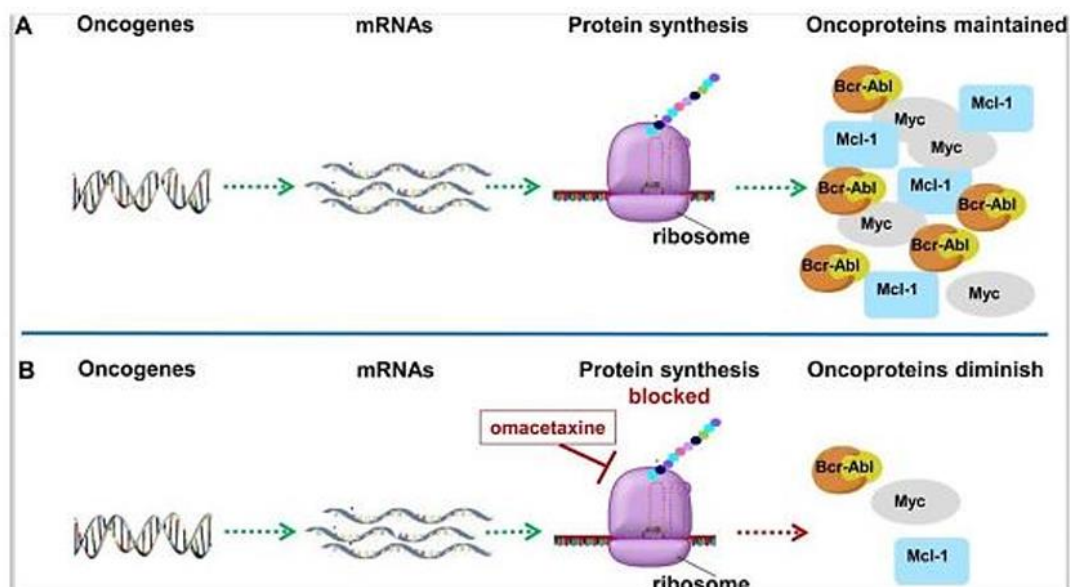


Figure 35 : Mécanisme d'action De l'omacétaxine (104)

➤ **Pharmacocinétique**

- Son absorption est rapide, la concentration plasmatique maximale d'omacétaxine est atteinte 30 minutes après l'injection sous-cutanée.
- Sa demi-vie est de 7 heures.
- Il est principalement métabolisé dans le foie

Son excrétion urinaire inchangée représentait 15% de la dose (101).

➤ **Posologie et mode d'administration**

L'omacétaxine est administrée à la dose de 1,25 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours consécutifs tous les 28 jours, jusqu'à obtention d'une réponse. Par la suite, le schéma est poursuivi en traitement d'entretien à raison de 1,25 mg/m² deux fois par jour pendant 7 jours consécutifs tous les 28 jours (100).

➤ **Effets indésirables**

Chez les patients atteints de LMC traités par l'omacétaxine, seule ou en association avec des ITK ou d'autres agents, l'administration intraveineuse a entraîné une granulocytopénie ($0,5 \times 10^9/L$) dans 27 à 39 % des cas et une thrombocytopénie ($30 \times 10^9/L$) dans 13 à 25 % des cas. La myélosuppression constitue également l'effet indésirable principal lors de l'administration par voie sous-cutanée.

Parmi les toxicités non hématologiques les plus fréquemment rapportées chez les patients atteints de LMC figurent : la diarrhée, la fatigue, la fièvre, les nausées, l'asthénie, les céphalées, l'anorexie, l'hyperglycémie, les réactions érythémateuses au site d'injection ainsi que la tachycardie ou les douleurs thoraciques (105).

➤ **Interactions médicamenteuses**

L'omacétaxine et son métabolite n'inhibent pas les principales enzymes du cytochrome P450 ni la glycoprotéine. Leur potentiel à induire les enzymes du cytochrome P450 n'a pas été déterminé de façon concluante. Des essais cliniques supplémentaires d'interaction médicamenteuse n'étaient pas justifiés (101)

b. Radotinib (SUPECT®)

Le radotinib (IY5511HCL) a été récemment introduit en Corée du Sud, où il est approuvé depuis 2012 par la FDA coréenne comme traitement de deuxième intention de la LMC en phase chronique (106). Il s'agit d'un inhibiteur oral de BCR-ABL à haute affinité, présentant une forte similarité structurale avec l'imatinib, et plus particulièrement avec le nilotinib (106). Des études précliniques ont montré une supériorité du radotinib par rapport à l'imatinib dans les lignées cellulaires de LMC exprimant BCR-ABL de type sauvage ou muté, à l'exception de la mutation T315I(107) .

Toutefois, l'expérience clinique disponible avec le radotinib reste limitée par rapport aux autres ITK de deuxième génération, ce qui souligne la nécessité d'essais multicentriques internationaux incluant un plus grand nombre de patients issus de divers groupes raciaux et ethniques, avec un suivi prolongé de l'efficacité et de la tolérance (106).

Tableau XXVI : Résumé des essais pivots de phase III sur les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) approuvés pour le traitement de première ligne de la myéloïde chronique leucémie (LMC)(108)

<i>Essai</i>	<i>Traitement</i>	<i>RCyC (%)</i>	<i>RMM (%)</i>	<i>BCR-ABL < 10% A 3 mois (%)</i>	<i>EFS/PFS (%)</i>	<i>Recul le plus long en années</i>
IRIS		A 10 ans			A 10 ans	
	Imatinib (n = 304)	83	93	NR	80	11
DASISION		A 2 ans	A 5 ans		A 5 ans	
	Dasatinib (n = 259)	86	76	84	85	5
	Imatinib (n = 260)	82	64	64	86	
ENESTnd		A 2 ans	A 5 ans		A 10 ans	
	Nilotinib 300 mg (n = 282)	87	77	91	86	10
	Nilotinib 400 mg (n = 281)	85	77	89	90	
	Imatinib (n = 283)	77	60	67	87	
BEFORE		A 2 ans			A 2 ans	
	Bosutinib 400 mg (n = 268)	82	66	75	96	24 mois
	Imatinib (n = 268)	76	57	57	93	

5. Stratégie thérapeutique

La prise en charge initiale de la leucémie myéloïde chronique (LMC) repose sur la prévention des complications liées à la prolifération leucocytaire et sur l'instauration rapide d'un traitement ciblé. Un traitement prophylactique de l'hyperuricémie, associant l'allopurinol et une hyperhydratation, est recommandé afin de prévenir le syndrome de lyse tumorale lors de la phase initiale.

En présence d'une hyperleucocytose importante ou chez les patients symptomatiques, l'hydroxyurée peut être utilisée transitoirement en attendant la confirmation diagnostique.

Une fois le diagnostic de LMC confirmé, le traitement par ITK doit être débuté. Les ITK disposant d'une autorisation de mise sur le marché en première ligne, au cours de la phase chronique, comprennent l'imatinib (400 mg/jour) ainsi que trois ITK de deuxième génération : le nilotinib (300 mg deux fois par jour), le dasatinib (100 mg/jour) et le bosutinib, également indiqué en traitement initial.

De manière inattendue, les résultats d'essais randomisés à long terme ont montré que ni l'augmentation de la dose d'imatinib, ni son association à d'autres thérapies, ni même l'utilisation d'inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de deuxième génération n'entraînaient une amélioration significative de la survie globale. En revanche, la survenue fréquente de toxicités cumulées, parfois sévères, a conduit à une réévaluation du rôle des ITK de deuxième génération dans le traitement de première intention de la LMC.

L'ELN a récemment révisé et mis à jour ses recommandations pour le traitement de la LMC (33)

Ces recommandations reposent sur une évaluation critique de l'efficacité des différents traitements. Toutefois, le choix de l'inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) doit également prendre en considération la tolérance, le profil de sécurité et les caractéristiques propres à chaque patient, notamment l'âge et les comorbidités. Par ailleurs, les facteurs socio-économiques

doivent être intégrés à la décision thérapeutique, car ils peuvent prédire des toxicités particulières avec les différents ITK.

L'âge du patient joue un rôle important dans la décision thérapeutique. Les patients de moins de 50 ans devraient vivre selon l'espérance de vie 30 années supplémentaires. Cela dit, induire une RMM ou RMP durable peut potentiellement conduire à l'arrêt du traitement. Les ITK de deuxième génération induisent un taux de RMM significativement plus élevé que l'imatinib.

Le tableau XXVIII illustre les recommandations ELN 2020 dans le traitement de la LMC en phase accélérée et blastique

Les trois ITK de deuxième génération peuvent également être utilisées en deuxième intention ou dans les lignes thérapeutiques ultérieures, soit aux doses standards, soit à des posologies plus élevées : 400 mg deux fois par jour pour l'imatinib, 400 mg deux fois par jour pour le nilotinib, et 70 mg deux fois par jour ou 140 mg une fois par jour pour le dasatinib.

Chez les patients présentant un échec après deux lignes de traitement, le recours au ponatinib ou à l'asciminib constitue l'option thérapeutique privilégiée, en tenant compte des comorbidités et du profil mutationnel de BCR::ABL1.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) demeure une option thérapeutique essentielle pour les patients ne présentant pas de réponse durable aux ITK. Au cours des 20 dernières années, le recours à la transplantation a été progressivement relégué en troisième ou quatrième ligne, après l'échec des ITK de deuxième génération. Néanmoins, la situation actuelle s'avère plus complexe, car les patients peuvent avoir été préalablement exposés à plusieurs ITK distincts (42).

Une brève synthèse du choix d'ITK pour la LMC en phase chronique est illustrée sur le Tableau XXVII.

Tableau XXVII: stratégie de traitement d'une LMC en phase chronique (23)

Intention de traitement	Quels patients ?	Quel traitement ?
Première intention	Tous les patients	Imatinib , 400mg une fois par jour ou moins si la MMR est atteinte 300mg, une fois par jour en cas de faible tolérance Dasatinib , 100mg une fois par jour ou éventuellement une dose aussi faible que 50mg une fois par jour Nilotinib , 300mg deux fois par jour Bosutinib , 400mg une fois par jour ou une dose inférieure en cas d'intolérance Radotinib , 300mg deux fois par jour (seulement en Corée du Sud)
Deuxième intention	Echec ou résistance au traitement	Tout ITK non utilisé en première intention, guidé par l'analyse de la mutation BCR-ABL** : par exemple, F317L/V/I/C, T315A avec nilotinib, 400mg deux fois par jour ou bosutinib, 500mg une fois par jour
	Intolérance et effets secondaires	Tout ITK non utilisé en première intention, le choix dépend du patient et de la réponse au traitement. Les doses peuvent devoir être adaptées.
Troisième intention et intentions ultérieures	Echec ou résistance au traitement	Tout ITK non utilisé en première intention, guidé par l'analyse de la mutation BCR-ABL : par exemple, T315I avec le ponatinib, 45mg une fois par jour ou une dose inférieure en cas de faible tolérance ; une dose inférieure après la réponse initiale ; le ponatinib est également préférable en cas d'échec de la 1re et 2ème intention et si aucune mutation spécifique n'est présente
	Faible réponse à 2 ITK, ou plus	Envisager la greffe de cellules souches

Tableau XXVIII: stratégie de traitement d'une LMC évolué, ELN 2020 (33)

Prévenir en éradiquant BCR-ABL 1	S'assurer de l'efficacité du traitement par ITK
Précocement: émergence d'ACA de haut risque	Surveillance étroite, prévoir intensification du traitement (ponatinib, greffe de CSH précoce)
Phase blastique primaire	Commencer par l'Imatinib, changer un ITK 2 ^e génération selon le profil mutationnel.
Resistance à un ITK de 2^{eme} génération (première ou seconde ligne)	Ponatinib ou un agent experimental. Prévoir allogreffe CSH, typage HLA.
Echec du ponatinib	Risque de progression élevé, Allogreffe de CSH recommandée
Phase accélérée	Traiter comme un patient à haut risque Si pas de réponse optimale, allogreffe de CSH
Progression en phase blastique	Tentative de revenir en PC 2 Résultats avec ITK actuellement disponibles sont pauvres Associer ITK comme dasatinib ou ponatinib + FLAG IDA à la chimiothérapie visant LA myéloïde ou à tous les protocoles pour LAL (comme imatinib ou dasatinib + CVAD hyperfractionné) sont recommandés Le choix de l'ITK est basé sur le traitement antérieur et le statut BCR-ABL1 DTK Après l'obtention d'une PC 2 procéder à une allo greffe de CSH sans délai

6. Gestion des effets secondaires

6.1 Effets secondaires hématologiques

Concernant la toxicité hématologique, une surveillance régulière de la numération formule sanguine (NFS) doit être mise en place : hebdomadaire durant le premier mois, toutes les 2 à 4 semaines au cours du premier trimestre, puis tous les 3 mois pendant la première année, en l'absence d'événements indésirables.

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique : expérience du service d'hématologie clinique hôpital militaire avicenne

Le tableau XXIX : résume la gestion des EI hématologiques des 3 ITK disponibles au Maroc.

Tableau XXIX : Gestion des effets secondaires hématologiques (109)

Type d'ITK et dose	Cytopénie	Recommandations
Imatinib 400mg/j	Neutropénie $<1000/\text{mm}^3$	Interrompre l'imatinib jusqu'à ce que le taux de polynucléaires neutrophiles (ANC) atteigne $\geq 1500/\text{mm}^3$, 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 $<50,000/\text{mm}^3$	Interrompre l'imatinib jusqu'à ce que le taux de plaquettes atteigne $\geq 75\,000/\text{mm}^3$, 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/ j	Neutropénie $<500/\text{mm}^3$	Interrompre le nilotinib jusqu'à ce que le taux de polynucléaires neutrophiles (ANC) dépasse $1000/\text{mm}^3$, puis reprendre à la même dose (pour le premier épisode) ou 400 mg une fois par jour (pour le deuxième épisode).
Nilotinib 300mg x2/j ou 400mg x2/ j	Thrombopénie $<50,000/\text{mm}^3$	Interrompre le nilotinib jusqu'à ce que le taux de plaquettes dépasse $50\,000/\text{mm}^3$, puis reprendre à la même dose (pour le premier épisode) ou 400 mg une fois par jour (pour le deuxième épisode).
Dasatinib 100mg/j	Neutropénie $<1000/\text{mm}^3$	Interrompre le dasatinib jusqu'à ce que le taux de polynucléaires neutrophiles (ANC) atteigne $\geq 1000/\text{mm}^3$, 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 $<50,000/\text{mm}^3$	Interrompre le dasatinib jusqu'à ce que le taux de plaquettes atteigne $\geq 50\,000/\text{mm}^3$, 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 XXX résume la gestion des EI hématologiques lors de la prise de bosutinib.

Tableau XXX : Adaptation de doses de bosutinib lors d'EI hématologique (110)

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.	PNN < $1,0 \times 10^9/l$ Et/ou Plaquettes < $50 \times 10^9/l$	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 > $50 \times 10^9/l$. 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.
		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.

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

Tableau XXXI : Adaptation de doses de ponatinib lors d'EI hématologiques (95)

Dose initiale de ponatinib de 45mg par jour	PNN < $1,0 \times 10^9/l$ ou plaquettes sanguines < $50 \times 10^9/l$	Première apparition : Ponatinib doit être suspendu et repris à la même dose dès que PNN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et plaquettes sanguines $\geq 75 \times 10^9/l$
		Réapparition à 45 mg : 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 $\geq 75 \times 10^9/l$
		Réapparition à 30 mg : 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 $\geq 75 \times 10^9/l$

6.2 Effets secondaires non hématologiques

- ❖ **Rétention hydrique / œdèmes** : La rétention hydrique peut se manifester par des œdèmes périorbitaires ou généralisés, un gonflement des extrémités ou des membres inférieurs, des ascites, et, dans les cas plus graves — notamment sous dasatinib — par un épanchement pleural ou péricardique nécessitant une interruption et/ou une réduction de dose jusqu'à résolution, en complément des traitements symptomatiques tels que les diurétiques ou la ponction pleurale. Pour les œdèmes superficiels, un régime pauvre en sel et une surveillance du poids peuvent être proposés. Ces œdèmes sont généralement transitoires et se résolvent spontanément dans la majorité des cas. L'œdème périorbitaire,

plus marqué le matin, peut être soulagé par l'application de compresses froides, le maintien d'une position assise plutôt que couchée, et la surélévation de la tête durant le sommeil.

- ❖ **Atteinte musculo-squelettique** : Les symptômes musculo-squelettiques comprennent crampes, myalgies, douleurs osseuses et arthralgies. Les crampes musculaires, souvent nocturnes ou liées à l'exercice et prédominant dans la partie distale des membres, sont fréquemment observées chez les patients traités par imatinib et tendent à devenir chroniques. Les douleurs osseuses et les arthralgies diminuent généralement avec le temps. Bien que ces troubles liés aux ITK soient le plus souvent d'intensité légère à modérée, ils peuvent avoir un impact significatif sur les activités quotidiennes. Les crampes musculaires peuvent être atténuées par une supplémentation en calcium et magnésium ou par l'utilisation de quinine, tandis que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont efficaces pour soulager les douleurs osseuses et les arthralgies (109).
- ❖ **Effets cutanés** : Les événements indésirables dermatologiques observés sous ITK sont le plus souvent d'intensité légère à modérée et présentent une relation dose-dépendante. Les éruptions cutanées de grade 1 à 2 ainsi que le prurit peuvent généralement être pris en charge par des mesures symptomatiques, notamment l'utilisation d'antihistaminiques, associés ou non à un court traitement par corticoïdes topiques ou oraux. L'application régulière d'émollients permet d'améliorer la xérose cutanée. Dans certains cas, une réduction posologique ou une interruption temporaire du traitement par ITK peut s'avérer nécessaire. Les réactions cutanées sévères, en revanche, imposent le recours à un traitement alternatif par un autre ITK. Dans notre série, certains patients ont présenté une toxidermie médicamenteuse grave, spontanément résolutive après le changement de molécule.

- ❖ **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** : En cas d'asthénie sévère ou persistante, il convient de rechercher une cause sous-jacente, notamment une anémie, une carence en vitamines ou en folates, ainsi qu'une hypothyroïdie. Il est également essentiel de dépister, lors des consultations, des signes évocateurs d'un éventuel syndrome dépressif (111).
- ❖ **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 XXXII : Gestion des EI cardiaques communs aux ITK (74)

Anomalie	Description	Recommandations
Allongement de l'intervalle QT	Tous les ITK à 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 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	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 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 induire diverses anomalies biologiques au cours du traitement. L'hyperglycémie est l'un des effets indésirables les plus fréquemment rapportés, en particulier avec le nilotinib, pouvant aggraver un diabète préexistant ou en induire un chez des patients prédisposés. À l'inverse, l'imatinib a été associé à une amélioration de la glycémie à jeun chez certains patients diabétiques, voire à une régression du diabète de type 2, ainsi qu'à une résolution spontanée de l'hypercholestérolémie. 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.
- ❖ **Surveillance biologique** : Une surveillance médicale rigoureuse est indispensable pour détecter et gérer les perturbations métaboliques induites par les ITK, avec des ajustements thérapeutiques individualisés si nécessaire. L'hypercholestérolémie précoce est fréquemment observée sous nilotinib, justifiant un bilan lipidique avant l'instauration du traitement, puis à 3 mois, 6 mois et ensuite une fois par an. La fonction rénale doit également être évaluée avant le traitement et contrôlée régulièrement, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de néphrotoxicité. À l'opposé, l'imatinib a été associé à des effets métaboliques bénéfiques, tels qu'une amélioration de la glycémie à jeun chez les patients diabétiques, une régression du diabète de type 2, ainsi qu'une résolution spontanée de l'hypercholestérolémie.

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique : expérience du service d'hématologie clinique hôpital militaire avicenne

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

Tableau XXXIII : Surveillance et gestion des troubles glycémiques (112)

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.

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

Tableau XXXIV : Principales perturbations du bilan hépatique et leur gestion (109)

ITK	EI	Gestion
<u>Imatinib</u>	Bilirubine > 3 fois la limite supérieure normale (LSN) ou transaminases hépatiques > 5 fois la LSN	➤ 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.	➤ 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.

7. La surveillance de la réponse thérapeutique

La surveillance de la réponse thérapeutique dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) constitue un élément essentiel de la prise en charge, permettant d'évaluer l'efficacité du traitement par les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK), de détecter précocement les résistances et d'adapter la stratégie thérapeutique en conséquence.

Les recommandations actuelles ne considèrent plus nécessaire la réalisation d'une étude médullaire à 3, 6 et 12 mois après l'initiation du traitement (113). L'utilisation de la RT-PCR sur le sang périphérique constitue une alternative adéquate et suffisante pour le suivi de la réponse thérapeutique (114).

Chez les patients présentant une réponse optimale, un taux de transcrits BCR::ABL1 < 1 % indique probablement l'obtention d'une réponse cytogénétique complète (RCyC), rendant ainsi l'examen de la moelle osseuse non indispensable (115).

Quel que soit l'inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) utilisé, la quantification précise de la maladie résiduelle demeure essentielle pour orienter les décisions thérapeutiques ainsi que celles relatives à l'arrêt du traitement.

La réponse aux ITK a été classifiée par l'ELN (2006) en trois catégories : optimale, suboptimale ou alerte et échec (116). Elle a été révisée en 2009, 2013 et 2020 pour intégrer de nouvelles données, en particulier celles concernant l'arrêt thérapeutique (116)–(117).

Ces nouvelles recommandations portent sur la nature de la réponse à atteindre, et ce quel que soit l'ITK utilisé.

Chaque patient doit bénéficier d'une surveillance moléculaire régulière, reposant sur un calendrier défini et des méthodes quantitatives standardisées, sensibles et fiables. Le suivi moléculaire doit être maintenu à vie (61)

Il a été démontré qu'une réponse optimale est associée à un meilleur pronostic à long terme, avec une survie moyenne comparable à celle de la population générale. Dans ce cas, le traitement en cours doit être poursuivi.

