



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique
Université Abbés Laghrou Khenchela
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie



Mémoire
*Présenté en vue de l'obtention du diplôme de
Master
Filière : Biologie
Option : Biochimie appliquée*

Thème :

*Traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) avec
Imatinib :
Efficacité et tolérance au traitement.*

Présenté par :
Marir Kanza

Encadré par :
Dr. Ferroudj Sana

Soutenu le :

15/09/2020

Jury de soutenance:

Président : *Dr Yahia Massinissa Univ. Abbés Laghrou – Khenchela.*

Encadreur : *Dr. Ferroudj Sana Univ. Abbés Laghrou – Khenchela.*

Examinatrice : *Dr Halassi Ismahen Univ. Abbés Laghrou – Khenchela.*

2019/2020

Remerciements

Pour l'honneur qu'ils me font, je remercie **Dr Yahia Massinissa** et **Dr Halassi Ismahen** d'avoir consacré du temps pour juger ce travail.

Qu'ils soient tous assurés de mon estime et de ma reconnaissance.

A mon encadreur : **Docteur Ferroudj Sana**

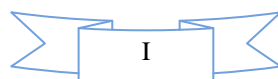
Merci pour avoir accepté de diriger ce travail, pour le temps que vous m'avez accordé, et aussi pour vos conseils précieux.

A mon chère frère **Docteur Marir Toufik**

Merci pour l'encouragement.

A tout les professeurs et les enseignants du département de Biologie.

Je remercie aussi toutes les personnes qui m'ont donné de l'aide pour réaliser ce travail.



Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

A la mémoire de mon père, qui reste toujours dans mon cœur.

A ma chère mère, celle qui m'a donnée la vie, l'amour et la tendresse.

A mon chère mari, qui m'a encouragé et m'a donnée de l'aide, que dieu
te garde toujours à mes coté.

A ma petite *Belkis*, que dieu la protège.

A tous mes frères et mes sœurs.

A toutes la famille *Marir* et la famille *Loucif*.

A tous les amis et les proches.

Sommaire

Remerciements	I
Dédicaces	II
Sommaire	III
Liste des figures	VI
Liste des tableaux.....	VII
Liste des abréviations	VIII
Introduction.....	1

Partie bibliographique.

Chapitre 01 : Rappel histophysiologique du sang.

1. Le sang	3
2. Caractéristiques du sang	3
3. Fonctions du sang	3
4. Composition du sang	4
4.1. Le plasma	5
4.1.1. Caractéristiques du plasma sanguin	5
4.1.2. Rôles du plasma sanguin	6
4.2. Les composants cellulaires	7
4.2.1. Les érythrocytes (globules rouges « GR » ou hématies)	7
4.2.1.1. Caractéristiques des érythrocytes.....	8
4.2.1.2. Rôles des GR	9
4.2.2. Les leucocytes ou globules blancs (GB)	9
4.2.2.1. Caractéristiques des leucocytes.....	9
4.2.2.2. Rôles des leucocytes.....	10
4.2.2.3. Les types des leucocytes.....	10
4.2.2.3.1. Les leucocytes polynucléaires (PN)	10
4.2.2.3.1.1. Les granulocytes neutrophiles	11

4.2.2.3.1.2. Les granulocytes éosinophiles	11
4.2.2.3.1.3. Les granulocytes basophiles	11
4.2.2.3.2. Les leucocytes mononucléés.....	12
4.2.2.3.2.1. Les lymphocytes	13
4.2.2.3.2.2. Les monocytes	14
4.2.3. Les plaquettes	14
4.2.3.1. Caractéristiques des plaquettes	15
4.2.3.2. Rôles des plaquettes	15
5. La numération formule sanguine normale chez l'adulte	16
6. L'hématopoïèse	16
6.1. Définition	16
6.2. Lieu de formation des cellules sanguines	16
6.3. Les étapes de l'hématopoïèse	17

Chapitre 02 : La Leucémie myéloïde chronique

1. Définition de la leucémie	19
2. Différents types de leucémie	19
3. La leucémie myéloïde chronique (LMC)	20
4. Historique de la leucémie myéloïde chronique.....	21
5. Epidémiologie de la LMC.....	22
6. Etiologie de la LMC	22
7. Physiopathologie de la LMC	22
7.1. Le chromosome Philadelphie (Philadelphia chromosome, Ph chromosome).....	23
7.2. La protéine oncogène p210 (bcr-abl)	24
8. Evolution de la LMC	25
8.1. la phase myélocytaire chronique	25
8.2. La phase d'accélération	26
8.3. Phase de transformation aigue.....	26
9. Diagnostic de la LMC	26
9.1. Diagnostic clinique.....	27

9.2. Les bilans biologique.....	28
9.3. Caryotype et biologie moléculaire.....	29
10. Traitement de la LMC	29
10.1. Buts de traitement	29
10.2. Choix du traitement.....	30
10.3. Moyens de traitement.....	30
10.3.1. Monochimiothérapie.....	30
10.3.2. les polychimiothérapies.....	31
10.3.3. Les traitements actuels.....	31
10.3.3.1. Imatinib mésylate (Glivec®).....	31
10.3.3.2. Interféron α 2b (Introna*).....	31
10.3.3.3. Greffe de moelle	31

Chapitre 03 : Traitement de la LMC par Imatinib

1. La thérapie ciblée.....	33
2. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase.....	33
3. L'Imatinib.....	34
3.1. Posologie d'Imatinib	35
3.2. Mécanisme d'action d'Imatinib	36
3.3. Effets indésirables d'Imatinib	37
3.4. Pharmacocinétique d'Imatinib	37
3.5. Suivi thérapeutique.....	38

Partie pratique.

1. Objectif de l'étude.....	40
2. Matériel et méthode	40
3. Recueil des informations	40
4. Analyse statistique des résultats.....	40
5. Résultats	40

Conclusion	45
-------------------------	----

Liste des références	46
----------------------------	----

Annexes.

Fiche de consultation des patients i

Résumés

Résumé en français

Résumé en anglais

Résumé en arabe

Liste des figures

Figure01 : Les composants du sang.	5
Figure 02 : Les érythrocytes.	8
Figure 03 : Les granulocytes.	12
Figure 04 : les lymphocytes.	13
Figure