En cas d'échec thérapeutique, il est recommandé d'initier un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase différent afin de réduire le risque de progression de la maladie et de décès.

Entre la réponse optimale et l'échec thérapeutique existe une zone intermédiaire, appelée avertissement (warning) (anciennement « réponse sub-optimale »). Ce statut indique que les caractéristiques de la maladie et de la réponse thérapeutique nécessitent une surveillance rapprochée, afin de permettre, si nécessaire, des ajustements thérapeutiques appropriés en cas d'échec.

La valeur de la réponse moléculaire précoce constitue l'un des aspects les plus discutés dans la définition de la réponse thérapeutique (Tableau XXXV), en particulier après trois mois de traitement. Plusieurs études ont montré qu'une concentration de transcrits BCR–ABL1 supérieure à 10 % revêt une signification pronostique ((118), (119).

Cependant, pour définir un échec justifiant un changement de traitement, une seule mesure de la concentration de transcrits BCR–ABL1 n'est pas suffisante. La combinaison de deux mesures, à trois et six mois, ainsi que la réalisation de tests intermédiaires

supplémentaires, fournissent des éléments plus fiables pour décider de l'opportunité d'un passage à un autre inhibiteur de tyrosine kinase.

On distingue les échecs primaires (incapacité à atteindre une réponse donnée à un moment donné) et secondaires (perte de la réponse).

Le rythme de surveillance recommandé est le suivant :

- Une NFS tous les 15 jours jusqu'à obtention d'une réponse hématologique complète stable, puis tous les trois mois
- La recherche quantitative selon l'échelle internationale (IS) des transcrits BCR-ABL sanguins par RQ-PCR doit être effectuée tous les trois mois jusqu'à obtention d'une réponse moléculaire majeure (RMM : BCR-ABL 0,1 % IS) stable, puis au moins tous les six mois.
- Le myélogramme et le caryotype médullaire ne sont indiqués que lorsque les transcrits BCR-ABL sont atypiques, en cas d'ACA, de résistance ou de progression.

Tableau XXXV : Définition des réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires.
D'après (120,121)

Réponse hématologique	RHC	Réponse hématologique complète	Leucocytes < 9 G/L, formule normale, taux de plaquettes < 450 G/L Disparition des symptômes et signes cliniques de la maladie (Notamment la splénomégalie)
Réponses cytogénétiques	RCyC	Réponse cytogénétique complète	Ph1 0 %
	RCyP	Réponse cytogénétique partielle	Ph1 [1 %-35 %]
	RCyM	Réponse cytogénétique majeure	RCyC + RCyP, Ph1 < 35 %
	RCym	Réponse cytogénétique mineure	Ph1 [36 % - 65 %]
		Réponse cytogénétique minime	Ph1 [66 % - 95 %]
		Pas de réponse cytogénétique	Ph1 > 95 %
Réponses moléculaires	RMM	Réponse moléculaire majeure	BCR-ABL1 / ABL1IS ≤ 0,1 %
	RM4	Réponse moléculaire profonde	RQ-PCR positive: BCR-ABL1 / ABL1IS ≤ 0,01 % avec copies ABL1 > 10 000
			RQ-PCR négative : Copies ABL1 [10 000-31 999]
	RM4.5	Réponse moléculaire profonde	RQ-PCR positive: BCR- ABL1 / ABL1IS ≤ 0,0032 % avec copies ABL1 > 32 000
			RQ-PCR négative : Copies ABL1 [32 000-99 999]
	RM5	Réponse moléculaire profonde	RQ-PCR positive: BCR-ABL1 / ABL1IS ≤ 0,001 % avec copies ABL1 > 100 000
			RQ-PCR négative : Copies ABL1 > 100 000

Tableau XXXVI : Réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires au cours du traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase (33)

Durée du traitement	A- Traitement par ITK première ligne (33), ELN 2020]		
	Réponse optimale	Alertes	Échec du traitement
Au début du traitement	NA	ACA à haut risque ELTS score élevé	NA
3 mois	BCR-ABL1 / ABL1 ^{IS} ≤ 10 % Et / Ou Ph+ ≤ 35 %	BCR-ABL1 / ABL1 ^{IS} > 10% et/ou Ph+ 36-95%	BCR-ABL1 / ABL1 ^{IS} > 10% si confirmé entre 1-3 mois RHC non atteinte et/ou Ph+ > 95 %
6 mois	BCR-ABL1 / ABL1 ^{IS} ≤ 1% +/- Ph+ 0	BCR-ABL1 / ABL1 ^{IS} 1% - 10% et/ou Ph+ 1-35%	BCR-ABL1 / ABL1 ^{IS} > 10 % et/ou Ph+ > 35 %
12 mois	BCR-ABL1 / ABL1 ^{IS} ≤ 0,1 %	BCR-ABL1 / ABL1 ^{IS} 0,1 % - 1%	BCR-ABL1 / ABL1 ^{IS} > 1% et/ou Ph+ > 0
Ensuite, et à tout moment	BCR-ABL1 ≤ 0,1 %	BCR-ABL1 ≤ 0,1 %	Perte de RHC Perte de RCyC Perte confirmée de RMM > 1 % , mutations de résistance, ACA à haut risque
Durée du traitement	B- Traitement par ITK seconde ligne [ELN 2013]		
	Réponse optimale	Alertes	Échec du traitement
Au début du traitement	NA	Pas de RHC ou perte de RHC sous imatinib ou Pas de RCy avec un ITK de première ligne ou risque élevé	NA
3 mois	BCR-ABL1 / ABL1 ^{IS} ≤ 10 % Et/ou Ph1 < 65 %	BCR-ABL1 > 10 % Et/ou Ph1 65%- 95%	Pas de RHC, BCR-ABL1 / ABL1 ^{IS} > 10 % Ou Ph1 > 95 % OU Nouvelles mutations *
6 mois	BCR-ABL1 / ABL1 ^{IS} ≤ 10 % Et/ou Ph1 ≤ 35 %	Ph1 35%- 65%	BCR-ABL1 / ABL1 ^{IS} > 10 % Et/Ou Ph1 > 65 % Et/Ou Nouvelles mutations *
12 mois	BCR-ABL1 / ABL1 ^{IS} ≤ 1% Et/ou Ph1 = 0	BCR-ABL1 / ABL1 ^{IS} 1% - 10% Et/ou Ph1 1%- 35%	BCR-ABL1 / ABL1 ^{IS} > 10 % Ou Ph1 > 35 % Et/Ou Nouvelles mutations *
Ensuite, et à tout moment	BCR-ABL1 ≤ 0,1 %	ACC/Ph- (-7 ou 7q-) ou BCR-ABL1 > 0,1 %	Perte de RHC ou perte de RCyC ou RCyP Nouvelles mutations Perte confirmée de RMM* ACC/Ph+

NA : non applicable ; ACC/Ph+, anomalies chromosomiques clonales dans les cellules Ph+ ;
ACC/Ph-, anomalies chromosomiques clonales dans les cellules Ph-.

8. Gestion des résistances thérapeutiques

a. Mécanismes de résistance

La résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) repose sur divers mécanismes. On distingue les phénomènes pharmacologiques, les résistances multi drogues (MDR), entraînant l'expulsion des ITK hors de la cellule, l'activation de voies d'échappement indépendantes de BCR-ABL et des modifications de BCR-ABL (122),(123).

Selon les recommandations de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), on distingue :

- **Résistance primaire (intrinsèque) :** Elle est définie par :
 - ❖ Absence de rémission hématologique après 3 mois.
 - ❖ Absence de réponse cytogénétique après 6 mois d'Imatinib.
 - ❖ Absence de réponse cytogénétique majeure à 12 mois.
 - ❖ Absence de réponse cytogénétique complète (RCC) au traitement à 18 mois.
- **Résistance secondaire (acquise) :** elle correspond à la perte des réponses acquises par la thérapie. Il peut s'agir de :
 - ❖ La perte de la réponse hématologique associée à une progression de la LMC.
 - ❖ La perte de la RCC et/ou d'une augmentation du nombre de mitoses médullaires Ph+.
 - ❖ L'acquisition dans les clones cellulaires Ph+ d'anomalies additionnelles au caryotype.
 - ❖ Une augmentation du taux de transcrits BCR-ABL de plus de 0,5 log confirmée au cours de 2 examens successifs à moins d'un mois d'intervalle (116),(121).

➤ Les résistances dépendantes de BCR-ABL

Elles incluent la duplication du chromosome Philadelphie (Ph1) et l'amplification du gène BCR-ABL, entraînant une surexpression de l'oncoprotéine correspondante, ainsi que des mutations ponctuelles au niveau du domaine tyrosine kinase (DTK) de BCR-ABL (124). Ces mutations altèrent la structure de BCR-ABL et ainsi l'ancrage des ITK, provoquant une réactivation de la TK (125). Elles sont plus fréquemment observées dans les échecs secondaires que dans les échecs primaires, et plus dans les phases avancées que lors de la phase chronique (125). les mutations du gène BCR-ABL confèrent des niveaux variables de résistance aux différents inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK).Celles qui induisent une résistance aux ITK compétitifs de l'ATP se localisent préférentiellement dans quatre régions fonctionnelles importantes de la protéine BCR-ABL : La boucle P (acides aminés 248 à 255), qui forme une poche de liaison de l'ATP ; le site de liaison des ITK situé en position T315 ; le domaine catalytique (acides aminés 351 à 359) ; ainsi que la boucle d'activation (boucle A) (acides aminés 379 à 396), qui régule la conformation active ou inactive de la protéine BCR-ABL (figure 36).

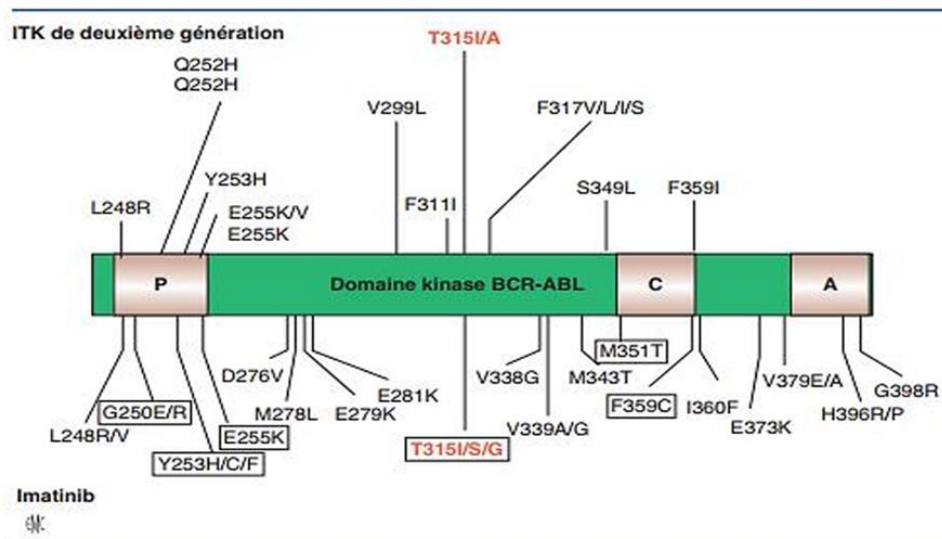


Figure 36 : Représentation schématique des mutations ponctuelles du domaine kinase de BCR-ABL.

La partie basse du schéma montre un panel de mutations ponctuelles de BCR-ABL résistant à l'imatinib. Les mutations encadrées sont celles les plus fréquemment mises en évidence. La partie haute du schéma illustre les mutations ponctuelles de BCR-ABL les plus fréquemment retrouvées sous inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de deuxième génération. La mutation T315I entraîne une résistance totale à l'imatinib, au dasatinib, au nilotinib et au bosutinib. P : boucle P ; C : domaine catalytique ; A : domaine d'activation. (3)

La mutation T315I confère une résistance complète à l'ensemble des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) compétitifs de l'ATP, à l'exception du ponatinib, un ITK de troisième génération.

Dans le cadre des résistances à l'imatinib, plus de cent mutations ponctuelles affectant le domaine tyrosine kinase (DTK) de BCR-ABL ont été décrites. Sept acides aminés sont particulièrement impliqués : G250, Y253, E255, T315, M351, F359 et H396 (figure 36). Le spectre des mutants résistants aux ITK de deuxième génération (bosutinib, dasatinib et nilotinib) est plus restreint que celui observé avec l'imatinib (figure 37) (147,148). Chez les patients traités par dasatinib, les principales mutations associées à la résistance sont T315I/A, F317L/I/V/S et V299L (figure 37) (126).

Sous nilotinib, les mutations prédominantes sont T315I, Y253H, E255K/V et F359C/V (figure 37) (127). Les principales mutations de résistance au bosutinib sont les formes T315I, G250E, E225K et V299L (128). La résistance au ponatinib est généralement due à des mutations composites, survenant sur le même allèle de BCR-ABL, le plus souvent impliquant le résidu T315 (129).

Pour l'asciminib, plusieurs mutations ont été identifiées, incluant : G109D, Y115N, M244V, V289I, A337V/T, L340Q, A344P, E355G, F359V/I, A433D, E462K, G463D/S, P465S/Q/R, V468F, S501R, I502L/N et V506M. ces mutations peuvent altérer l'efficacité de l'asciminib en modifiant son site de liaison allostérique sur BCR-ABL. Elles impliquent non seulement des

acides aminés de la poche myristoyl, mais aussi des résidus importants pour le contact avec les domaines SH2 et SH3. Certaines mutations ciblent même des acides aminés situés en dehors du domaine tyrosine kinase, ce qui peut influencer la sensibilité à l'asciminib. (61)

TABLEAU XXXVII : Mutations de résistance aux ITK de deuxième et troisième génération et à l'asciminib (58)

ITK	Mutations de résistance
Dasatinib	V229L, T315I/A, F317L/V/I/C
Nilotinib	Y253H, E255K/V, T315I, F359V/I/C
Bosutinib	E255K/V, V299L, T315I
Ponatinib	T315M/L, I315M/L
Asciminib liste provisoire	G109D, Y115N, M244V, V289I, A337V/T, L340Q, A344P, E355G, F359V/I, A433D, E462K, G463D/S, P465S/Q/R, V468F, S501R, I502L/N, V506M

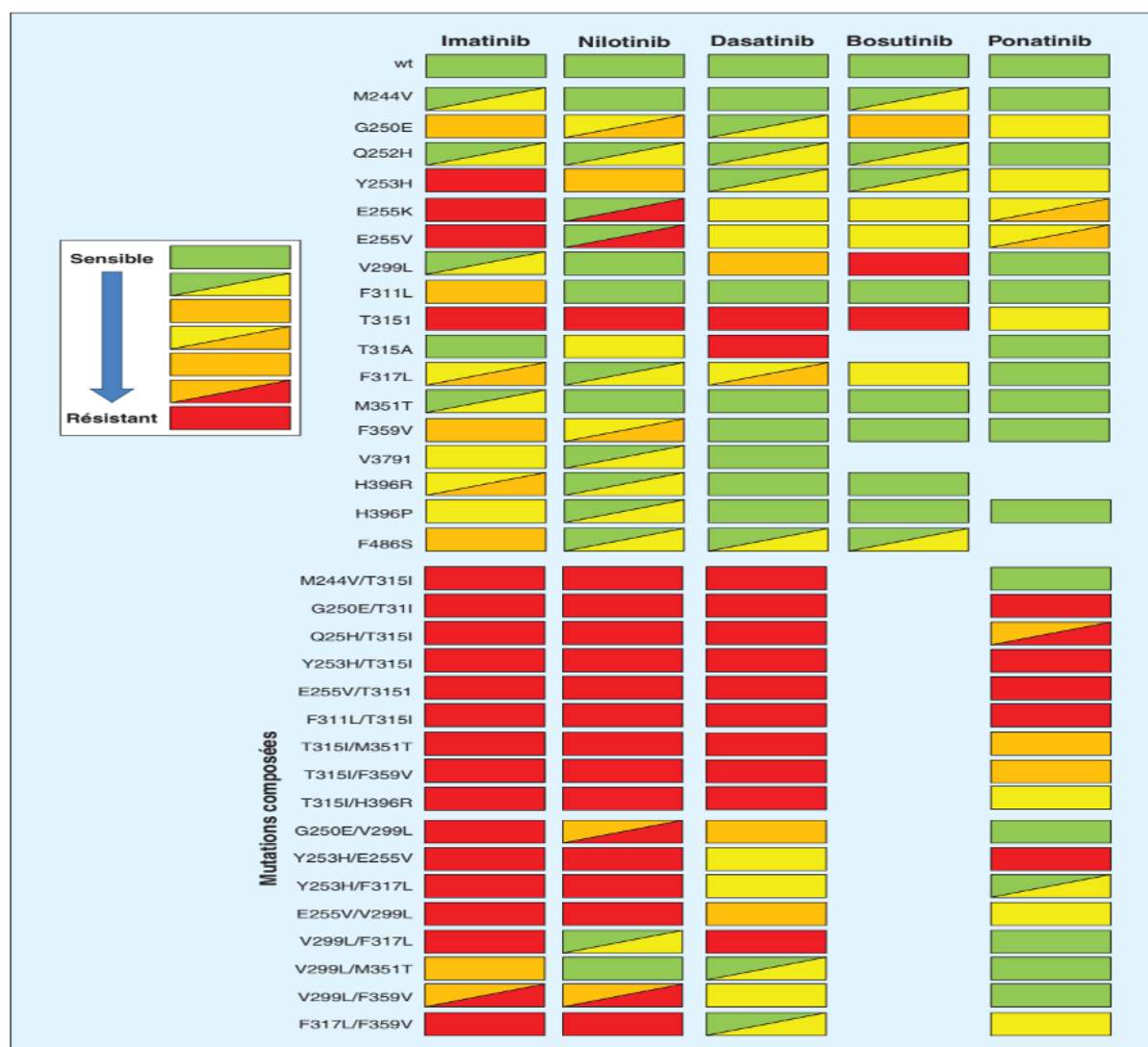


Figure 37 : Activité des inhibiteurs de tyrosine kinase sur les mutants BCR-ABL les plus fréquemment détectés dans le cadre de résistance. (130)

➤ Résistances BCR-ABL indépendantes

Elles résultent le plus souvent d'une évolution clonale de la maladie, impliquant l'activation d'autres oncogènes que BCR-ABL, responsables de la progression leucémique, ainsi que l'activation de voies de signalisation kinasiques alternatives, notamment SRC et RAS.

Tous ces mécanismes peuvent être intriqués et intervenir à différents niveaux au sein des divers compartiments cellulaires hématopoïétiques (131).

b. Gestion des résistances

La compréhension des mécanismes de résistance à l'imatinib a permis le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à surmonter cette résistance et à éradiquer la maladie résiduelle. Les mutations de BCR-ABL constituent le mécanisme principal de résistance acquise. Dans ce contexte, d'autres inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL ont été développés. Parmi eux, le dasatinib et le nilotinib se sont montrés actifs in vitro contre la plupart des mutations, à l'exception de la mutation T315I.

En cas de résistance à un traitement de première ligne, le changement d'ITK est nécessaire car le risque de progression est élevé. Les ITK disposant d'une AMM dans la LMC-PC résistante à au moins un autre ITK compétitif de l'ATP sont le dasatinib, le nilotinib, le bosutinib et le ponatinib.

Ce dernier est un inhibiteur de BCR-ABL conçu pour se lier à la kinase en présence de la mutation T315I. Il bloque l'autophosphorylation de BCR-ABL, native ou mutée, par inhibition compétitive de la fixation de l'ATP sur la protéine en conformation inactive. Il inhibe également l'activité d'autres kinases telles que SRC, FLT3, VEGF-R, FGF-R, c-KIT et PDGF-R.

Le choix de l'ITK en deuxième ligne repose principalement sur le résultat de l'analyse mutationnelle de BCR-ABL. En présence d'une mutation, le degré de sensibilité in vitro des différents mutants aux ITK constitue un guide utile, bien que limité (figure 27). En cas de résistance à un ITK de deuxième génération en deuxième ligne, les données d'efficacité disponibles, bien que indirectes, suggèrent le ponatinib en troisième ligne plutôt qu'un autre ITK de deuxième génération (132). L'allogreffe de CSH doit être envisagée chez les patients multirésistants ou ayant évolué vers la phase accélérée ou blastique.

❖ Traitement de 2eme ligne

Plusieurs raisons pourraient pousser le clinicien au changement thérapeutique d'un ITK de première ligne.

En cas d'échec ou de résistance au traitement, un médullogramme doit être réalisé afin de déterminer correctement la phase de la maladie et de documenter toute évolution clonale.

Tous les patients devraient bénéficier d'une recherche des mutations du domaine kinase de BCR-ABL1, ce qui permet de guider le choix de l'ITK de deuxième ligne (33).

En cas d'intolérance ou de complications liées au traitement, la décision de changer de thérapie reste en partie subjective, dépendant du patient, du médecin, du système de santé et du niveau de réponse.

En cas d'alerte, le changement thérapeutique est facultatif et dépend de la possibilité d'un arrêt thérapeutique ultérieur, ainsi que de facteurs tels que l'âge, le mode de vie, les comorbidités et la tolérance au traitement.

Le but du traitement par ITK, en particulier par l'imatinib, est d'atteindre une RCyC ou une RM2 (PCR <1 % IS) dans les 12 mois et de maintenir cette rémission. Pour les ITK de deuxième génération, la RCyC devrait être obtenue plus précocement (dans les 6 mois) pour un résultat optimal (133). Par ailleurs, un changement de traitement doit être envisagé chez les patients qui ne sont pas en rémission hématologique à 3 mois.

La question du changement de traitement à 3 mois, en fonction du taux de BCR-ABL1, reste débattue. Certaines équipes recommandent une surveillance moléculaire sériée entre 3 et 6 mois afin de déterminer précisément la réponse des patients sous imatinib présentant un taux de transcrit BCR-ABL1 supérieur à 10 % à 3 mois. Si ce taux reste au-dessus de 10 % à 6 mois, les chances d'atteindre une RCyC sont faibles et un changement de traitement peut être envisagé (134).

En l'absence de mutations du domaine kinase de BCR-ABL1, les recommandations concernant le choix de l'ITK de deuxième génération en seconde ligne restent peu précises : tous les ITK de deuxième intention sont efficaces, mais aucune étude comparative directe entre eux n'a été réalisée. Dans ce contexte, le choix de l'ITK repose principalement sur le profil du patient, incluant l'âge, les comorbidités, la tolérance éventuelle au premier ITK, et d'autres facteurs cliniques. Le traitement par ITK doit être poursuivi quotidiennement tout au long des différentes phases de la maladie, même chez les patients en phase chronique n'ayant

pas atteint la RCyC. En effet, les ITK semblent toujours améliorer la survie dans cette situation, bien qu'aucune étude systématique n'ait encore expliqué ce phénomène.

Tous les ITK de première intention sont approuvés pour une utilisation en deuxième ligne aux doses indiquées précédemment.

Il est actuellement admis que la définition de la réponse en deuxième ligne doit être identique à celle appliquée en première intention (tableau XXXVIII, 1ère section, ELN 2020).

(33)

Tableau XXXVIII : Recommandations thérapeutiques de 2eme ligne en phase chronique (35)

Deuxième ligne, intolérance à l'ITK de 1^{ère} 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

Tableau XXXIX : inhibiteurs de tyrosine kinase recommandés en cas de mutations

BCR ::ABL1(61)	
M244V	Nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib
Y253H	Dasatinib, bosutinib, ponatinib, asciminib
E255K/V	Dasatinib, ponatinib, asciminib
V299L	Nilotinib, ponatinib, asciminib
T315I	Ponatinib, asciminib
F317L/V/I/C, T315A	Nilotinib, bosutinib, ponatinib, asciminib
F359V/I/C	Dasatinib, ponatinib
A337V/T, L340Q, A344P, A433D, G463D/S, P465S/Q, V468F, F497L, I502L/N, V506L/M	A priori imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib, bien que les données d'IC50 ne soient pas disponibles pour beaucoup de ces mutation

9. Arrêt du traitement

L'arrêt du traitement constitue aujourd'hui l'un des objectifs principaux de la prise en charge des patients atteints de LMC. Ainsi, les choix thérapeutiques doivent être orientés en tenant compte de cette perspective.

Il s'agit d'une approche susceptible d'améliorer significativement la qualité de vie des patients ainsi que les considérations éthiques du traitement, tout en réduisant son impact économique.

De nombreuses études ont démontré que les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ne parviennent pas à éradiquer les cellules souches leucémiques quiescentes. En effet, la majorité des patients répondeurs traités par ITK présentent encore des transcrits BCR-ABL détectables, et les cellules CD34⁺ BCR-ABL⁺ résiduelles sont leucémogènes chez la souris (135). In vitro, les cellules hématopoïétiques primitives CD34⁺CD38⁻ se montrent résistantes à l'apoptose induite par les ITK, malgré l'inhibition effective de l'activité kinase de BCR-ABL (135),(136). Cette insensibilité semble mettre en jeu des voies de survie indépendantes de BCR-ABL. Des efforts de recherche sont déployés dans le but d'en comprendre les mécanismes et de développer des stratégies de ciblage thérapeutique (137)

Cela dit, le maintien d'un traitement à vie n'est pas nécessaire pour l'ensemble des patients. Toutefois, de nombreuses interrogations demeurent concernant la profondeur de la rémission moléculaire, la durée optimale du traitement, les facteurs prédictifs de succès ainsi que la sécurité.

De nombreux essais cliniques nationaux ou internationaux, à promotion pharmaceutique ou académique, sont menées depuis plus de dix ans (tableau XXXX), Ces études ont mis en évidence qu'environ 50 % des patients présentant une réponse moléculaire profonde et durable sous ITK peuvent maintenir au minimum une réponse moléculaire majeure après l'arrêt du traitement. Cet état est désigné sous le terme de « rémission sans traitement » (treatment-free remission, TFR) (138).

Les rechutes moléculaires surviennent dans plus de 85 % des cas au cours de la première année suivant l'arrêt du traitement, justifiant ainsi une surveillance moléculaire étroite durant cette période initiale. Ces rechutes demeurent généralement sensibles à la reprise du traitement par ITK (3).

Des études sont actuellement en cours afin d'identifier des biomarqueurs capables de prédire le succès ou l'échec d'une tentative d'arrêt du traitement. (3)

Par ailleurs, plusieurs facteurs pronostiques cliniques influençant la probabilité d'atteindre une rémission sans traitement (TFR) sont déjà bien établis. Parmi eux, un score de Sokal élevé et un antécédent de résistance aux ITK constituent des facteurs défavorables, tandis qu'une réponse moléculaire profonde maintenue sur une longue durée représente un facteur favorable (3).

Tableau XXXX : Études cliniques sur l'interruption des ITK chez les patients en phase chronique (139)

Etudes	Traitement avant arrêt	Réponse requise pour l'arrêt	Définition de rechute	TFR % (temps médian de suivi)
STIM1	IFN puis imatinib pendant ≥ 3 ans	RM ^{4.5} pendant ≥ 2 ans	Perte de RMM ou augmentation de ≥ 1 log dans BCR-ABL	9 % (55 mois)
STIM2	imatinib pendant ≥ 3 ans	RM ^{4.5} pendant ≥ 2 ans	Perte de RMM ou augmentation de ≥ 1 log dans BCR-ABL	Résultats primaires : 46 % (2 ans)
ALLG CML8 TWISTER Study	Imatinib pendant ≥ 3 ans	RM ^{4.5} pendant ≥ 2 ans	Perte de RMM ou perte confirmée de RM ^{4.5}	45 % (42 mois)
ISAV	Imatinib	Indétectable	Perte de RMM	51.9 % (36 mois)
EURO-SK	Imatinib nilotinib dasatinib	RM ^{4.5} pendant ≥ 1 an	Perte de RMM	Résultats primaires : 61 mois) Essai en cours
STOP 2G-TKI pilot	Nilotinib or dasatinib	RMC pendant au moins 29 mois	Perte de RMM	Résultats primaires : 61,1% Essai en cours
DADI	Dasatinib	Réponse moléculaire profonde	Perte de la réponse moléculaire profonde	49 % (6mois)
ENEST Freedom	Nilotinib première ligne	RM ^{4.5} pendant ≥ 1 an	Perte de RMM	48,2% (5ans)
ENESTop	Nilotinib première ligne (≥ 3 ans total ; ≥ 2 ans nilotinib)	RM ^{4.5} pendant ≥ 1 an	confirmée de RM ⁴ ou de RMM	46% (196 semaines)
ENESTpath	Imatinib (≥ 2 ans) et nilotinib	RM ^{4.5} pendant ≥ 1 an vs RM ^{4.5} pendant ≥ 2 ans randomisée	confirmée de RM ⁴ ou de RMM	En cours
DASFREE Dasatinib Functional Cure CA180-406 Study	>2ans dasatinib	RM ^{4.5} pendant ≥ 1 an	Perte de RMM	46% (24 mois)

En pratique, il serait judicieux de tenir compte des recommandations émises par le NCCN américain (National Comprehensive Cancer Network) (140), l'ELN (33) ou le France Intergroupe des leucémies myéloïdes chroniques (Fi-LMC) (Tableau XXXXI) .

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique : expérience du service d'hématologie clinique hôpital militaire avicenne

Tableau XXXI: comparaison des critères d'éligibilité à un premier arrêt du traitement selon l'ELN(33) , Le groupe Fi-LMC, et la NCCN (140).

Paramètres	ELN	Intergroupe Fi-LMC	NCCN
Âge	----	≥ 18 ans au moment de l'arrêt de traitement	≥ 18 ans
Phase de la LMC	PC uniquement	PC uniquement	Phase chronique, pas d'antécédent d'accélération ou d'accutisation
Cytogénétique au diagnostic	Indifférent	Indifférent	Indifférent
Score pronostique au diagnostic	Indifférent	Indifférent	Indifférent
Type de transcrit BCR-ABL	b2a2 (e13a2), b3a2 (e14a2) typique	b2a2 (e13a2), b3a2 (e14a2) ou b2a2+b3a2	-----
Durée de traitement par ITK	≥ 5 ans	≥ 5 ans	≥ 3 ans
Type de réponse moléculaire profonde	RM4 ou mieux	RM4.5 au moins	RM4 BCR-ABL≤0,01% objectivée sur au moins 4 tests de 3 mois d'intervalle
Durée de réponse moléculaire profonde	>2 ans	≥ 2 ans	≥ 2 ans
Historique thérapeutique	Pas d'antécédent d'échec thérapeutique Traitement de première ligne ou de 2eme ligne si l'intolérance était le seul motif du changement d'ITK	Exclusion en cas d'antécédent de progression sous traitement, de réponse suboptimale ou de résistance Exclusion en cas d'allogreffe	ITK approuvés seulement
Autres	Critères obligatoires : -patient motivé, avec communication accessible -accès à une RQ-PCR de qualité avec communication rapide des résultats -accord du patient pour un monitoring plus fréquent après l'arrêt du traitement à savoir mensuellement les 6 premiers mois puis tous les 2 mois jusqu'à 12 mois puis tous les 3 mois		-Avoir accès à la réalisation d'une RQPCR ayant une sensibilité de détection d'une RM4,5, avec résultat fourni dans un délai de 2 semaines -monitoring moléculaire mensuel pour les 6 premiers mois suivant l'arrêt, bi-mensuel entre 7 et 12 mois, trimestriellement après pour les patients qui restent en RMM -Repris du traitement par ITK dans les 4 semaines suivant la perte de la RMM, avec monitoring moléculaire mensuel jusqu'à rétablissement de la RMM, puis tous les 3 mois. Faire la recherche des mutation BCRABL DTK, le monitoring moléculaire mensuel doit être réalisé pour 6 mois additionnels.



DISCUSSION DES RESULTATS



Notre travail est une étude rétrospective menée au sein du service d'hématologie clinique de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, sur une période de dix ans, allant de juin 2015 à juin 2025, portant sur 20 patients suivis pour une leucémie myéloïde chronique (LMC). L'analyse et la comparaison des résultats obtenus avec ceux rapportés dans la littérature permettent de formuler plusieurs observations et commentaires.

IV. Données épidémiologiques

1. L'âge

L'âge moyen des patients de notre série était de 55,8 ans, se situant dans une position intermédiaire par rapport aux données de la littérature. Il était inférieur à celui rapporté par la base SEER 2025 (66 ans) ainsi que par Stagno et al. (61,7 ans) et Pajiep et al. (60 ans), mais supérieur à celui observé dans les séries de Brümmendorf et al. (53 ans), de M. Othmane Berrada (50,1 ans) et surtout de Benshikh et al. (45 ans).

Ces différences d'âge pourraient s'expliquer par la variabilité des caractéristiques démographiques des populations étudiées, ainsi que les contextes géographiques et socio-économiques distincts.

Tableau XXXXII : Comparaison de la moyenne d'âge de notre étude avec les données de la littérature.

Séries	Age moyen (ans)
SEER 2025 (141)	66
Stagno F et al 2025 (142)	61,7
Pajiep M et al 2021(143)	60
Brummendorf et al .2022(144)	53
Benshikh s et al.2024 (21)	45
M. Othmane Berrada 2022(145)	50,1
Notre série	55,8

2. Sexe

Le sexe masculin est prédominant dans notre série. En effet, les travaux publiés précédemment, tant au niveau international que national, montrent un sexe-ratio inférieur à celui observé dans notre étude.

Ainsi, dans la littérature internationale Siegel et al (1,35), Pajiep M et al (1,3) et dans les études marocaines, Benchikh S et al (1,03), M. Othmane Berrada (1,08), la prédominance masculine est faible ou le sexe féminin est légèrement majoritaire.

En revanche, dans notre série, le sexe masculin représente 65% des cas, avec un sexe-ratio de 1,85, ce qui est comparable uniquement à la série de Djimadoun Mbanga et al. (1,8).

Cette prédominance pourrait s'expliquer par la variation naturelle du sexe-ratio dans les populations étudiées ou par la taille des échantillons entre les différentes séries.

Tableau XXXXIII : Comparaison de sex-ratio de notre série avec d'autres séries de la littérature

Séries	Pays	Sexe-ratio
Siegel et al (146)	USA	1, 35
Pajiep M et al 2021 (143)	France	1,3
Djimadoun Mbanga et al 2021 (147)	Tchad	1.8
Sabiha gherrass 2020(148)	Algérie	1.27
Benchikh S et al 2024(21)	MAROC	1,03
M. Othmane Berrada 2022(145)	Fès	1,08
Notre série	Marrakech	1,85

V. Démarche diagnostique

1. Présentation clinique

1.1 Circonstances de découverte et tableau clinique

Dans notre série, les symptômes les plus fréquents étaient la pesanteur de l'hypochondre gauche (75 %), l'amaigrissement (70 %), le syndrome anémique (65 %), l'altération de l'état général (50 %), suivis de l'asthénie (35 %) et de la fièvre (25 %).

La fréquence de la pesanteur de l'hypochondre gauche est proche de celle rapportée par Urgessa et al. (92 %), mais demeure nettement supérieure aux taux observés dans les autres études, notamment celles de Djimadoun Mbanga (24,07 %), Inam Al Abady (17,1 %) et Othmane Berrada (14,56 %).

L'amaigrissement dans notre série (70 %) est comparable à celle rapportée par Inam Al Abady et al. (74,3 %), mais plus élevée que dans plusieurs autres études, traduisant un impact significatif de la maladie sur l'état général.

Le syndrome anémique a été retrouvé chez 65 % des patients de notre série, une fréquence plus importante que dans certaines séries de la littérature, pouvant être liée à un diagnostic plus tardif ou à une atteinte médullaire plus marquée.

L'altération de l'état général (50 %) reste également plus fréquente que dans les études de Sofia Habib Allah et d'Othmane Berrada, qui rapportent des valeurs proches de 15 %.

Enfin, la fièvre a été notée chez 25 % des patients, un taux intermédiaire comparativement aux autres séries, confirmant son caractère inconstant au cours de la maladie.

Globalement, notre série se caractérise par des fréquences élevées de certains symptômes cliniques, suggérant un retard diagnostique et soulignant l'importance d'un dépistage précoce afin d'améliorer la prise en charge.

Tableau XXXIV : Comparaison des symptômes rapportés dans les différentes séries

Symptômes	Urgessa et al.2024 (149)	Djimadoum Mbanga et al.2021 (147)	Inam Al Abady et al.2021 (150)	Sabiha gherrass 2020 (148)	Sofia Habib Allah 2021 (151)	M. Othmane Berrada 2022(145)	Notre série
PHG	92%	24,07%	17,1%	25,2%	15,7%	14,56%	75 %
Amaigrissement	88%	27,77%	74,3%	20,6%	–	20,39%	70 %
Syndrome anémique	–	–	–	–	78,9%	12,62%	65 %
AEG	–	–	–	–	15%	14,56%	50%
Asthénie	96,4%	–	87,1%	20,6%	–	32,04%	35%
Fièvre	59,8%	3 ,70%	65,7%	–	24,6%	14,56%	25%

1.2 L'examen clinique

Dans notre série, la splénomégalie (SPM) était le signe clinique le plus fréquent, retrouvée chez 75 % des patients, ce qui est en concorde avec plusieurs séries publiées (Tableau XXXV).

La fréquence observée est comparable à celles rapportées par Sofia Habib Allah (78,9 %) et Sabiha Gherrass (70,4 %), bien qu'inférieure aux séries de Djimadoum Mbanga et al. (100 %) et d'Inam Al Abady et al. (95,7 %).

La pâleur cutanéomuqueuse était présente chez 65 % des patients, ce qui est en concorde avec la littérature, notamment les séries de Sabiha gherrass (65,4 %) et d'Urgessa et al. (65,3 %).

L'hépatomégalie était absente dans notre série, alors que sa fréquence varie de 5,6 à 35,5 % dans ces études.

Les adénopathies n'ont pas été observées chez nos patients, ce qui concorde avec les séries publiées où leur fréquence reste faible ou modérée (Tableau XXXXV).

Tableau XXXXV : Fréquence des principales manifestations cliniques chez les patients atteints de LMC dans notre série comparée aux séries publiées

Caractéristiques cliniques	Jabbour E et al.2024 (108)	Inam Al Abady et al.2021 (150)	Urgessa et al.2024 (149)	M Coulibaly Youssouf 2023 (152)	Djimado um Mbanga et al.2021 (147)	Sabiha gherrass 2020 (148)	Sofia Habib Allah 2021 (151)	M. Othmane Berrada 2022 (145)	Notre série
SPM	40 %	95,7%	89,2%	90,9%	100%	70.4 %	78,9%	47,57%	75%
HPM	10%	21,4%	35,5%	21,3%	14,81%	5,6%	32,5%	12,62	0%
ADP	–	–	–	18,2%	–	–	15%	–	0%
Pâleur CM	–	85,7%	65,3%	26,7%	100%	65,4%	–	6,8%	65%

2. Diagnostic biologique

2.1 Anomalies hématologiques orientant le diagnostic

2.1.1 Hémogramme

a. Numération de la formule sanguine

➤ Les leucocytes

Dans notre série, le taux moyen de leucocytes à l'admission était de 203,7 G/L, avec des extrêmes allant de 24 à 361,2 G/L, traduisant une hyperleucocytose marquée, caractéristique de la phase chronique de la LMC au moment du diagnostic.

Ce niveau d'hyperleucocytose est comparable à celui rapporté par Sofia Habib Allah et al. (211,7 G/L) et Segbena et al. (188,7 G/L), mais reste inférieur aux valeurs plus élevées décrites par Djimadoum Mbanga et al. (329,5 G/L) et M. Othmane Berrada (319,1 G/L). À l'inverse, il est supérieur à celui observé par Stagno et al. (128,4 G/L).

Les larges extrêmes rapportés dans la littérature, atteignant jusqu'à 960 G/L dans la série de Coulibaly Youssouf, illustrent l'hétérogénéité de la présentation clinique et la

fréquence d'un diagnostic posé à un stade d'hyperleucocytose importante, notamment dans les contextes de retard de consultation.

Tableau XXXXVII : Comparatif des valeurs des leucocytes dans plusieurs séries

Séries	Taux moyen de leucocytes G/L	Extrêmes (G/L)
Segbena et al.	188,7	–
Chakrabarti et al.2025 (154)	268,4	–
Stagno F et al.2025 (142)	128,4	24,4–368,3
Inam Al Abady et al.2021(150)	153,7	29 – 436
M Coulibaly youssouf 2023(152)	256,4	5,7 – 960
Djimadoum Mbanga et al.2021(147)	329,5	144–515
Sabiha gherrass 2020 (148)	152	22.2 – 540
M. Othmane Berrada 2022(145)	319,1	2,9 – 756
Sofia Habib Allah.2021(151)	211,7	3,2 – 793,8
Notre série	203,7	24 –361,2

➤ **Le taux de plaquettes**

Dans notre cohorte, le taux moyen de plaquettes était de 434,15 G/L, avec des extrêmes allant de 121 à 1328 G/L, témoignant d'une grande hétérogénéité biologique allant de la thrombopénie à la thrombocytose.

Ce résultat est similaire à celui rapporté par Chakrabarti et al., 2025 (425,4 G/L), Sabiha Gherrass, 2020 (422 G/L) et Sofia Habib Allah, 2021 (427,34 G/L), chez qui la thrombocytose était également une anomalie fréquemment observée au diagnostic.

En revanche, notre taux moyen diffère de celui de Segbena et al. (491 G/L), plus élevé, traduisant une thrombocytose plus marquée, et de Djimadoum Mbanga et al., 2021 (315,5 G/L), plus bas, suggérant une proportion plus importante de patients présentant une thrombopénie.

Ces différences peuvent s'expliquer par la taille des cohortes, les critères d'inclusion, le stade évolutif de la maladie au moment du diagnostic ainsi que par des variations biologiques entre les populations étudiées.

Tableau XXXXVIII : Comparatif des valeurs de plaquettes dans plusieurs séries

Séries	Taux moyen de plaquettes G/L	Extrêmes
Segbena et al.(153)	491	–
Chakrabarti et al.2025(154)	425,4	165 – 800
Inam Al Abady et al.2021(150)	377.1	98 – 1188
Sabiha gherrass 2020(148)	422	100 – 1057
M Coulibaly youssouf 2023 (152)	498,4	47 –1726
Djimadoun Mbanga et al.2021(147)	315,5	20 – 611
M. Othmane Berrada 2022(145)	387	39 – 1400
Sofia Habib Allah.2021(151)	427.3	47– 1804
Notre série	434,15	121 – 1328

➤ L'hémoglobine

La comparaison du taux moyen d'hémoglobine de notre série avec les données de la littérature met en évidence la fréquence de l'anémie au moment du diagnostic.

Dans notre série, le taux moyen d'hémoglobine était de 9,49 g/dl, avec des valeurs extrêmes comprises entre 6,9 et 12,9 g/dl, confirmant la présence d'une anémie modérée chez une proportion importante de patients.

Ce taux est comparable à ceux rapportés par Sofia Habib Allah et al. (9,4 g/dl) et M. Coulibaly Youssouf et al. (9,6 g/dl), et légèrement inférieur aux valeurs observées par Inam Al Abady et al. (10,1 g/dl) et Sabiha Gherrass (10 g/dl). En revanche, il reste supérieur aux taux rapportés par Chakrabarti et al. (8,73 g/dl) et Djimadoun Mbanga et al. (8,85 g/dl).

Globalement, nos résultats s'inscrivent dans les tendances de la littérature et confirment que l'anémie demeure une manifestation fréquente de la maladie, soulignant l'importance d'un bilan hématologique systématique au moment du diagnostic.

Tableau XXXIX : Comparatif des valeurs d'hémoglobine dans plusieurs séries

Séries	Taux moyen d'hémoglobine(g/dl)	Extrêmes(g/dl)
Chakrabarti et al. 2025(154)	8,73	–
Inam Al Abady et al.2021(150)	10.1	6.3 – 16
Sabiha gherrass 2020(148)	10	6 – 14
M Coulibaly youssouf 2023 (152)	9,6	4 – 15,1
Djimadoum Mbanga et al.2021(147)	8,85	5,6 – 12,1
Sofia Habib Allah.2021(151)	9,4	3,3 – 14,4
Notre série	9,49	6.9 – 12,9

b. Frottis sanguin

L'analyse comparative du taux moyen de myélémie dans notre série par rapport aux données de la littérature met en évidence une élévation fréquente de la myélémie au moment du diagnostic, traduisant l'hyperleucocytose et la prolifération médullaire caractéristiques de la maladie.

Dans notre série, le taux moyen de myélémie était de 40,45 %, avec des valeurs extrêmes comprises entre 23 % et 52 %. Ces résultats sont proches de ceux rapportés par Sabiha Gherrass et al. (40 %). En revanche, ce taux est supérieur à celui rapporté par M. Coulibaly Youssouf et al. (21,03 %) et inférieur à celui observé par Sofia Habib Allah et al. (46 %).

Les valeurs extrêmes de notre série sont moins étendues que celles rapportées dans certaines études, notamment Sofia Habib Allah et al. (0–89 %) et M. Coulibaly Youssouf et al. (0–79 %), suggérant une variabilité moindre de la myélémie chez nos patients.

Globalement, notre série s'inscrit dans les tendances décrites dans la littérature, confirmant que la myélémie constitue un paramètre biologique important reflétant l'activité proliférative de la maladie et soulignant l'intérêt de son évaluation systématique lors du diagnostic.

Tableau XXXXX : Comparatif des taux moyens de myélémie dans plusieurs séries

Séries	Taux moyen de myélémie (%)	Extrêmes (%)
Sabiha gherrass 2020(148)	40	16 – 69
M Coulibaly youssouf 2023 (152)	21,03	0 – 79
M. ZEROUALI SALAH EDDINE 2019 (155)	33	10– 71
Sofia Habib Allah.2021(151)	46	0 – 89
Notre série	40.45	23 – 52

2.1.2 Myélogramme

La comparaison du taux moyen de blastes dans notre série avec les données de la littérature montre que la majorité des patients étaient diagnostiqués à un stade chronique de la maladie, caractérisé par une faible proportion de blastes.

Dans notre série, le taux moyen de blastes était de 3 %, avec des valeurs extrêmes comprises entre 1 % et 15 %. Ce taux est comparable à ceux rapportés par Inam Al Abady et al. (2,6 %) et Sabiha Gherrass (2 %), et inférieur à ceux observés par Sofia Habib Allah et al. (6 %) et M. Othmane Berrada et al. (6,9 %).

Les valeurs extrêmes observées dans notre série restent inférieures à celles rapportées par certaines études, notamment M. Zerouali Salah Eddine et al. (Jusqu'à 27 %) et M. Othmane Berrada et al. (Jusqu'à 93 %), suggérant une faible proportion de formes avancées dans notre population.

Globalement, ces résultats confirment que nos patients ont été majoritairement diagnostiqués en phase chronique, ce qui constitue un facteur pronostique favorable et

souligne l'intérêt d'un diagnostic précoce pour prévenir l'évolution vers les phases accélérée ou blastique.

Tableau XXXXI : Comparatif des taux moyens de blastes dans plusieurs séries

Séries	Taux moyen de blastes (%)	Extrêmes (%)
Inam Al Abady et al.2021(150)	2.6	1 – 6
Sabiha gherrass 2020(148)	2	0–9
M. ZEROUALI SALAH EDDINE 2019(155)	4	0–27
M. Othmane Berrada 2022(145)	6,9	1 – 93
Sofia Habib Allah.2021(151)	6	1 – 28
Notre série	3	1 – 15

2.2 Confirmation du diagnostic

a. Diagnostic cytogénétique

➤ Le caryotype

L'analyse cytogénétique comparée de notre série et des données de la littérature confirme la place centrale de la translocation t(9;22) dans le diagnostic de la maladie.

Dans notre série, la t(9;22) isolée a été retrouvée chez 100 % des patients, ce qui est concordant avec les résultats rapportés par Sabiha Gherrass (100 %) et M. Coulibaly Youssouf et al. (100 %), et légèrement supérieur aux taux observés dans d'autres séries, notamment Jabbour et al. (95 %), Sofia Habib Allah et al. (90 %) et M. Zerouali Salah Eddine et al. (92,5 %).

Les cas de t(9;22) négative sont rares dans la littérature, rapportés essentiellement par Jabbour et al et Sofia Habib Allah (5 % chacun), alors qu'aucun cas n'a été observé dans notre série. Cette absence pourrait être expliquée par la confirmation systématique du diagnostic par des techniques cytogénétiques et moléculaires sensibles.

Les anomalies cytogénétiques additionnelles (ACA), connues pour leur impact pronostique péjoratif, ont été rapportées avec des fréquences variables dans la littérature, allant de 1,6 % à 15 %, notamment dans les séries de Jabbour et al et Sofia Habib Allah et al.

Aucune anomalie cytogénétique additionnelle n'a été retrouvée dans notre série, suggérant une prédominance de formes cytogénétiquement simples, possiblement diagnostiquées à un stade plus précoce.

Globalement, nos résultats s'inscrivent dans les données de la littérature et soulignent l'importance de l'analyse cytogénétique non seulement pour le diagnostic, mais également pour la stratification pronostique et l'orientation thérapeutique.

Tableau XXXXII : Comparaison des résultats du caryotype de notre série avec les différentes séries publiées

Séries	t(9;22) isolée	t(9;22) négative	ACA
Jabbour E et al.2024 (108)	95%	5%	10 à 15%
Smith et al.(156)	86,4%	–	5%
M Coulibaly youssouf 2023 (152)	100%	–	1,6%
Djimadoun Mbanga et al.2021(147)	33,3%	–	–
Sabiha Gherrass 2020(148)	100%	–	0%
M. ZEROUALI SALAH EDDINE 2019 (155)	92,5%	–	–
Sofia Habib Allah.2021(151)	90%	5%	10%
Notre série	100%	0	–

b. Diagnostic moléculaire

➤ **RQ-PCR (Real-Time Quantitative PCR)**

L'analyse moléculaire constitue un élément clé dans le diagnostic et le suivi de la maladie.

Dans notre série, l'ensemble des patients (100 %) a bénéficié d'une étude moléculaire, avec une positivité du transcrit M-BCR-ABL chez 100 % des cas, confirmant le diagnostic de manière formelle.

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique : expérience du service d'hématologie clinique hôpital militaire avicenne

Ces résultats sont concordants avec ceux rapportés par Segbena et al, M. Coulibaly Youssouf et al, M. Zerouali Salah Eddine et al et Sofia Habib Allah, où la positivité du transcrit M-BCR-ABL était également observée chez 100 % des patients testés. En revanche, le pourcentage de patients ayant effectivement bénéficié de l'analyse moléculaire varie considérablement selon les séries, allant de 22,5 % à 100 %.

Cette hétérogénéité reflète probablement des disparités d'accès aux techniques de biologie moléculaire, liées aux ressources disponibles, au contexte socio-économique et aux infrastructures sanitaires.

Dans notre série, la réalisation systématique de l'étude moléculaire traduit une amélioration de l'accessibilité aux examens diagnostiques spécialisés, permettant une confirmation diagnostique précoce et une meilleure stratification thérapeutique.

En conclusion, nos résultats soulignent l'importance d'un accès universel à la biologie moléculaire, indispensable non seulement pour le diagnostic, mais également pour le suivi de la réponse thérapeutique et l'optimisation de la prise en charge.

Tableau XXXXXIII : Détection du transcrit M-BCR-ABL dans différentes séries

Séries	Pourcentage des bénéficiaires	M-BCR-ABL positif
Segbena et al.(153)	100%	100%
M Coulibaly youssouf 2023 (152)	77%	100%
M. ZEROUALI SALAH EDDINE 2019(155)	22,5%	100%
Sofia Habib Allah.2021(151)	52%	100%
Notre série	100%	100%

3. Phases de la maladie

La répartition des patients selon la phase de la maladie au moment du diagnostic montre une nette prédominance de la phase chronique, aussi bien dans notre série que dans les données de la littérature.

Dans notre série, 95 % des patients ont été diagnostiqués en phase chronique, un taux comparable à celui rapporté par Jabbour et al. (95 %) et proche de ceux observés par Smith et al. (97,1 %). Ces résultats sont supérieurs à ceux retrouvés dans plusieurs autres séries, notamment Urgessa et al. (84,8 %), M. Coulibaly Youssouf et al. (81,8 %), M. Zerouali Salah Eddine et al. (82,5 %), M. Othmane Berrada et al. (84 %) et Sofia Habib Allah et al. (82,6 %).

La phase accélérée a été observée chez 5 % des patients dans notre série, une fréquence inférieure à celle rapportée dans la plupart des études comparatives, où elle varie entre 2,9 % et 18,2 %. Cette faible proportion suggère un diagnostic plus précoce dans notre population.

Aucun patient de notre série n'a été diagnostiqué en phase blastique, contrairement à certaines séries de la littérature, où cette phase est rapportée avec des fréquences allant jusqu'à 4 %. Cette absence renforce l'hypothèse d'un diagnostic réalisé avant l'évolution vers des formes avancées.

Globalement, ces résultats confirment que la majorité des patients sont diagnostiqués en phase chronique, phase associée à un meilleur pronostic et à une meilleure réponse thérapeutique, soulignant ainsi l'importance du dépistage et de la prise en charge précoces.

Tableau XXXXVI : Les phases de la maladie lors du diagnostic selon les différentes séries

Phase de la maladie	Jabbour E et al.2024 (108)	Smith et al.(156)	Urgessa et al. 2024(149)	M Coulibaly youssouf 2023(152)	M. ZEROUALI SALAH EDDINE 2019 (155)	M. Othmane Berrada 2022(145)	Sofia Habib Allah .2021 (151)	Notre série
Phase chronique	95%	97,1%	84,8%	81,8%	82,5%	84%	82,6%	95%
Phase accélérée	–	2,9%	12%	18,2%	15%	12,20%	11,5%	5%
Phase blastique	–	0%	3,2%	–	2,5%	4%	2%	–

4. Evaluation pronostique au moment du diagnostic

4.1 Score de Sokal

La stratification pronostique selon les scores de risque constitue un élément essentiel dans l'évaluation initiale des patients.

Dans notre série, la majorité des patients était classée dans le groupe à risque intermédiaire (55 %), suivie du groupe à haut risque (35 %), tandis que 10 % des patients étaient considérés à faible risque.

Ces résultats sont comparables à ceux rapportés par Sabiha Gherrass (50,5 % de risque intermédiaire) et M. Zerouali Salah Eddine et al. (42,5 %), confirmant la prédominance du risque intermédiaire dans plusieurs séries. En revanche, certaines études, notamment Urgessa et al et M. Coulibaly Youssouf et al, rapportent une proportion plus élevée de patients à haut risque (respectivement 59,4 % et 57,2 %), suggérant un diagnostic à un stade plus avancé dans ces populations.

La proportion de patients à faible risque dans notre série (10 %) est comparable à celle observée par Stagno et al. (9 %) et M. Coulibaly Youssouf et al. (10,7 %), mais inférieure à celle rapportée par Zhang et al. (41,25 %) et Sofia Habib Allah et al. (32,4 %).

Globalement, la prédominance des patients à risque intermédiaire et élevé dans notre série souligne l'importance d'une évaluation pronostique précoce afin d'optimiser la stratégie thérapeutique et le suivi, dans l'objectif d'améliorer les résultats à long terme.

Tableau XXXXIV : La comparaison des patients selon score de Sokal des différentes séries rapportées

Séries	Faible Risque	Risque intermédiaire	Haut Risque
Stagno F et al 2025 (142)	9%	13%	2%
Zhang BS et al.2019 (157)	41,25%	37,5%	21,25%
Urgessa et al.2024(149)	1,6%	39%	59,4%
Sabiha Gherrass 2020(148)	24,3%	50,5%	25,2%
M Coulibaly youssouf 2023 (152)	10,7%	32,1%	57,2%
M. ZEROUALI SALAH EDDINE 2019 (155)	20%	42,5%	37,5%
Sofia Habib Allah.2021(151)	32,4%	35,1%	32,5%
Notre Série	10%	55%	35%

4.2 Score ELTS

Dans notre série, 42,1 % des patients étaient classés à faible risque, 31,5 % à risque intermédiaire et 26,3 % à haut risque. Cette répartition est globalement comparable à celle rapportée par Nicolini et al et Toptas et al., où la proportion de patients à faible risque était également prédominante. Elle est également proche des résultats de Sabiha Gherrass, avec une distribution relativement équilibrée entre les trois groupes.

En revanche, certaines séries, notamment Urgessa et al., rapportent une proportion nettement plus élevée de patients à haut risque (55 %), suggérant un diagnostic plus tardif ou une présentation clinique plus sévère dans ces populations. À l'inverse, Cheng et al ont rapporté une proportion très faible de patients à haut risque (0,9 %), traduisant probablement un diagnostic plus précoce et une meilleure prise en charge initiale.

Globalement, la prédominance des patients à faible et risque intermédiaire dans notre série suggère un profil pronostique relativement favorable, tout en soulignant la nécessité d'un suivi rigoureux des patients à haut risque afin d'optimiser la réponse thérapeutique et d'améliorer le pronostic à long terme.

Tableau XXXXXV : La comparaison des patients selon score ELTS des différentes séries rapportées

Séries	Faible risque	Risque intermédiaire	Haut risque
Nicolini FE et al.2023(158)	40,1%	24,8%	10,8%
Toptas et al.2025(159)	48,7%	28,2%	11,4%
Cheng et al.2025(160)	48,2%	24,1%	0,9%
Urgessa et al.2024(149)	6,4%	38,6%	55%
Sabiha Gherrass 2020(148)	49,5%	31,8%	17,8%
Notre série	42,1%	31,5%	26,3%

VI. Prise en charge thérapeutique

1. Traitements avant les ITK

1.1 Chimiothérapie

➤ Hydroxyurée (Hydréa)

L'Hydréa (hydroxyurée) reste largement utilisée comme traitement cytoréducteur initial, notamment chez les patients présentant une hyperleucocytose ou en attente de confirmation diagnostique et d'instauration d'un traitement spécifique.

Dans notre série, 100 % des patients ont reçu l'Hydréa comme traitement initial. Ce taux est nettement supérieur à ceux rapportés dans la littérature, notamment par Stagno et al. (46,6 %) et Kockerols et al. (44 %), et reste plus élevé que celui observé par M. Zerouali Salah Eddine et al. (55 %). Il est en revanche comparable à la série de M. Coulibaly Youssouf et al., où l'Hydréa a été utilisée chez 95,19 % des patients.

Cette utilisation systématique de l'Hydréa dans notre série pourrait s'expliquer par la présentation clinique initiale, marquée par une hyperleucocytose importante, ainsi que par la nécessité d'une cytoréduction rapide avant l'introduction des inhibiteurs de la tyrosine kinase. Elle peut également refléter les pratiques locales et les contraintes liées à l'accessibilité immédiate aux traitements ciblés.

En conclusion, bien que l'Hydréa ne constitue pas un traitement de fond, son usage fréquent comme traitement transitoire initial demeure pertinent, notamment dans les contextes nécessitant une prise en charge rapide, avant l'instauration du traitement spécifique.

Tableau XXXXXVI : Besoin d'un traitement initial à base de hydréea dans les différentes séries étudiées

Les séries	Traitement initial Hydréea
Stagno F et al.2025 (142)	46,6%
Kockerols et al.2022 (161)	44%
M Coulibaly youssouf.2023(152)	95,19%
M. Zerouali Salah Eddine.2019 (155)	55%
Notre série	100%

2. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase

2.1 Traitement ITK de première ligne

L'imatinib constitue le traitement de première ligne de référence chez les patients atteints de LMC en phase chronique. La posologie initiale la plus utilisée dans la littérature est de 400 mg/j, avec des adaptations possibles en fonction de la réponse et de la tolérance.

Dans notre série, 100 % des patients ont été traités initialement par imatinib à la dose de 400 mg/j, sans recours à la posologie de 600 mg/j. Ce résultat est en accord avec les recommandations internationales et avec les données de plusieurs séries publiées, notamment M. Coulibaly Youssouf et al. (81,8 %), M. Zerouali Salah Eddine et al. (92,5 %) et Sofia Habib Allah et al. (70 %), où la majorité des patients recevait également la dose standard de 400 mg/j.

L'utilisation de la dose de 600 mg/j rapportée dans certaines séries (allant de 7,5 % à 17,1 %) concernait principalement des patients présentant une réponse suboptimale ou des caractéristiques de risque élevé, justifiant une intensification thérapeutique précoce. L'absence de cette posologie dans notre série pourrait s'expliquer par une bonne réponse initiale chez nos patients ou par une stratégie thérapeutique privilégiant l'adaptation secondaire du traitement.

En conclusion, nos résultats confirment que l'imatinib à 400 mg/j demeure la posologie initiale de référence, efficace et bien tolérée, avec un ajustement de dose réservé aux situations de réponse insuffisante ou d'intolérance.

TABLEAU XXXXXVII : Comparaison des patients traités par Imatinib selon les séries

Séries	Imatinib 400mg/j	Imatinib 600mg/j
M Coulibaly yousseuf.2023(152)	81,8%	17,1%
M. ZEROUALI SALAH EDDINE.2019 (155)	92,5%	7,5%
Sofia Habib Allah.2021(151)	70%	11,5%
Notre série	100%	0%

a. Réponse au traitement

➤ **Réponse moléculaire majeure**

La réponse moléculaire majeure (RMM) constitue un objectif thérapeutique majeur dans la prise en charge de la LMC, reflétant l'efficacité du traitement par imatinib et étant étroitement associée au pronostic à long terme.

Dans notre série, la RMM a été obtenue chez 90 % des patients à 3 mois, 58,8 % à 6 mois et 58,3 % à 12 mois, avec une RMM cumulée de 63,6 % à tout moment.

Le taux élevé de RMM précoce observé à 3 mois est supérieur à celui rapporté dans plusieurs grandes études, notamment Entasoltan et al. (83 %), ainsi qu'aux essais de référence tels que DASISION (64 %), ENESTnd (67 %) et BFORE (61 %), soulignant une réponse moléculaire initiale rapide dans notre population.

À 6 mois, notre taux de réponse moléculaire majeure (RMM) de 58,8 % reste inférieur à celui rapporté dans la plupart des séries, telles que Jiang et al. (68,5 %), Sabiha Gherrass (67,3 %) et Sofia Habib Allah et al. (63 %), et également légèrement inférieur à l'étude IRIS (68 %).

À 12 mois, la RMM dans notre série (58,3 %) est proche de celle rapportée par Sabiha Gherrass (59 %) et supérieure à celle observée par Entasoltan et al. (35 %).

La RMM obtenue à tout moment dans notre série (63,6 %) est comparable à celle rapportée par M. Zerouali Salah Eddine et al. (64,2 %) et inférieure à celle observée par Sabiha Gherrass (78,4 %) et Sofia Habib Allah et al. (75,4 %). Ces différences peuvent s'expliquer par des variations dans la durée du suivi, l'adhérence thérapeutique, ainsi que par les caractéristiques cliniques et biologiques initiales des patients.

Globalement, nos résultats confirment l'efficacité de l'imatinib dans l'obtention d'une RMM, avec une réponse précoce élevée, tout en soulignant l'importance d'un suivi moléculaire régulier afin d'identifier précocement les patients nécessitant une adaptation thérapeutique.

Tableau XXXXXVIII : Comparaison des taux de réponse moléculaire majeure (RMM) sous Imatinib

Séries	Réponse moléculaire majeure (RMM) sous Imatinib			
	3mois	6mois	12mois	À tout moment
S.G. O'Brien et al.IRIS(162)	–	68%	50%	50%
Jiang et al.2015 (163)	98,1%	68,5%	–	–
Entasoltan et al.2017(164)	83%	–	35%	35%
Cortes et al 2024 (165)	–	–	–	44%
DASISION(166)	64%	–	–	–
ENESTnd(167)	67%	–	–	–
BFORE(76)	61%	–	–	–
Sabiha Gherrass 2020(148)	37,4%	67,3%	59%	78,4%
Sofia Habib Allah.2021(151)	–	63%	–	75,4%
M. Zerouali Salah Eddine.2019 (155)	–	–	–	64,2%
Notre série	90%	58.8%	58,3%	63,6%

b. TOLERANCE AU TRAITEMENT

Dans notre étude 45%, ont présenté des effets indésirables répartis comme suit :

➤ **Toxicité hématologique**

La toxicité hématologique constitue l'un des principaux effets indésirables observés sous traitement par inhibiteurs de la tyrosine kinase, notamment l'imatinib, nécessitant une surveillance biologique régulière.

Dans notre série, 20 % des patients ont présenté une anémie, 10 % une neutropénie et 20 % une thrombopénie. Ces taux sont globalement supérieurs à ceux rapportés dans les grands essais cliniques de référence, tels que DASISION, ENESTnd et BFORE, où les toxicités hématologiques étaient généralement inférieures à 25 %, traduisant des populations plus sélectionnées et un suivi étroit dans un cadre contrôlé.

En revanche, nos résultats sont comparables à ceux des séries observationnelles, notamment M. Coulibaly Youssouf et al et Sabiha Gherrass, qui rapportent des taux plus élevés d'anémie, de neutropénie et de thrombopénie. Ces différences peuvent s'expliquer par un état hématologique initial plus altéré, un diagnostic parfois plus tardif, ainsi que par des contraintes liées à l'adhérence thérapeutique et au suivi biologique.

Malgré la fréquence non négligeable de ces toxicités dans notre série, celles-ci sont restées globalement gérables, sans compromettre de manière significative la poursuite du traitement, soulignant l'importance d'un suivi hématologique régulier et d'une adaptation thérapeutique précoce si nécessaire.

En conclusion, la toxicité hématologique observée dans notre série s'inscrit dans les données de la littérature réelle, confirmant le bon profil de tolérance global de l'imatinib, tout en rappelant la nécessité d'une surveillance rapprochée, en particulier au cours des premiers mois de traitement.

Tableau XXXXIX : Comparaison des EI hématologiques de l'imatinib

Séries	Toxicité hématologique		
	Anémie	Neutropénie	Thrombopénie
DASISION(166)	9%	24%	14%
ENESTnd (167)	6%	22%	9%
BFORE(76)	5%	12%	6%
M Coulibaly youssof.2023(152)	24,1%	25,7%	26,2%
Sabiha Gherrass 2020(148)	33%	27%	19,6%
NOTRE SERIE	20%	10%	20%

➤ **Toxicité non hématologique**

La toxicité non hématologique représente un aspect important de la tolérance aux inhibiteurs de la tyrosine kinase, pouvant influencer l'adhérence thérapeutique et la qualité de vie des patients.

Dans notre série, les effets indésirables non hématologiques les plus fréquemment observés étaient la toxicodermie généralisée (15 %), le syndrome œdémateux (10 %), les douleurs musculosquelettiques (5 %) et l'intolérance digestive (5 %). Globalement, ces taux sont inférieurs à ceux rapportés dans les grands essais cliniques tels que DASISION, ENESTnd et BFORE, où les toxicités non hématologiques étaient plus fréquentes.

La toxicodermie généralisée observée dans notre série (15 %) est comparable à celle rapportée par DASISION (18 %) et ENESTnd (19 %), mais supérieure à celle observée par Sabiha Gherrass (7 %) et Sofia Habib Allah et al. (3,75 %).

Le syndrome œdémateux, noté chez 10 % de nos patients, est nettement inférieur aux taux rapportés par Sabiha Gherrass (63 %) et DASISION (37 %), traduisant une meilleure tolérance clinique dans notre population.

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique : expérience du service d'hématologie clinique hôpital militaire avicenne

Les douleurs musculosquelettiques ont été peu fréquentes dans notre série (5 %), comparativement aux taux élevés rapportés par DASISION (41 %), ENESTnd (34 %) et Sabiha Gherrass (44 %). De même, l'intolérance digestive était limitée à 5 % des patients, contre des taux plus élevés dans plusieurs séries, notamment ENESTnd (54 %) et BFORE (34 %).

Ces différences pourraient s'expliquer par des variations dans la durée de suivi, les modalités de recueil des effets indésirables, ainsi que par des différences interindividuelles de tolérance. Dans l'ensemble, les toxicités non hématologiques observées dans notre série étaient d'intensité modérée et gérables, n'ayant pas nécessité d'arrêt définitif du traitement.

En conclusion, notre série confirme le bon profil de tolérance non hématologique du traitement, avec des taux globalement inférieurs à ceux rapportés dans la littérature, soulignant l'importance d'un suivi clinique régulier afin d'optimiser la prise en charge et l'adhérence thérapeutique.

Le tableau comparant les principales toxicités non hématologiques de l'imatinib.

Tableau XXXXXX : Comparaison des EI non hématologiques de l'imatinib

Toxicité non hématologique	Séries						
	DASISIO N(166)	ENESTnd (167)	BFORE (76)	Zhang BS et al.2019 (157)	Sabiha Gherrass 2020(148)	Sofia Habib Allah.202 1(151)	NOTRE SERIE
Toxidermie généralisée	18%	19%	13%	22,5%	7%	3,75%	15%
Syndrome œdémateux	37%	20%	14%	22,5%	63%	2,5%	10%
Douleur musculosquelettique	41%	34%	26%	17,5%	44%	1,25%	5%
Intolérance digestive	22%	54%	34%	2%	11,2%	7,5%	5%

c. Echec à l'Imatinib

L'échec de l'imatinib, qu'il soit lié à une résistance ou à une intolérance, constitue un enjeu majeur dans la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique et conditionne le recours aux traitements de deuxième ligne.

Dans notre série, l'échec de l'imatinib était dominé par la résistance, observée chez 40 % des patients, tandis que l'intolérance représentait 25 % des cas. Ces résultats se situent à un niveau intermédiaire par rapport aux données de la littérature.

En effet, Liu B. et al. (2024) rapportent un taux de résistance plus élevé (58,8 %) avec une intolérance moins fréquente (19,5 %), alors que Jabbour et al. (2024) observent des taux plus équilibrés entre résistance (26 %) et intolérance (28 %). Par ailleurs, la série de Zerouali Salah Eddine (2019) montre une prédominance marquée de la résistance (77,8 %), avec une intolérance comparable (22,2 %).

En conclusion, nos résultats confirment que la résistance demeure la principale cause d'échec de l'imatinib, soulignant l'importance d'un suivi moléculaire étroit et d'une adaptation thérapeutique précoce afin d'optimiser la réponse et le pronostic des patients.

Tableau XXXXXXI : Échec de l'imatinib (résistance et intolérance) dans différentes séries

Séries	Echec d'imatinib	
	Résistance	Intolérance
Liu B.2024(169)	58,8%	19,5%
Jabbour et al .2024(108)	26%	28%
M. ZEROUALI SALAH EDDINE.2019 (155)	77,8%	22,2%
Notre série	40%	25%

2.2 Traitement de deuxième ligne

Le nilotinib représente l'un des principaux inhibiteurs de la tyrosine kinase de deuxième génération utilisés en cas d'échec ou d'intolérance à l'imatinib. Dans notre série, 65 % des patients ont été traités par nilotinib, un taux supérieur à ceux rapportés dans la littérature.

En effet, Boons et al. (2020) rapportent une utilisation du nilotinib chez 49 % des patients, tandis que Liu B. (2024) et Zerouali Salah Eddine (2019) rapportent des taux plus faibles, respectivement 32,7 % et 22,5 %. Cette différence peut s'expliquer par les stratégies

thérapeutiques locales, la disponibilité des ITK de deuxième génération, ainsi que par le profil de tolérance et d'efficacité du nilotinib dans notre population.

La forte proportion de patients traités par nilotinib dans notre série témoigne de son rôle central comme alternative thérapeutique après échec de l'imatinib, permettant d'améliorer le contrôle de la maladie et la réponse moléculaire.

Tableau XXXXXXII : Pourcentage de patients traités par Nilotinib dans différentes séries

Séries	Nilotinib
Boons et al.2020(170)	49%
Liu B.2024 (169)	32,7%
M. ZEROUALI SALAH EDDINE.2019 (155)	22,5%
Notre série	65%

a. Réponse au traitement

Dans notre série, le nilotinib a permis d'obtenir des taux élevés de réponse moléculaire majeure, avec 84,6 % à 3 mois, 69,2 % à 6 mois, 66,6 % à 12 mois et 72,7 % à tout moment. Ces résultats confirment l'efficacité précoce et durable du nilotinib chez nos patients.

Comparativement à la littérature, nos résultats à 3 mois sont proches de ceux rapportés dans les grandes études de référence, notamment Zhang et al. (2019) et ENESTnd, qui rapportent des taux de RMM respectivement de 87,5 % et 89 %, soulignant la rapidité d'action du nilotinib. À 12 mois, notre taux de RMM (66,6 %) reste inférieur à celui rapporté par Cony-Makhoul et al. (2018) (93,2 %) et Toptas et al. (2025) (76,9 %), mais supérieur à Boons et al. (2020) (47 %) et à Wang et al. (2015) (52 %).

Concernant la RMM à tout moment, notre taux (72,7 %) est nettement supérieur à ceux rapportés par Zerouali Salah Eddine (2019) (12,5 %) et Sofia Habib Allah (2021) (2,63 %).

Nos résultats confirment que le nilotinib constitue une option thérapeutique efficace, permettant d'obtenir des réponses moléculaires rapides et soutenues, particulièrement chez les patients en échec ou intolérants à l'imatinib.

Tableau XXXXXXIII : Comparaison des taux de réponse moléculaire majeure (RMM) sous nilotinib dans les différentes séries

Séries	Réponse moléculaire majeure (RMM) sous NILOTINIB			
	3mois	6mois	12mois	À tout moment
Boons et al.2020(170)	–	–	47%	–
Zhang Bs et al.2019 (157)	87,5%	–	–	–
ENESTnd(167)	89%	–	–	–
Toptas et al.2025 (159)	–	–	76,9%	–
Cony-Makhoul et al.2018(171)	–	–	93,2%	85,1%
Shabneez et al.2015(172)	–	77,5%	–	–
Wang j et al.2015 (168)	–	–	52 %	–
M. Zerouali Salah Eddine.2019 (155)	–	–	–	12,5%
Sofia Habib Allah.2021(151)	–	–	–	2,63%
Notre série	84,6%	69,2%	66,6%	72,7%

b. TOLERANCE AU TRAITEMENT

Dans notre étude 23%, ont présenté des effets indésirables répartis comme suit :

➤ **Toxicité hématologique**

Dans notre série, la toxicité hématologique sous nilotinib est restée faible et homogène, avec une fréquence de 7,6 % pour l'anémie, la neutropénie et la thrombopénie. Ces résultats témoignent d'une bonne tolérance hématologique du nilotinib chez nos patients.

Comparativement à la littérature, nos taux sont globalement inférieurs à ceux rapportés dans les grandes études de référence. L'étude ENESTnd rapporte des taux de 4 % d'anémie, 12 % de neutropénie et 10 % de thrombopénie, tandis que Sophie Herlet (2023) décrit des fréquences plus élevées, atteignant 28 % pour la neutropénie et la thrombopénie.

La faible incidence observée dans notre série pourrait s'expliquer par une surveillance hématologique étroite ainsi qu'une adaptation précoce des doses en cas de cytopénies. Par ailleurs, la plupart des toxicités observées étaient de faible grade, n'ayant pas nécessité d'arrêt définitif du traitement.

Ainsi, nos résultats confirment que le nilotinib présente un profil de tolérance hématologique favorable, comparable, voire meilleur, à celui rapporté dans la littérature, renforçant sa place comme option thérapeutique efficace et bien tolérée dans la prise en charge de la LMC.

Tableau XXXXXXIV : Comparaison des EI hématologiques de chez les patients sous nilotinib dans les différentes séries

Séries	Toxicité hématologique		
	Anémie	Neutropénie	Thrombopénie
ENESTnd (167)	4%	12%	10%
Sophie HERLET (173)	8%	28%	28%
Notre série	7,6%	7,6%	7,6%

➤ **Toxicité non hématologique**

La tolérance non hématologique du nilotinib dans notre série apparaît globalement bonne, avec des effets indésirables principalement modérés. Les toxicités les plus fréquentes observées étaient le prurit (7,6 %), les crampes musculaires (7,6 %), la toxicité hépatique (7,6 %) et la constipation (7,6 %).

Comparativement à la littérature, nos taux sont nettement inférieurs à ceux rapportés dans certaines séries. Par exemple, la toxicité hépatique était notée dans 20 % des cas selon Zhang Bs et al., et les crampes musculaires dans 20 % des cas également, tandis que Wang J. et al rapportent un prurit jusqu'à 30 %. L'étude ENESTnd note une toxicité hépatique de 7 % et des crampes musculaires de 12 %, ce qui est proche de nos résultats.

La faible incidence des effets indésirables non hématologiques dans notre série pourrait s'expliquer par une surveillance rapprochée, une adaptation précoce des doses et un profil initial des patients plus favorable. Ces toxicités étaient généralement d'intensité modérée, n'ayant pas conduit à un arrêt définitif du traitement.

En conclusion, le nilotinib montre un profil de tolérance non hématologique favorable dans notre série, corroborant son utilisation sécurisée comme traitement de deuxième ligne après échec ou intolérance à l'imatinib.

Tableau XXXXXV : taux des principaux effets secondaires non hématologiques dans les différentes séries

Toxicité non hématologique	Séries				
	ENESTnd(167)	Toptas et al.2025 (159)	Wang j et al.2015(168)	Zhang Bs et al.2019 (157)	Notre Série
Prurit	–	8,3%	30%	17,5%	7,6%
Crampe musculaire	12%	–	–	20%	7,6%
Toxicité hépatique	7%	2,6%	10%	20%	7,6%
Constipation	20%	–	–	–	7,6%

2.3 Traitement de troisième ligne

Dans notre série, 46,1 % des patients ont reçu le dasatinib, un taux similaire à celui rapporté par Liu B. (46,2 %) et nettement supérieur à ceux décrits par Jain et al. (16,2 %) et Cheng et al. (10,7 %).

Cette forte utilisation du dasatinib dans notre série pourrait s'expliquer par la proportion importante de patients présentant une résistance ou une intolérance au nilotinib, nécessitant une stratégie de troisième ligne efficace. Elle reflète également les pratiques thérapeutiques locales et la disponibilité du médicament dans notre contexte.

En conclusion, le dasatinib constitue une option de traitement efficace et largement utilisée dans notre série, permettant d'assurer une prise en charge adaptée des patients ne répondant pas au nilotinib.

TABLEAU XXXXXXVI : Comparaison des patients traités par dasatinib selon les séries

Séries	Dasatinib
Jain et al. 2024(174)	16,2%
Liu B.2024(169)	46,2%
Cheng et al.2025(160)	10,7%
Notre série	46,1%

a. Réponse au traitement

➤ **Réponse moléculaire majeure**

Dans notre série, le dasatinib a permis d'obtenir une RMM précoce élevée, avec 100 % des patients atteignant la RMM à 3 mois, 66,6 % à 6 mois et 12 mois, et 50 % à tout moment.

Comparativement aux séries de la littérature, notre RMM à 3 mois (100 %) est supérieure à celle rapportée par Jabbour et al. (96 %), DASISION (84 %) et Ongoren et al. (90 %), soulignant une réponse moléculaire rapide dans notre population. À 6 et 12 mois, notre RMM (66,6 %) est comparable aux données d'Hjorth Hansen et al. (68 % et 80 %), mais légèrement inférieure à celle de DASISION, qui rapporte une RMM cumulée de 76 % à tout moment.

La RMM à tout moment dans notre série (50 %) est inférieure aux résultats de certaines études, ce qui peut s'expliquer par la durée de suivi limitée, la taille réduite de notre cohorte, ou encore par des différences dans la ligne thérapeutique et le profil initial des patients.

En conclusion, nos résultats confirment que le dasatinib est hautement efficace, permettant d'obtenir des réponses moléculaires rapides et soutenues, même chez des patients ayant présenté un échec ou une intolérance au nilotinib.

Tableau XXXXXXVII : Comparaison des taux de réponse moléculaire majeure (RMM) sous dasatinib

Séries	Réponse moléculaire majeure (RMM) sous Dasatinib			
	3mois	6mois	12mois	À tout moment
Jabbour E et al.2024(108)	96%		81%	
DASISION	84%	–	46%	76%
Ongoren et al 2017(175)	90%	–	–	–
Hjorth hansen et al 2015(176)	40%	68%	80%	70%
Notre série	100%	66,6%	66.6%	50%

b. TOLERANCE AU TRAITEMENT

➤ Toxicité hématologique

Dans notre série, la toxicité hématologique sous dasatinib est restée modérée, avec 16,6 % d'anémie, 16,6 % de lymphocytose et 16,6 % de carence en vitamine B12, tandis que la neutropénie et la thrombopénie n'ont pas été observées.

Comparativement à la littérature, nos taux d'anémie sont inférieurs à ceux rapportés par Hjorth Hansen et al. (45 %) et Cheng et al. (35,7 %), tandis que la neutropénie et la thrombopénie, fréquemment observées dans ces séries (jusqu'à 36,6 %), étaient absentes ou très rares dans notre cohorte. Ces différences pourraient s'expliquer par la taille limitée de notre série, un profil initial des patients plus favorable, ou encore par une surveillance et une adaptation des doses rigoureuses.

La survenue de lymphocytose et de carence en vitamine B12 (16,6 % chacun) constitue un aspect moins fréquemment rapporté, mais compatible avec les effets biologiques connus

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique : expérience du service d'hématologie clinique hôpital militaire avicenne

du dasatinib, et ces toxicités sont restées d'intensité modérée, n'ayant pas nécessité d'arrêt définitif du traitement.

En conclusion, le dasatinib présente dans notre série un profil de tolérance hématologique globalement favorable, avec des toxicités modérées et gérables, confirmant son intérêt dans la prise en charge de la LMC après échec ou intolérance au nilotinib.

Tableau XXXXXXVIII : Comparaison des effets hématologiques de dasatinib selon les séries

Séries	Toxicité hématologique				
	Anémie	Neutropénie	Thrombopénie	Lymphocytose	Carence en vit b 12
Hjorth Hansen et al.2015(176)	45%	27%	18%	–	–
Cheng et al.2025(160)	35,7%	30,4%	36,6%	–	–
Corte et al 2016 (177)	13%	29%	22%	–	–
Notre série	16,6%	–	–	16,6%	16,6%

➤ Toxicité non hématologique

La tolérance non hématologique du dasatinib dans notre série montre des effets indésirables principalement modérés, affectant chacun 16,6 % des patients. Les manifestations observées incluent les épanchements pleuraux, les céphalées, les œdèmes superficiels, les infections, l'hyperuricémie et les saignements.

Comparativement à la littérature, la fréquence des épanchements pleuraux dans notre série (16,6 %) est légèrement inférieure à celle rapportée par Jabbour et al. (21 %) et Lindauer et Hochhaus (25 %), mais similaire aux autres séries. Les autres toxicités non hématologiques ont été rapportées de manière variable selon les études, avec une moindre incidence globale

dans notre série, reflétant possiblement une surveillance étroite, une adaptation précoce des doses, et un profil initial des patients relativement favorable.

Dans l'ensemble, ces effets indésirables étaient d'intensité modérée, gérables sans nécessiter d'arrêt définitif du traitement. Ces données confirment que le dasatinib possède un profil de tolérance non hématologique acceptable, permettant son utilisation sécurisée dans la prise en charge de la LMC après échec ou intolérance au nilotinib.

Tableau XXXXXXIX : Comparaison des effets non hématologiques de dasatinib selon les séries

Toxicité non hématologique	Séries					Notre série
	Jabbour et al.2024 (108)	Lindauer M, Hochhaus A. (82)	Hjorth hansen et al.2015(176)	Jain et al. 2024(174)	Kawashima et al.2024(178)	
Épanchement pleuraux	21%	25%	14%	19%	–	16,6%
Céphalées	–	25%	–	–	–	16,6%
Œdèmes superficiels	–	21%	–	–	–	16,6%
Infection	–	–	14%	–	7%	16,6%
Hyper uricémie	–	–	–	–	2%	16,6%
Saignement	–	–	–	–	12%	16,6%

2.4 Traitement de quatrième ligne

Un patient (16,6 %) porteur de la mutation T315I a été traité en quatrième ligne par asciminib à la dose de 200 mg deux fois par jour.

Le recours à cette quatrième ligne thérapeutique était motivé par une résistance au dasatinib, associée à la présence concomitante des mutations P359I et T315I.

a. Réponse au traitement

➤ Réponse moléculaire majeure

Dans notre étude, l'ensemble des patients traités par asciminib a atteint une réponse moléculaire majeure (RMM) à trois mois, soit un taux de 100 %, ce qui apparaît supérieur aux taux rapportés dans la littérature. En effet, Cortes et al. (179) ont rapporté une RMM précoce de 62,2 %, tandis que Shacham–Abulafia et al. (180) ont observé un taux comparable de 60 %. Des taux plus modestes ont été décrits par Kockerols et al. (181) (45 %) et par Breccia et al. (182) (53 %) dans des populations de patients atteints de LMC en phase chronique, majoritairement multirésistants et lourdement prétraités.

Cette différence en faveur de notre série pourrait s'expliquer par le faible effectif, la sélection des patients, ainsi que par le caractère individuel du cas traité, notamment la présence de la mutation T315I, connue pour répondre favorablement à l'asciminib. Néanmoins, ces résultats confirment, à l'instar des données publiées, l'efficacité moléculaire rapide de l'asciminib chez les patients en échec de plusieurs lignes thérapeutiques, justifiant sa place en quatrième ligne de traitement.

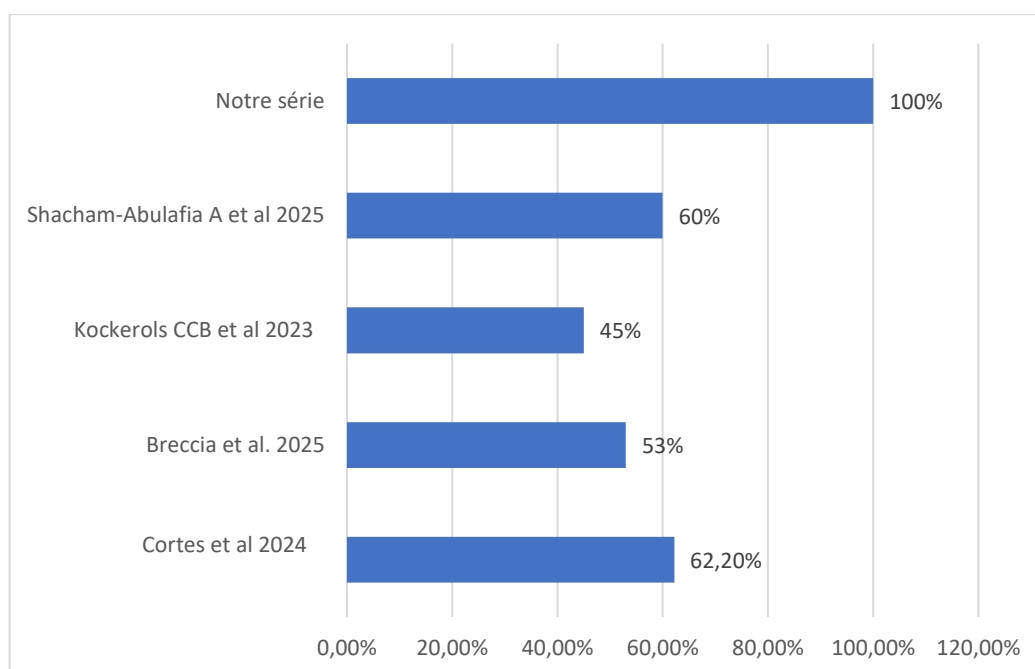


Figure 38 : Comparaison des taux de réponse moléculaire majeure (RMM) sous Asciminib

3. Arrêt d'ITK chez les patients atteints de LMC avec une réponse moléculaire profonde

La TFR (Treatment-Free Remission) constitue un objectif thérapeutique important chez les patients atteints de LMC en réponse profonde et soutenue aux inhibiteurs de tyrosine kinase. Elle permet de limiter l'exposition aux traitements tout en maintenant la maladie sous contrôle.

Dans notre série, seulement 5 % des patients ont été en TFR à 12 et 24 mois, ce qui est nettement inférieur aux résultats rapportés dans la littérature. En effet, les études STIM2 (2022), ISAV (2015), EURO-SK (2018) et DOMEST (2019) rapportent des taux de TFR à 12 mois compris entre 53,5 % et 68,6 %, et à 24 mois entre 46,7 % et 64,6 %.

Cette faible proportion dans notre série peut s'expliquer par plusieurs facteurs : un nombre limité de patients éligibles, une durée de suivi plus courte, un accès restreint à une

surveillance moléculaire intensive, ainsi qu'une sélection stricte des patients pour la TFR, souvent limitée aux réponses profondes et stables sur plusieurs années.

En conclusion, bien que la TFR soit un objectif réalisable dans la littérature internationale, sa mise en œuvre reste encore limitée dans notre contexte, soulignant l'importance d'une sélection rigoureuse des patients et d'un suivi moléculaire étroit pour sécuriser l'arrêt thérapeutique.

Tableau XXXXXXXX : Comparaison des séries après arrêt d'IMATINIB (TFR)

ETUDE	Nombre de patients en TFR a 12mois (%)	Nombre de patients en TFR a 24 mois (%)
STIM2 2022(183)	53,8	46 ,7
ISAV 2015 (184)	62	51,9
EURO-SK 2018(185)	53,5	50,1
DOMEST 2019(186)	68,6	64,6
Notre série	5	5

4. Décès

Malgré les résistances aux différents traitements utilisés chez nos patients, aucun d'entre eux n'avait une progression de la maladie.

Dans notre série, aucun décès n'a été enregistré parmi les 20 patients inclus, soit un taux de mortalité de 0 %, reflétant la bonne prise en charge et l'efficacité du traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase.

Comparativement à la littérature, notre taux de mortalité est inférieur à celui rapporté par d'autres séries. Par exemple, Ongoren et al. (2017) rapportent un taux de 19,04 %, tandis que des études plus larges comme S.G. O'Brien et al. IRIS et Hoffmann VS et al. (2017) décrivent

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique : expérience du service d'hématologie clinique hôpital militaire avicenne

des taux de 4,15 % et 3,97 %, respectivement. La série de Sabiha Gherrass (2020) note également un faible taux de mortalité (1,86 %).

Cette différence peut s'expliquer par la taille limitée de notre cohorte, un suivi rapproché, et un diagnostic souvent précoce avec une bonne réponse initiale au traitement.

En conclusion, l'absence de décès dans notre série souligne l'efficacité et la sécurité des traitements actuels, tout en reflétant l'importance d'un suivi régulier et d'une prise en charge adaptée pour optimiser le pronostic des patients atteints de LMC.

Tableau XXXXXXII : Taux de mortalité dans différentes séries

Séries	Nombre des patients au début de l'étude	Nombre de décès	Taux de décès (%)
Ongoren et al.2017 (187)	21	4	19,04
S.G. O'Brien et al.IRIS(162)	553	23	4,15
Hoffmann VS et al.2017 (188)	2290	91	3,97
Sabiha gherrass 2020(148)	107	2	1,86
Notre série	20	0	0



Au terme de cette étude et à la lumière des difficultés rencontrées au sein du service d'hématologie clinique de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, ainsi que des résultats obtenus, nous proposons les recommandations suivantes destinées aux acteurs de santé :

1. Renforcement des capacités de prise en charge

- S'engager dans la lutte contre les hémopathies malignes au même titre que les maladies infectieuses.
- Former davantage de spécialistes en hématologie pour régionaliser les structures de diagnostic et de prise en charge, garantissant un diagnostic précoce.
- Développer des laboratoires spécialisés en biologie moléculaire et en génétique afin d'améliorer le diagnostic, le suivi et l'évaluation de la réponse moléculaire chez les patients atteints de LMC.

2. Amélioration de l'accès aux soins

- Faciliter l'accès de tous les patients aux moyens diagnostiques et thérapeutiques indispensables, y compris aux ITK de dernière génération.
- Élaborer une politique sanitaire assurant la disponibilité des ITK dans les centres d'onco-hématologie universitaires, régionaux et provinciaux.
- Mettre en place ou renforcer un système de sécurité sociale pour permettre une meilleure prise en charge économique des patients atteints de LMC.

3. Gestion des ITK et optimisation du traitement

- Promouvoir la recherche scientifique sur la LMC et l'amélioration continue des traitements par ITK.
- Assurer une gestion proactive des effets indésirables liés aux ITK afin de maintenir l'adhérence thérapeutique et la qualité de vie des patients.
- Mettre en place un suivi clinique structuré et régulier, incluant la surveillance moléculaire, pour détecter précocement les complications et permettre un arrêt thérapeutique sécurisé (*treatment-free remission*) lorsque les critères sont réunis.

- Évaluer et documenter les taux de guérison fonctionnelle afin d'adapter les stratégies thérapeutiques et les recommandations cliniques au contexte local.

4. Éducation du patient et implication de la famille

- Informer et éduquer les patients sur la nature de leur maladie, leur traitement et les risques associés, en insistant sur le respect strict des consignes médicales.
- Impliquer le patient et sa famille dans le signalement de tout événement indésirable et dans la surveillance des effets secondaires.
- Sensibiliser les patients à l'importance d'effectuer régulièrement leurs bilans biologiques et de maintenir un suivi médical rapproché, y compris après un éventuel arrêt du traitement.



LIMITES ET AVANTAGES DE L'ETUDE



Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) représentent un progrès majeur dans la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique (LMC). Leur utilisation a transformé le pronostic de cette maladie, en améliorant la survie globale et en permettant une surveillance moléculaire précise. Cependant, comme toute recherche clinique ou étude observationnelle, les analyses sur les ITK présentent des avantages et des limites qu'il convient de souligner.

Avantages de l'étude

- **Évaluation complète du parcours thérapeutique** : L'étude couvre l'ensemble du processus de prise en charge sous ITK, depuis l'instauration du traitement jusqu'au suivi à long terme, incluant les réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires.
- **Gestion proactive des effets indésirables** : L'expérience acquise permet de mettre en place des stratégies préventives et correctives visant à limiter les toxicités et améliorer la qualité de vie des patients.
- **Analyse de l'arrêt du traitement (TFR) et suivi rapproché** : Elle permet d'apprécier la proportion de patients éligibles au *treatment-free remission* (TFR), d'identifier les facteurs associés à la réussite de l'arrêt, et de détecter précocement les rechutes grâce à un suivi régulier et structuré, avec une prise en charge rapide en cas de perte de réponse moléculaire.
- **Observation des taux de guérison fonctionnelle** : Le suivi prolongé permet de mettre en évidence la possibilité d'une guérison fonctionnelle chez certains patients ayant obtenu une réponse moléculaire profonde durable sous ITK.
- **Représentation d'une expérience réelle dans le contexte marocain** : Les résultats reflètent la réalité du terrain hospitalier au Maroc, donnant une vision concrète de l'efficacité et de la tolérance des ITK, ainsi que des difficultés et besoins spécifiques en matière de prise en charge.

- **Connaissance des contraintes locales :** L'étude met en lumière les limites d'accès aux ITK de dernière génération, ainsi que l'impact du coût et de la disponibilité sur le choix thérapeutique.
- **Base pour l'amélioration des pratiques :** Les résultats constituent un support pour l'élaboration de recommandations adaptées au contexte hospitalier et pour l'optimisation de la prise en charge des patients.
- **Consolidation de l'expertise locale et contribution à la recherche nationale :** L'étude renforce les connaissances marocaines sur l'utilisation des ITK, la gestion des effets indésirables et les stratégies d'arrêt sécurisées, tout en permettant une comparaison avec les séries internationales.

Limites de l'étude

- **Taille limitée de l'échantillon** : Le nombre restreint de patients inclus réduit la puissance statistique pour analyser certains sous-groupes, notamment ceux ayant tenté l'arrêt thérapeutique, et ne permet pas toujours d'observer des effets indésirables rares ou rapportés dans la littérature.
- **Durée et homogénéité du suivi** : Le suivi n'a pas été uniforme pour tous les patients, et sa durée peut être insuffisante pour détecter certaines toxicités à long terme ou évaluer pleinement la réussite du *treatment-free remission* (TFR).
- **Accès limité aux ITK de dernière génération** : Les contraintes économiques et la disponibilité restreinte des ITK de deuxième et troisième génération limitent l'évaluation de ces traitements et influencent les taux de réponse observés par rapport aux séries internationales.
- **Absence d'évaluation moléculaire standardisée dans certains cas** : Les variations dans les techniques de mesure de BCR-ABL, entre laboratoires ou dans le temps, peuvent affecter la classification des réponses moléculaires profondes.
- **Manque de données sur la qualité de vie** : L'étude ne permet pas toujours d'évaluer l'impact du traitement ou de son arrêt sur la qualité de vie des patients, un élément essentiel dans la prise en charge de la LMC.
- **Limites de généralisation** : Les résultats obtenus dans cette population hospitalière marocaine ne sont pas forcément extrapolables à d'autres groupes, en raison de différences génétiques, ethniques, géographiques et organisationnelles.
- **Biais rétrospectif et dépendance aux dossiers médicaux** : Comme certaines données proviennent de dossiers rétrospectifs, elles peuvent être incomplètes ou manquer de précision, ce qui constitue un biais méthodologique.

En conclusion, bien que notre étude présente certaines limites, elle apporte une contribution précieuse à la connaissance locale des ITK en LMC, et offre un cadre utile pour améliorer la prise en charge et orienter les recherches futures dans le contexte marocain.



Depuis de nombreuses années, la LMC constitue un modèle en onco-hématologie. Elle fut la première maladie dans laquelle une anomalie chromosomique a été décrite dans un cancer, et sa leucémogenèse, particulièrement bien élucidée, a permis d'importantes avancées thérapeutiques.

La LMC est caractérisée par une anomalie génétique récurrente : le chromosome Philadelphie, issu d'une translocation réciproque équilibrée t (9 ;22). Cette anomalie conduit à la formation du gène de fusion BCR-ABL, responsable de la production d'une protéine à activité tyrosine kinase anormale déclenchant la transformation leucémique.

Il s'agit de la première affection maligne ayant bénéficié d'une thérapie ciblée efficace. L'introduction de l'imatinib a révolutionné la prise en charge et permis de transformer la LMC en maladie chronique. Face à la résistance à ce premier ITK, les inhibiteurs de deuxième génération — dasatinib, nilotinib et bosutinib — ont été développés, efficaces sur la majorité des mutations, à l'exception de la mutation T315I. Celle-ci a conduit à la création d'un ITK de troisième génération, le ponatinib.

Plus récemment, une nouvelle classe d'ITK, représentée par l'asciminib, a vu le jour. Il s'agit d'un inhibiteur STAMP ciblant spécifiquement le site myristoyl de BCR-ABL, offrant une alternative thérapeutique particulièrement intéressante dans les situations de résistance, notamment après échec de plusieurs lignes d'ITK.

L'ensemble de ces traitements a permis d'obtenir d'excellentes réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires, tout en améliorant considérablement la qualité de vie des patients.

Ces progrès ont également ouvert la voie à un nouvel objectif thérapeutique : l'arrêt du traitement. En effet, chez les patients présentant une rémission moléculaire profonde et durable, l'arrêt planifié du traitement (Treatment-Free Remission, TFR) est désormais possible, permettant à un nombre croissant de patients de vivre sans thérapie tout en maintenant leur réponse moléculaire.

Parallèlement, des stratégies thérapeutiques alternatives, indépendantes du ciblage direct de BCR-ABL, ont été explorées, notamment l'omacetaxine mépésuccinate, utile dans certaines formes particulièrement résistantes.

Enfin, malgré ces avancées majeures, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques demeure le seul traitement potentiellement curatif de la LMC à l'heure actuelle.



RÉSUMÉ :

Notre travail est une étude rétrospective, descriptive et observationnelle menée au sein du service d'hématologie clinique de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech. Elle couvre la période allant de juin 2015 à juin 2025 et porte sur 20 patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC).

Dans notre série, l'âge moyen était de 55,8 ans, avec un sexe ratio H/F de 1,85. La pesanteur de l'hypochondre gauche représentait le principal motif de consultation dans 75% des cas. Sur le plan clinique, 75% des patients présentaient une splénomégalie et 65% une pâleur cutanéomuqueuse.

L'ensemble des patients a bénéficié des explorations diagnostiques standard : hémogramme avec frottis sanguin, myélogramme, caryotype médullaire et recherche du transcrit BCR-ABL par GeneXpert.

L'hémogramme a mis en évidence une hyperleucocytose chez 100% des patients, avec un taux moyen de leucocytes de 203,7 G/L. Le taux de plaquettes moyen était de 434,15 G/L. Une anémie était présente dans 90% des cas, avec une hémoglobine moyenne de 9,49 g/dl.

Le frottis sanguin objectivait une myélémie >30% chez 80% des patients.

Le myélogramme montrait une moelle riche, avec <5% de blastes dans 85% des cas (taux moyen de blastes : 3%).

Le caryotype révélait une translocation t (9 ;22) dans 100 % des cas, tandis que la biologie moléculaire détectait le transcrit BCR-ABL chez l'ensemble des patients, avec une moyenne de l'IS BCR-ABL à 86,8 %.

La grande majorité des patients (95 %) étaient en phase chronique.

Selon le score de Sokal, 35% des patients étaient à haut risque, 55% à risque intermédiaire et 10% à faible risque.

Selon le score de ELTS, 26,3% des patients étaient à haut risque, 31,5% à risque intermédiaire et 42,1% à faible risque.

Sur le plan thérapeutique, tous les patients ont reçu initialement une hydroxyurée (2 g/j) pendant une durée moyenne de 10,29 jours, avant l'instauration d'un traitement par imatinib 400 mg/j.

Sous imatinib, 45% ont développé des effets indésirables : hématologiques dans 20% des cas et non hématologiques dans 35%.

Notons que 15% de nos patients ont pu arrêter l'imatinib après l'obtention d'une rémission moléculaire profonde durable, l'arrêt a été tenté chez 15 % de la cohorte : le traitement a été réintroduit chez 10 %, tandis que 5 % sont restés en TFR, conformément aux critères reconnus de la prise en charge moderne de la LMC et dans le cadre d'une stratégie de treatment-free remission (TFR), aujourd'hui reconnue comme un objectif thérapeutique majeur dans la LMC.

Par ailleurs, 65% des patients ont nécessité une deuxième ligne par nilotinib (25% pour intolérance, 40% pour résistance).

Sous nilotinib, 23% ont présenté des effets indésirables, avec 7,6% d'effets hématologiques et 15,3% de toxicités non hématologiques.

De plus, 38,4% ont été résistants et 7,6% intolérants, ce qui a motivé un passage en troisième ligne par dasatinib.

Sous dasatinib, 33,3% des patients ont présenté des effets secondaires : 33,3% de nature hématologique et 33 ;3% non hématologique.

5% des patients ont nécessité une quatrième ligne de traitement. Il s'agissait d'un passage à l'asciminib (200 mg $\times$ 2/j) en raison d'une résistance au dasatinib, avec la présence des mutations P359I et T315I.

Aucun décès imputable à une toxicité thérapeutique ou à une progression de la maladie n'a été observé au cours du suivi.

Abstract:

Our study is a retrospective, descriptive, observational study conducted in the clinical hematology department of the Avicenne Military Hospital in Marrakech. It covers the period from June 2015 to June 2025 and involves 20 patients with chronic myeloid leukemia (CML).

In our series, the average age was 55.8 years, with a male-to-female ratio of 1.85. Left hypochondrium heaviness was the main reason for consultation in 75% of cases. Clinically, 75% of patients had splenomegaly and 65% had skin and mucosal pallor.

All patients underwent standard diagnostic tests: complete blood count with blood smear, myelogram, bone marrow karyotype, and BCR-ABL transcript testing using GeneXpert.

The complete blood count revealed hyperleukocytosis in 100% of patients, with a mean leukocyte count of 203.7 G/L. The mean platelet count was 434.15 G/L. Anemia was present in 90% of cases, with a mean hemoglobin level of 9.49 g/dl.

The blood smear showed myelemia >30% in 80% of patients.

The myelogram showed rich marrow, with <5% blasts in 85% of cases (mean blast count: 3%).

Karyotyping revealed a t(9;22) translocation in 100% of cases, while molecular biology detected the BCR-ABL transcript in all patients, with a mean BCR-ABL IS of 86.8%.

The vast majority of patients (95%) were in the chronic phase.

According to the Sokal score, 35% of patients were at high risk, 55% at intermediate risk, and 10% at low risk.

According to the ELTS score, 26.3% of patients were at high risk, 31.5% at intermediate risk, and 42.1% at low risk.

In terms of treatment, all patients initially received hydroxyurea (2 g/day) for an average of 10.29 days before starting treatment with imatinib 400 mg/day.

Under imatinib, 50% developed adverse effects: hematological in 20% of cases and non-hematological in 35%.

It should be noted that 15% of our patients were able to stop imatinib after achieving a deep and durable molecular remission; discontinuation was attempted in 15% of the cohort: treatment was reintroduced in 10%, while 5% remained in TFR, in accordance with the recognized criteria for modern CML management and as part of a treatment-free remission (TFR) strategy, now recognized as a major therapeutic goal in CML.

In addition, 65% of patients required a second line of treatment with nilotinib (25% due to intolerance, 40% due to resistance).

Under nilotinib, 23% experienced adverse effects, with 7.6% hematological effects and 15.3% non-hematological toxicities.

In addition, 38.4% were resistant and 7.6% intolerant, which led to a switch to third-line dasatinib.

Under dasatinib, 33.3% of patients experienced side effects: 33.3% were hematological in nature and 33.3% were non-hematological.

Five percent of patients required a fourth line of treatment. This involved switching to asciminib (200 mg twice daily) due to resistance to dasatinib, with the presence of P359I and T315I mutations.

No deaths attributable to therapeutic toxicity or disease progression were observed during follow-up.

الملخص

عملنا هو دراسة استيعادية ووصفية ومراقبة أجريت في قسم أمراض الدم السريرية في مستشفى Avicenne العسكري في مراكش. وهي تغطي الفترة من يونيو 2015 إلى يونيو 2025 وتشمل 20 مريضاً مصاباً بسرطان الدم النخاعي المزمن (CML).

في سلسلتنا، كان متوسط العمر 55,8 سنة، مع نسبة جنس ذكر/أنثى تبلغ 1,85. كان ثقل الجزء الأيسر من البطن السبب الرئيسي للزيارة في 75٪ من الحالات. من الناحية السريرية، كان 75٪ من المرض يعانون من تضخم الطحال و65٪ من شحوب الجلد والأغشية المخاطية.

خضع جميع المرضى للفحوصات التشخيصية القياسية: تعداد الدم مع مسحة دموية، تصوير النخاع العظمي، النمط الكروموسومي النخاعي والبحث عن النسخة BCR-ABL بواسطة GeneXpert. أظهر فحص الدم وجود فرط كريات بيضاء لدى 100٪ من المرضى، بمعدل متوسط للكريات البيضاء يبلغ 203,7 G/L.

كان المعدل المتوسط للصفائح الدموية 434,15 G/L. كان هناك فقر دم في 90٪ من الحالات، بمعدل متوسط للهيموجلوبين يبلغ 9,49 g/dl.

أظهر مسحة الدم وجود خلايا نخاعية <30٪ لدى 80٪ من المرضى وأظهر فحص النخاع وجود نخاع غني، مع >5٪ من الخلايا البلاستية في 85٪ من الحالات (متوسط معدل الخلايا البلاستية: 3٪).

كشف النمط الكروموسومي عن وجود انتقال t (22؛9) في 100٪ من الحالات، بينما كشفت البيولوجيا الجزيئية عن وجود نسخة BCR-ABL لدى جميع المرضى، IS BCR-ABL يبلغ 86.8٪.

كانت الغالبية العظمى من المرضى (95٪) في المرحلة المزمنة. وفقاً لمقياس سوكال، كان 35٪ من المرضى معرضين لخطر كبير، و55٪ معرضين لخطر متوسط، و10٪ معرضين لخطر منخفض.

وفقاً لمقياس ELTS، كان 26,3٪ من المرضى معرضين لخطر كبير، و31,5٪ معرضين لخطر متوسط، و42,1٪ معرضين لخطر منخفض.

على الصعيد العلاجي، تلقى جميع المرضى في البداية هيدروكسي يوريا (2 غرام/يوم) لمدة متوسطة قدرها 10.29 أيام، قبل بدء العلاج بإيماتينيب 400 مجم/يوم.

تحت تأثير الإيماتينيب، ظهرت آثار جانبية لدى 50٪ من المرضى: آثار دموية في 20٪ من الحالات وآثار غير دموية في 35٪. تجدر الإشارة إلى أن 15٪ من مرضانا تمكنوا من التوقف عن تناول إيماتينيب بعد الحصول على هدوء جزيئي عميق ودائم، وتم محاولة التوقف عن تناوله في 15٪ من المجموعة: أعيد العلاج في 10٪ من الحالات، بينما بقي 5٪ في حالة TFR، وفقاً للمعايير المعترف بها في العلاج الحديث للـ CML وفي إطار استراتيجية الهدوء العلاجي (TFR)، التي تعتبر اليوم هدفاً علاجياً رئيسياً في CML.

من ناحية أخرى، احتاج 65٪ من المرضى إلى خط ثانٍ من العلاج بواسطة نيلوتينيب (25٪ بسبب عدم التحمل، و40٪ بسبب المقاومة). تحت تأثير نيلوتينيب، ظهرت آثار جانبية لدى 23٪ من

المرضى، منها 7.6٪ آثار دموية و 15.3٪ آثار غير دموية. بالإضافة إلى ذلك، أبدى 38.4٪ مقاومة و 7.6٪ عدم تحمل، مما دفع إلى الانتقال إلى خط العلاج الثالث باستخدام داساتينيب. تحت تأثير داساتينيب، عانى 33.3٪ من المرضى من آثار جانبية: 33.3٪ منها كانت ذات طبيعة دموية و 33.3٪ غير دموية. احتاج 5٪ من المرضى إلى خط علاج رابع. كان ذلك عبارة عن الانتقال إلى أسيمينيب (200 مجم × 2/يوم) بسبب مقاومة الداساتينيب، مع وجود طفرات P359I و I315T. لم تُلاحظ أي حالات وفاة بسبب سمية العلاج أو تطور المرض خلال فترة المتابعة.



Fiche d'exploitation

A- Données démographiques

- Identité :
- Age :
- Sexe : M /_/_ F /_/_
- Origine :
- Couverture sociale :
- Statut : Célibataire ☐
 Marié(e) ☐
- Profession :
- Antécédents personnels :
 - ✓ Médicaux : Anémie ☐ Troubles d'hémostase ☐ Immunodépression ☐
 - ✓ Chirurgicaux :
 - ✓ Prise médicamenteuse : AINS/Aspirine ☐
 - ✓ Toxiques : Tabagisme ☐ ALCOOL ☐
 - ✓ Allergiques :
 - ✓ Autres :
 - ❖ Exposition aux rayons ionisants /_/_
 - ❖ Intoxication aux hydrocarbures /_/_
- Antécédents familiaux :

B-Circonstances de découverte :

- 1- Fortuite : /_/_
- 2- Signes fonctionnels /_/_
 - Pesanteur du flanc gauche /_/_
 - Syndrome anémique /_/_
 - Infections fréquentes : ☐
 - Syndrome hémorragique : Ecchymoses et saignements ☐
 - Signes généraux :
 - ❖ Fièvre /_/_
 - ❖ Amaigrissement
 - ❖ Asthénie /_/_
 - ❖ Anorexie :
 - ❖ Sueurs nocturnes /_/_
 - ❖ AEG /_/_

3- Complications :

- Priapisme ☐
- Crise de goutte ☐
- Infarctus splénique ☐

C-Examen clinique :

- Syndrome anémique : Pâleur cutanéomuqueuse ☐
- Syndrome tumoral : SPM ☐ HPM ☐ adénopathies ☐
- Syndrome infectieux : fièvre ☐
- Hémorragies : ☐
- Autres :

D- Examens paracliniques :

▪ **Hémogramme :**

- HB : VGM : CCMH : TCMH :
- GR :
- GB :
- Hématocrite :
- Les lymphocytes :
- Les neutrophiles :
- Les éosinophiles :
- Les basophiles :
- Les monocytes :
- Plaquettes :

▪ **Frottis sanguin :**

- Myélémie :
- Blastes :

▪ **Bilan martial :** Fer = CTF = Ferritinémie = CST =

▪ **Bilan d'hémostase :** TCA= TP=

▪ **Imageries :** ECHO= TDM =

▪ **Myélogramme :**

- Lignée granuleuse :
- Lignée érythrocytaire :
- Lignée mégacaryocytaire :

▪ **Caryotype +/- FISH :**

- Translocation t (9 ; 22)
- Autres anomalies cytogénétiques :

- o Première ligne :

- | ITK | Date et durée | Posologie |
|-----------|---------------|-----------|
| Imatinib | | |
| Nilotinib | | |
| Dasatinib | | |

- ✓ Inhibiteur de la tyrosine kinase :

❖ ITK	Date et durée	Posologie
Imatinib		
Nilotinib		
Dasatinib		

o Troisième ligne :

✓ Inhibiteur de la tyrosine kinase :

ITK	Date et durée	Posologie
Imatinib		
Nilotinib		
Dasatinib		

o Allogreffe :

➤ Suivi :

o Réponse au traitement (ELN 2013) :

• 1ère ligne :

	3 mois	6mois	12mois	18mois	24 mois
Réponse hématologique					
Réponse cytogénétique					
Réponse Moléculaire					

• 2ème ligne :

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique : expérience du service d'hématologie clinique hôpital militaire avicenne

1 / Cause :

♣ Intolérance :

♣ Résistance :

– Mutation / _/

– Perte de réponse sans mutation / _/

2 /

	3mois	6mois	12mois	18mois	24mois
Réponse hématologique					
Réponse cytogénétique					
Réponse Moléculaire					

- 3ème ligne :

1 / Cause :

♣ Intolérance :

♣ Résistance :

– Mutation / _/

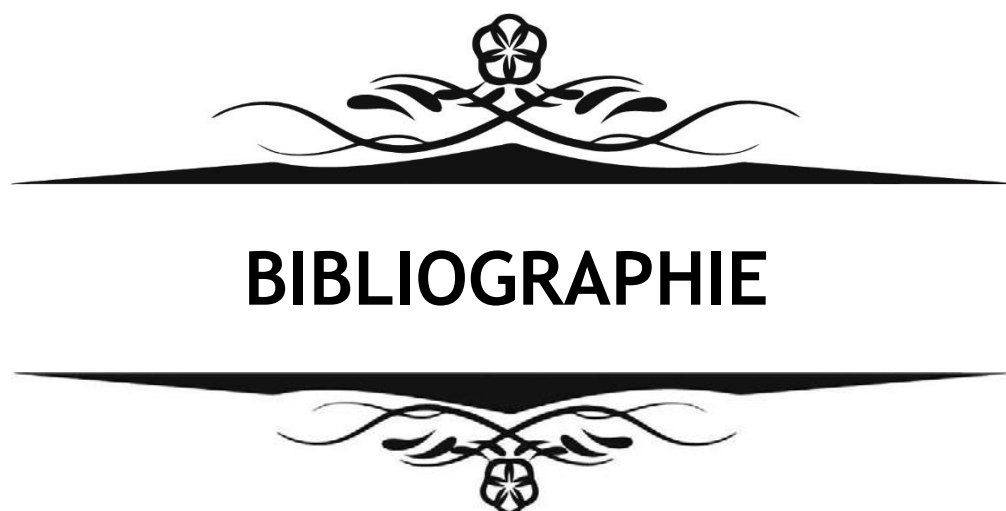
– Perte de réponse sans mutation / _/

2 /

	3mois	6mois	12mois	18mois	24mois
Réponse hématologique					
Réponse cytogénétique					
Réponse Moléculaire					

o Tolérance :

- Toxicité hématologique :
- Toxicité non hématologique :
- Décès :
 - ❖ Suite à la maladie :
 - ❖ Autre :



1. **Minciacchi VR, Kumar R, Krause DS.** Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future. *Cells*. 10 janv 2021;10(1):117.
2. **LMC_Avancee_medicale_suscite_espoir-1** (2).
3. **Mémoire S.**
La leucémie myéloïde chronique [Internet]. <https://www.clepfe.com/>. 2025 [cité 11 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.clepfe.com/la-leucemie-myeloide-chronique/>
4. **D. Rea J-M. Cayuela.** Leucémie myéloïde chronique. EMC. Volume 31 > n°3 > août 2020. 13-011-B-10.
5. **Sampaio MM, Santos ML, Marques HS, et al.** Leucémie myéloïde chronique : du chromosome Philadelphie aux thérapies ciblées : revue de la littérature . *World J Clin Oncol*. 2021 ; 12 : 69-94. 10.5306/wjco.v12.i2.69.
6. **Rudolf Virchow (1821-1902).** *CA Cancer J. Clin*. 1975, 25, 91-92.
7. **Bennett J.H.** Case of Hypertrophy of the Spleen and Liver, which Death Took Place from Suppuration of the Blood. *Edinb. Med.Surg. J*. 1845, 413-423.
8. **Neumann, E.** Ein Fall von Leukämie mit Erkrankung des Knochenmarks Anhang: Salkowski: Chemische Untersuchungen des leukämischen Markes. *Archiv der Heilkunde* 1871, 1-15.
9. **Peter C. Nowell.** A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960, 132, 1497-1499.
10. **Rowley J.D.**
Letter : A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973, 243, 290-293.
11. **Fialkow PJ et al.**
Chronic myelocytic leukemia: Clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte / macrophage. *Am J Med* 1977; 63 (1):125-30.
12. **Groffen J et al.**
Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome22. *Cell* 1984;36:93-9.
13. **Faderl S et al.** The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341:164-72.
14. **Gladys Telliam.**
Leucémie myéloïde chronique : modélisation de l'hématopoïèse leucémique par les cellules souches pluripotentes induites. *Cancer*. Université Paris Saclay (COMUE), 2016. Français. ffNNT : 2016SACLS273ff. fftel-01968012ff.
15. **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>.
16. (2014) SEER. Cancer statistics review 1975-2011.
17. **American J Hematol - 2024-Jabbour-Chronic myeloid leukemia 2025 update on diagnosis therapy and monitoring.**

18. Rohrbacher M, Hasford J.
Epidemiology Of Chronic Myeloid Leukaemia (CML). Best Practice & Research Clinical Haematology. Sept 2009;22(3):295-302.
19. Höglund M et al. (2013) Tyrosine kinase inhibitor usage, treatment outcome, and prognostic scores in CML: report from the population based Swedish CML registry. Blood 122(7):1284–1292.
20. de la Fuente J et al. International BFMGSGCMLC (2014) Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML): recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. Br J Haematol 167(1):33–47.
21. Benchikh S, Charlène SSG, Bousfiha A, Razoki L, Aboulfaraj J, Zarouf L, et al. Cytogenetic and epidemiological profile of chronic myeloid leukemia in Morocco. Ann Hematol. 1 août 2024;103(8):2765-74.
22. Corm S. et al. (2008) Kinetic of chronic myeloid leukemia (CML) prevalence in Northern France since the introduction of imatinib. J Clin Oncol (Suppl) 26(15S):7088.
23. French-Validated-2020-ELN-recommendations-for-treating-CML-summary.
24. Foulon SH. Prévalence, qualité de vie et coût de la Leucémie Myéloïde Chronique en France [Internet] [phdthesis]. Université Paris Saclay (COMUE); 2019 [cité 19 oct 2023]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-03275314>.
25. Leguay, T., & Mahon, F.-X. (2005). Leucémie myéloïde chronique. EMC – Hématologie, 2(3), 187–205. doi:10.1016/j.emch.2005.07.001.
26. Hantschel O, Superti-Furga G. Regulation of the c-Abl and Bcr-Abl tyrosine kinases. Nat Rev Mol Cell Biol 2004;5:33–44.
27. Al-Rawashde FA, Al-wajeih AS, Vishkaei MN, Saad HKM, Johan MF, Taib WRW, et al. Thymoquinone Inhibits JAK/STAT and PI3K/Akt/ mTOR Signaling Pathways in MV4-11 and K562 Myeloid Leukemia Cells. Pharmaceuticals (Basel). 8 sept 2022;15(9):1123.
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. oct2020;4(5):e468.
30. Masson E.
EM-Consulte. [cité 1 juill 2025]. Leucémie myéloïde chronique. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/35751/leucemie-myeloide-chronique>
31. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2025 [cité 17 juin 2025].
Diagnostic d'une Leucémie Myéloïde Chronique. Disponible sur : <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemie-myeloide-chronique/symptomes-et-diagnostic/le-diagnostic.html/>.

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-mâle-ou-femelle-3d-illustration-montrant-défectueux-9-et-22.html.
33. **Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al.**
European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-84.
34. **Guidelines-2003.pdf [Internet]. [cité 1 nov 2023].** Disponible sur: <http://www.eacrf.org/docs/GBPcyto/Guidelines-2003.pdf>.
35. **Cayuela JM, Chomel JC, et al.**
Recommandations du France Intergroupe des leucémies myéloïdes chroniques (Fi-LMC) pour l'examen des mutations du domaine kinase de BCR-ABL1 dans la leucémie myéloïde chronique. *Bull Cancer* 2019.
36. **Dine G, Rehn Y, et al.**
Maladie résiduelle et leucémie myéloïde chronique. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2013;28(4):201-6.
37. **La PCR En Temps Réel: Principes Et Applications. Reviews in biology and biotechnology,** 2(2),2-11.
38. **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>.
39. **Bombardier W, Lebecque , Pereira B, Estban , L.**
Apport clinique du NGS appliqué aux hémopathies myéloïdes au CHU de Clermont Ferrand. In SFH.
40. **Kantarjian H Thompson PA, Cortes JE, editor**
Diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia in 2015. *Mayo Clinic proceedings*; 2015: Elsevier.
41. **Treuil Pascal.**
La leucémie myéloïde chronique et son traitement par l'imatinib. *Actualités Pharmaceutiques*. 2008;47(473):25-30.
42. **Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP, Hjorth-Hansen H, Hochhaus A, Kantarjian H, et al.**
2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. août 2025;39(8):1797-813.

43. **Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al.**
Classification internationale consensuelle des néoplasies myéloïdes et des leucémies aiguës : intégration des données morphologiques, cliniques et génomiques. *Blood*. 2022;140:1200–28.
44. **Chomel J-C, Sorel N, Mayeur-Rousse C, Turhan A.**
Les syndromes myéloprolifératifs. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2009;24(2):69–85.
45. **De Klein A, Van Kessel AG, Grosveld G, Bartram CR, Hagemeijer A, Bootsma D, et al.**
A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature*. 1982;300:765.
46. **Bower H, Bjorkholm M, Dickman PW, Hoglund M, Lambert PC, Andersson TM.**
L'espérance de vie des patients atteints de leucémie myéloïde chronique se rapproche de celle de la population générale. *J Clin Oncol*. 2016;34:2851–7.
47. **Maas C, van Klaveren D, Ector G, Posthuma EFM, Visser O, Westerweel PE, et al.**
L'évolution de la perte d'espérance de vie chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique : une étude populationnelle aux Pays-Bas, 1989–2018. *Br J Haematol*. 2022;196:1219–24.
48. **Chen EY, Dahlen T, Stenke L, Bjorkholm M, Hao S, Dickman PW, et al.**
Perte d'espérance de vie globale et ajustée en fonction de la qualité chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique en phase chronique. *Eur J Haematol*. 2025;114:334–42.
49. **Sokal, J. E., Cox, E. B., Baccarani, M., Tura, S., Gomez, G. A., Robertson, J. E., ... & Cervantes, F. (1984).**
Prognostic discrimination in « good-risk » chronic granulocytic leukemia, 63 (4): 789–799.
50. **Pfirschmann M, Clark RE, Prejzner W, Lausker M, Baccarani 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.
51. **Sokal, J. E., Baccarani, M., Tura, S., Fiacchini, M., Cervantes, F., Rozman, C., ... & Braun, T. J. (1985).**
Prognostic discrimination among younger patients with chronic granulocytic leukemia: relevance to bone marrow transplantation, 66 (6): 1352–1357.
52. **Hasford, J., Pfirschmann, M., Hehlmann, R., Allan, N. C., Baccarani, M., Kluin-Nelemans, J. C., ... & Ansari, H. (1998).**
A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 90(11), 850–859.
53. **Benosman, C. (2010).**
Contrôle de la dynamique de la leucémie myéloïde chronique par Imatinib (Doctoral dissertation, Bordeaux 1), 154p.

54. Bories, D., Devergie, A., Gardembas-Pain, M., Kuentz, M., Legros, L., Mahon, F. X., & Guilhot, F. (2003).
Stratégies thérapeutiques et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. *Hématologie*, 9(6), 497–512.
55. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, et al.
Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;118(3):686–92.
56. Sato E, Iriyama N, Tokuhira M, Takaku T, Ishikawa M, Nakazato T, et al.
Le score de survie à long terme EUTOS prédit la mortalité spécifique à la maladie et les réponses moléculaires chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique dans une cohorte basée sur la pratique clinique. *Cancer Med*. 2020;9:8931–9.
57. Specchia G, Pregno P, Breccia M, Castagnetti F, Monagheddu C, Bonifacio M, et al.
Facteurs pronostiques de la survie globale chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique : une étude de cohorte multicentrique du réseau italien CML GIMEMA. *Front Oncol*. 2021;11:739171.
58. 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>.
59. Goldman JM.
Chronic Myeloid Leukemia: A Historical Perspective. *Seminars in Hematology*. oct 2010;47(4):302–11.
60. D Réa and T Hughes.
Clinical reviews in oncology and hematology. 2021).
61. Cayuela JM, Dulucq S, Hayette S, Millot F, Nibourel O, Nicolini FE, et al.
Recommandations du GBMHM et du Fi-LMC pour le diagnostic et le suivi moléculaire des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. *Bull Cancer (Paris)*. sept 2025;S0007455125003388.
62. Busulfan – StatPearls – NCBI Bookshelf [Internet]. [cité 1 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555986/>.
63. Hehlmann R., Heimpel H., Hasford J., Kolb H.J., Pralle H., Hossfeld D.K., et al.
Randomized comparison of interferon- α with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group [see comments]. *Blood*. 1994;84(12):4064–77.
64. Ohnishi K., Ohno R., Tomonaga M., Kamada N., Onozawa K., Kuramoto A., et al.
A randomized trial comparing interferon- α with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood*. 1995;86(3):906–16.

65. **Musiak MW, Rybaczek D.**
Hydroxyurea—The Good, the Bad and the Ugly. *Genes (Basel)*. 19 juill 2021;12(7):1096.
66. **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(02):S1–25.
67. **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(13):157–66.
68. **Paul M.K.,**
Mukhopadhyay A.K. Tyrosine kinase—role and significance in cancer. *International journal of medical sciences*. 2004;1(2):101.
69. **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.
70. **Villers L.**
Le rôle passé, présent et l'éventuel regain d'intérêt de l'interféron dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique.
71. **Bardina C., Tafzi N., Declèves X., Huet E., Chast F.**
Pharmacocinétique des inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2007;2007(395):31–5.
72. **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-docs/leucemie_myeloide_chronique_la_pcr_quantitative_en_temps_reel_peut_prevoir_la_reponse_cytogenetique_a_l_imatinib_3436/breve.phtml?tab=texte.
73. **Peng B., Lloyd P., Schran H.**
Clinical pharmacokinetics of imatinib. *Clinical pharmacokinetics*. 2005;44(9):879–94.
74. **Medeiros B.C., 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 reviews*. 2018.
75. **Hartmann J.T., Haap M., Kopp H-G., Lipp H-P.**
Tyrosine kinase inhibitors—a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Current drug metabolism*. 2009;10(5):470–81.

76. 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.
77. Roche-Lestienne C., Preudhomme C. Résistance au Glivec®: actualités. Hématologie. 2007;13(1):43-53.
78. Pavey T., Hoyle M., Ciani O., Crathorne L., Jones-Hughes T., Cooper C., et al. Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia: systematic reviews and economic analyses. 2012.
79. 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.
80. Van Erp N. P., Gelderblom H., Guchelaar H. J. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. Cancer Treat Rev. 2009;35(8):692-706.
81. 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-kinase>.
82. Lindauer M., Hochhaus A. Dasatinib Recent Results Cancer Res. 2010;184:83-102.
83. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dasatinib, nilotinib and imatinib for untreated chronic myeloid leukaemia UK: The National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta426>].
84. Cortes J.E., Jimenez C.A., Mauro M.J., Geyer A., Pinilla-Ibarz J., Smith B.D. Pleural Effusion in Dasatinib-Treated Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Identification and Management. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2017;17(2):78-82.
85. Uz B., Dolasik I. An unexpected and devastating adverse event of dasatinib: Rhabdomyolysis. Leuk Res Rep. 2016;5:1-2.
86. Haouala A., Widmer N., Duchosal M. A., Montemurro M., Buclin T., Decosterd L. A. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. Blood. 2011;117(8):e75-87.
87. Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, Magistrini V, Perini P, et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. J Clin Oncol 2009;27 (3):469-71.

88. **Chuah C, Koh LP, Numbenjapon T, Zang DY, Ong KH, et al.**
Efficacy and safety of bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia in the Asian subpopulation of the phase 3 BFORE trial. *Int J Hematol* 2021;114(1):65-78.
89. **Rea D, Cayssials E, Charbonnier A, Coiteux V, Etienne G, Goldwirt L, et al.**
Optimisation du bosutinib dans la leucémie myéloïde chronique : recommandations du Fi-LMC (France Inter groupe des leucémies myéloïdes chroniques). *Bull Cancer (Paris)*. janv 2024;111(1):87-96.
90. **Shen Aq, Wilson Nm, Gleason SI, 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.
91. **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.
92. **Gainor J. F., Chabner B. A.**
Ponatinib: Accelerated Disapproval. *Oncologist*. 2015;20(8):847-8.
93. **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.
94. **Muller M. C., Cervantes F., Hjorth-Hansen H., Janssen J.J.W.M., Milojkovic D., Rea D., et al.**
Ponatinib in chronic myeloid leukemia (CML): Consensus on patient treatment and management from a European expert panel. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;120:52-9.
95. **Iclusig-Epar-Summary-Public_Fr.Pdf** [Internet]. [cité 25 nov 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/clusig-epar-summary-public_fr.pdf.
96. **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>.
97. **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.
98. **Wylie AA, Schoepfer J, Jahnke W, Cowan-Jacob SW, Loo A, Furet P, et al.**
The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. *Nature*. 30 mars 2017;543(7647):733-7.
99. **Hochhaus A, Kim DW, Cortes JE, Sasaki K, Mauro MJ, Hughes TP, et al.**
Monothérapie par asciminib chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique en phase chronique sans BCR::ABL1(T315I) traités par au moins 2 ITK antérieurs : résultats finaux de phase 1. *Leukemia*. 2025;39:111401123.

100. Cortes J., Digumarti R., Parikh P. M., Wetzler M., Lipton J. H., Hochhaus A., et al.
Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate for chronic-phase chronic myeloid leukemia patients resistant to or intolerant of tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol.* 2013;88(5):350–4.
101. Alvandi F., Kwitkowski V. E., Ko C. W., Rothmann M. D., Ricci S., Saber H., et al.
U.S. Food and Drug Administration Approval Summary: Omacetaxine Mepesuccinate as Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *Oncologist.* 2014;19(1):94–9.
102. Khoury H. J., Cortes J., Baccarani M., Wetzler M., Masszi T., Digumarti R., et al.
Omacetaxine mepesuccinate in patients with advanced chronic myeloid leukemia with resistance or intolerance to tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(1):120–7.
103. Kurtin S. E., Matta L.
Omacetaxine Mepesuccinate: A New Treatment Option for Patients With Chronic Myelogenous Leukemia. *J Adv Pract Oncol.* 2013;4(4):257–62.
104. Gandhi V., Plunkett W., Cortes J. E.
Omacetaxine: a protein translation inhibitor for treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res.* 2014;20(7):1735–40.
105. Chen Y., Li S.
Omacetaxine mepesuccinate in the treatment of intractable chronic myeloid leukemia. *Onco Targets Ther.* 2014;7:177–86.
106. Eskazan A.E., Keskin D.
Radotinib and its clinical potential in chronic-phase chronic myeloid leukemia patients: an update. *Therapeutic advances in hematology.* 2017;8(9):237–43.
107. Kim S-H., Menon H., Jootar S., Saikia T., Kwak J-Y., Sohn S-K, et al.
Efficacy and safety of radotinib in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica.* 2014;haematol. 2013.096776.
108. Jabbour E, Kantarjian H.
Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol.* 2024;99(11):2191-212.
109. 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.
110. Bosulif-Epar-Product-Information_Fr.Pdf.
111. Lemoine DN.
Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées. THECITOX, les livrets de médecine pratique. 2012-RPC, bulletin du cancer, volume 98. October 2011.
112. Cortes J.
How to manage CML patients with comorbidities. *Hematology.* 4 déc 2020;2020(1):237–42.

113. **Testoni N, Marzocchi G, Luatti S, et al.**
Chronic myeloid leukemia: a prospective comparison of interphase fluorescence in situ hybridization and chromosome banding analysis for the definition of complete cytogenetic response: a study of the GIMEMA CML WP. *Blood*. 2009;114:4939–4943.
114. **Kantarjian H, Cortes J.**
Considerations in the management of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol*. 2011;29: 1512–1516.
115. **Hehlmann R et al.**
Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon-alpha in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29:1634–1642.
116. **Baccarani M et al.**
Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006;108:1809–20.
117. **Baccarani M et al.**
European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122:872–84.
118. **Neelakantan P et al.**
Combining BCR-ABL1 transcript levels at 3 and 6 months in chronic myeloid leukemia: implications for early intervention strategies. *Blood*. 2013;121(14):2739–42.
119. **Hughes T.P et al.**
Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood*. 2010;116(19):3758–65.
120. **Cross NC et al.**
Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2015 ; 29 : 999–1003.
121. **Hughes T, Branford S.**
Molecular monitoring of BCR-ABL as a guide to clinical management in chronic myeloid leukaemia. *Blood Rev* 2006 ; 20 : 29–41.
122. **Apperley JF.**
Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol* 2007;8:1018–29.
123. **O'Hare T et al.**
Pushing the limits of targeted therapy in chronic myeloid leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2012;12:513–26.
124. **Gorre ME et al.**
Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR ABL gene mutation or amplification. *Science* 2000;293: 876–80.

125. **Azam M, Latek RR, Daley GQ.**
Mechanisms of autoinhibition and STI 571 /imatinib resistance revealed by mutagenesis of bcr-abl. *Cell* 2003;112:831-43.
126. **Cortes J et al.**
Dynamics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia after sequential treatment with multiple tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2007;110:4005-11.
127. **Hughes T et al.**
Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *J Clin Oncol* 2009;27:4204-10. Quant à la résistance au bosutinib, elle est principalement liée aux mutations T315I, G250E, E255K et V299L [135].
128. **Gambacorti-Passerini C et al.**
Safety and efficacy of second-line bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia over a five-year period: final results of a phase I/II study. *Haematologica* 2018;103:1298-307.
129. **Zabriskie MS et al.**
BCR-ABL1 compound mutations combining key kinase domain positions confer clinical resistance to ponatinib in Ph chromosome positive leukemia. *Cancer Cell* 2014;26:428-42.
130. **Sorel N et al.**
Actualisation des traitements et du suivi moléculaire dans la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique. *Ann Biol Clin* 2017 ; 75(2) : 129-45.
131. **Nicolini F-E et al.**
Résistances à l'imatinib mésylate par mutation BCR-ABL au cours de la leucémie myéloïde chronique. Quelle stratégie adopter? *Hématologie*. 2007;13(6):457-64.
132. **Lipton JH et al.**
Comparative efficacy of tyrosine kinase inhibitor treatments in the third-line setting, for chronic-phase chronic myelogenous leukemia after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Res* 2015;39:58-64.
133. **Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al.**
Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2381-2388.
134. **Jabbour E, Kantarjian H.**
Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. 2020;95:691-709.
135. **Hamilton A et al.**
Chronic myeloid leukemia stem cells are not dependent on Bcr-Abl tyrosine kinase activity for their survival. *Blood* 2012;119:1501-10.
136. **Corbin AS et al.**
Human chronic myeloid leukemia stem cells are insensitive to imatinib despite inhibition of BCR-ABL activity. *J Clin Invest* 2011;121:396-406.

137. **Holyoake TL, Vetrie D.**
The chronic myeloid leukemia stem cell: stemming the tide of persistence. *Blood* 2017;129:1595-606.
138. **Cortes J, Rea D, Lipton JH.**
Treatment-free remission with first and second generation tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* 2019;94:346-57.
139. **Mahon F.X., Sauße S.**
Discontinuation or Cessation of Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment in Chronic Myeloid Leukemia Patients with Deep Molecular Response. *Chronic Myeloid Leukemia: Springer*; 2016. p. 197-206.
140. **Deininger et al.**
Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021 JNCCN.org. Volume 18 Issue 10. October 2020.
141. **Key Statistics for CML [Internet].** [cité 20 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/types/chronic-myeloid-leukemia/about/statistics.html>
142. **Stagno F, Stella S, Leotta S, Caserta S, Vitale SR, Markovic U, et al.**
No Benefit from Hydroxyurea Pre-Treatment in Frontline Chronic Myeloid Leukemia Therapy and Evidence of Quantitative Changes in the BCR::ABL1 Transcript Level. *Int J Mol Sci.* janv 2025;26(5):1840.
143. **Pajiep M, Conte C, Huguet F, Gauthier M, Despas F, Lapeyre-Mestre M.**
Patterns of Tyrosine Kinase Inhibitor Utilization in Newly Treated Patients With Chronic Myeloid Leukemia: An Exhaustive Population-Based Study in France. *Front Oncol.* 30 sept 2021;11:675609.
144. **Brümmendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D, Gambacorti-Passerini C, Clark RE, le Coutre P, et al.**
Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. *Leukemia.* juill 2022;36(7):1825-33.
145. **M. OTHMANE BERRADA.**
PROFIL GÉNÉTIQUE DES PATIENTS ATTEINTS DE LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE Expérience du CHU Hassan II de Fès. Thèse N° 060/22.
146. **Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A.**
Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(1):12-49.
147. **Djimadoum Mbanga, Bessimbaye Nadlaou, Issakou Bakarnga-Via, Josué Mbairané, Choua Ouchemi, Abdelsalam Tidjani, et al.**
Epidemiological, therapeutic, cytogenetic, and molecular profile of chronic myeloid leukemia at the national reference university hospital of N'Djamena from 2010-2020, Chad. *World J Adv Res Rev.* 30 juin 2021;10(3):127-40.

148. THESE SABIHA GHERRAS – DJABRI 2020.
149. **Urgessa F, Lengiso B, Tsegaye A, Gebremedhin A, Abdella F, Tadesse F, et al.**
Hematological, clinical, cytogenetic and molecular profiles of confirmed chronic myeloid leukemia patients at presentation at a tertiary care teaching hospital in Addis Ababa, Ethiopia: a cross-sectional study. BMC Cancer. 26 avr 2024;24(1):530.
150. **Inam Al-abady, Professor Muna Abdulbasit Kashmoola, Professor Khalid N. M. Al-khero.**
Clinico-Hematological Profile in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. Ann Coll Med Mosul. 1 juin 2021;43(1):1-9.
151. **Sofia Habib allah.**
Leucémie myéloïde chronique:expérience du service de médecine interne hématologie clinique a propos de 114 cas.Thèse 201/21 Université Mohammed V-Rabat faculté de médecine et de pharmacie.
152. **M. COULIBALY Youssouf.**
Caractéristiques cliniques, facteurs pronostiques et évolution de la leucémie myéloïde chronique (LMC) traitée par l'imatinib mésylate (GLIVEC®) au Mali. Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS).
153. **Segbena A.Y, et al.**
Leucémie myéloïde chronique et imatinib, expérience du CHU Campus de Lomé au Togo.Médecine et Santé Tropicales. 2012;22(3):307-11.
154. **Chakrabarti D, Mukhopadhyay A, Sherpa PL, Bandyopadhyay D.**
A Study of Disease Outcome following Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Patients with Chronic Myeloid Leukemia, from a Tertiary Care Center of North Bengal. J Indian Med Assoc. 2025;123(01).
155. **Eddine MZS.**
La Leucémie Myéloïde chronique Thèse N° : 033/19.
156. **Smith A.G et al.**
Determinants of survival in patients with chronic myeloid leukaemia treated in the era of oral therapy: findings from a UK population based patient cohort. BMJ open.2014;4(1):e004266.
157. **Zhang BS, Chen YP, Lv JL, Yang Y.**
Comparison of the Efficacy of Nilotinib and Imatinib in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP. juill 2019;29(7):631-4.
158. **Nicolini FE, Huguet F, Huynh L, Xu C, Bouvier C, Yocolly A, et al.**
A Multicenter Retrospective Chart Review Study of Treatment and Disease Patterns and Clinical Outcomes of Patients with Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia in Third-Line Treatment or with T315I Mutation. Cancers. janv 2023;15(16):4161.
159. **Toptas T, Demirtas D, Yanik AM, Candan O, Arikan F, Salim S, et al.**
Second-line use of dasatinib and nilotinib in a real-world patient population with chronic phase chronic myeloid leukemia. Hematology. 31 déc 2025;30(1):2478344.

160. **Cheng F, Cui Z, Li Q, Wang L, Zhang Y, Li W.**
Dasatinib Dose Optimization Based on Therapeutic Drug Monitoring in Patients with Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *Drug Des Devel Ther.* 23 mai 2025;19:4311-20.
161. **Kockerols CCB, Geelen I, Levin MD, Janssen JJWM, Dinmohamed AG, Hoogendoorn M, et al.**
The use of hydroxyurea pretreatment in chronic myeloid leukemia in the current tyrosine kinase inhibitor era. *Haematologica.* 31 mars 2022;107(8):1940-3.
162. **S.G. O'Brien, Guilhot F., Goldman J.M., Hochhaus A., Hughes T.P., Radich J.P., et al.**
International Randomized Study of Interferon Versus STI571 (IRIS) 7-Year Follow-up: Sustained Survival, Low Rate of Transformation and Increased Rate of Major Molecular Response (MMR) in Patients (pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CMLCP) Treated with Imatinib (IM). *Blood.* 2008;112(11):186-.
163. **Jiang Q., Zhao D., Jin J., Wu D., Meng F., Hu J., et al.**
A prospective, multi-centre clinical trial to evaluate the early clinical efficacy and safety of a generic imatinib in treating patients with chronic phase of chronic myelogenous leukemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2015;36(8):651-5.
164. **Entasoltan B., Bekadja M. A., Touhami H., Mehalhal N., Zouaoui Z., Mesli N., et al.**
Outcome of Frontline Treatment with « Generic » Imatinib In Adult Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Algerian Population: A Multicenter Study. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2017;9(1):e2017062.
165. **Cortes JE, Jiang Q, Wang J, Weng J, Zhu H, Liu X, et al.**
Treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia in patients randomized to dasatinib or imatinib after suboptimal responses to 3 months of imatinib therapy: final 5-year results from DASCERN. *Haematologica.* 2 mai 2024;109(10):3251-60.
166. **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.
167. **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.
168. **Wang J , Shen ZX , Saglio G , et al.**
Étude de phase 3 du nilotinib par rapport à l'imatinib chez des patients chinois atteints de leucémie myéloïde chronique nouvellement diagnostiquée en phase chronique : ENESTchina . *Blood .* 2015 ; 125 (18) : 2771 – 2778 .

169. **Liu B.**
Similar Efficacy and Distinct Safety Profile of Nilotinib, Dasatinib and Flumatinib in Chronic Myeloid Leukemia Patients Resistant or Intolerant to 1st Line Imatinib. In ASH; 2024 [cité 27 nov 2025]. Disponible sur:
https://ash.confex.com/ash/2024/webprogram/Paper204887.html?utm_source=chatgpt.com
170. **Boons CCLM, Timmers L, Janssen JJWM, Westerweel PE, Blijlevens NMA, Smit WM, et al.**
Response and Adherence to Nilotinib in Daily practice (RAND study): an in-depth observational study of chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib. *Eur J Clin Pharmacol.* 1 sept 2020;76(9):1213-26.
171. **Cony-Makhoul P., Gardembas M., Coiteux V., Carpentier N., Pommier C., Violet I., et al.**
Nilotinib after imatinib first-line: a real-life longitudinal cohort of patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase. *British journal of haematology.* 2018;180(3):356-64.
172. **Shabneez H., Shaikh M.U.**
Response and adverse effects of nilotinib in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients: data from a developing country. *Clinical therapeutics.* 2015;37(11):2449-57.
173. **Herlet S.** Les inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique chez l'adulte: Du Glivec® aux traitements de deuxième génération.
Conséquence de la sortie de la réserve hospitalière pour le pharmacien d'officine.
174. **Jain AG, Gesiotto Q, Ball S, Nodzon L, Rodriguez A, Chan O, et al.**
Incidence of pleural effusion with dasatinib and the effect of switching therapy to a different TKI in patients with chronic phase CML. *Ann Hematol.* 1 juin 2024;103(6):1941-5.
175. **Ongoren S., Eskazan A.E., Suzan V., Savci S., Erdogan Ozunal I., Berk S., et al.**
Third-line treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors (dasatinib or nilotinib) in patients with chronic myeloid leukemia after two prior TKIs: real-life data on a single center experience along with the review of the literature. *Hematology.* 2017:1-9.
176. **Hjorth-Hansen H, Stenke L, Söderlund S, Dreimane A, Ehrencrona H, Gedde-Dahl T, et al.**
Dasatinib induces fast and deep responses in newly diagnosed chronic myeloid leukaemia patients in chronic phase: clinical results from a randomised phase-2 study (NordCML006). *Eur J Haematol.* 2015;94(3):243-50.
177. **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.
178. **Kawashima K, Ikemura K, Takemura M, Toyozumi Y, Okuda M.**
Febuxostat enhances the efficacy of dasatinib by inhibiting ATP-binding cassette subfamily G member 2 (ABCG2) in chronic myeloid leukemia cells. *Biomed Pharmacother.* 1 déc 2024;181:117709.

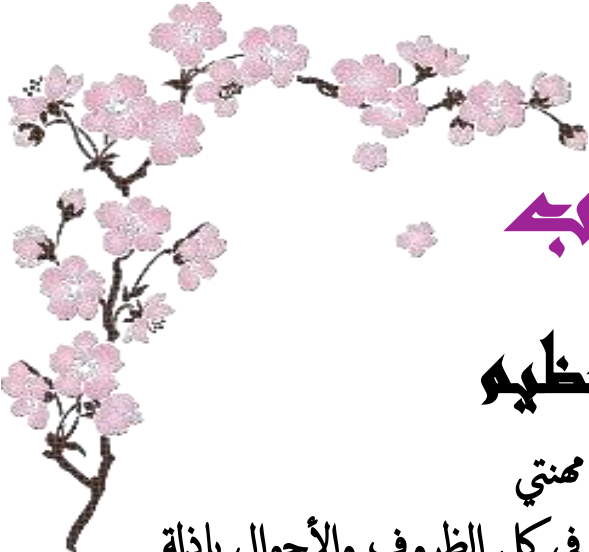
179. Cortes JE, Sasaki K, Kim DW, Hughes TP, Etienne G, Mauro MJ, et al.
Asciminib monotherapy in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia with the T315I mutation after ≥ 1 prior tyrosine kinase inhibitor: 2-year follow-up results. *Leukemia*. juill 2024;38(7):1522-33.
180. Shacham-Abulafia A, Volcheck Y, Ellis M, Shapira S, Tavor S, Gourevitch A, et al.
Asciminib in Advanced-Line Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Eur J Haematol*. 2025;114(2):258-63.
181. Kockerols CCB, Janssen JJWM, Blijlevens NMA, Klein SK, Hussen-Daenen LGM van, Gorkom GGY van, et al.
Treatment patterns and clinical outcomes of asciminib in a real-world multiresistant chronic myeloid leukemia patient population. *Haematologica*. 2023;108(1):240-4.
182. Breccia M, Rossi AR, Gai V, Martino B, Fava C, Annunziata M, et al.
Real-World Efficacy Profile of Compassionate Use of Asciminib in an Italian, Multi-Resistant Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML-CP) Patient Population. *Hematol Oncol*. mai 2025;43(3):e70101.
183. Dulucq S, Nicolini FE, Rea D, Cony-Makhoul P, Charbonnier A, Escoffre-Barbe M, Coiteux V, Lenain P, Rigal-Huguet F, Liu JX, Guerci-Bresler A, Legros L, Ianotto JC, Gardembas M, Turlure P, Dubruille V, Rousselot P, Martiniuc J, Jardel H, Johnson-Ansah H, Joly B, Henni T, Cayssials E, Zunic P, Berger MG, Villemagne B, Robbesyn F, Morisset S, Mahon FX, Etienne G.
Kinetics of early and late molecular recurrences after first-line imatinib cessation in chronic myeloid leukemia: updated results from the STIM2 trial. *Haematologica*. 2022;107(12):2859-69.
184. Mori S, Vagge E, le Coutre P, Abruzzese E, Martino B, Pungolino E, Elena C, Pierri I, Assouline S, D'Emilio A, Gozzini A, Giraldo P, Stagno F, Iurlo A, Luciani M, De Riso G, Redaelli S, Kim DW, Pirola A, Mezzatesta C, Petroccione A, Lodolo D'Oria A, Crivori P, Piazza R, Gambacorti-Passerini C.
Age and dPCR can predict relapse in CML patients who discontinued imatinib: the ISAV study. *Am J Hematol*. 2015;90(10):910-4.
185. Saussele S, Richter J, Guilhot J, Gruber FX, Hjorth-Hansen H, Almeida A, Janssen J, Mayer J, Koskenvesa P, Panayiotidis P, Olsson-Strömberg U, Martinez-Lopez J, Rousselot P, Vestergaard H, Ehrencrona H, Kairisto V, Poláková KM, Müller MC, Mustjoki S, Berger MG, Fabarius A, Hofmann WK, Hochhaus A, Pfirrmann M, Mahon FX, Investigators E-S.
Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):747-57.
186. Fujisawa S, Ueda Y, Usuki K, Kobayashi H, Kondo E, Doki N, Nakao T, Kanda Y, Kosugi N, Kosugi H, et al.
Feasibility of the imatinib stop study in the Japanese clinical setting: delightedly overcome CML expert stop TKI trial (DOMEST Trial). *Int J Clin Oncol*. 2019;24(4):445-53.

187. Ongoren S et al.

Third-line treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors (dasatinib or nilotinib) in patients with chronic myeloid leukemia after two prior TKIs: real-life data on a single center experience along with the review of the literature. Hematology. 2017;1-9.

188. Hoffmann V, Baccarani M, Hasford J, Lindörfer D, Burgstaller S, Sertic D, et al.

The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. Leukemia. 2015;29(6):1336-43.



قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي
وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال باذلة
وسعي في إنقاذها من الهلاك، والمرض، والألم، والقلق
وأن أحفظ للناس كرامتهم وأستر عورتهم وأكتم سرهم

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، مسخرة كل 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 وأن أكون أخذا لكل زميل (ة) في المهنة
الطبية متعاونين على البر والتقوى

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي،
نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين

والله على ما أقول شهيد.



الأطروحة 24

سنة 2026

مثبطات التيروسين كيناز في سرطان الدم النقوي المزمن
تجربة قسم أمراض الدم السريرية في مستشفى :
ابن سينا العسكري
أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2026/1/5

من طرف

السيدة فاطمة الزهراء بواكرين

المزداة في 1996/01/01 بتارودانت

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

اللوكميا النقوية المزمنة - كروموسوم فيلادلفيا - مثبطات التيروسين كيناز - الشفاء - الهدوء
الجزئي بدون علاج

الجنة

الرئيس

س. القدوري

السيد

أستاذ في الطب الباطني

المشرف

ع. الرايسي

السيد

أستاذ في أمراض الدم السريرية

الحكام

ف. الحليمي

السيدة

أستاذة في أمراض الدم السريرية

س. الصايغ

السيدة

أستاذة في أمراض الدم البيولوجية

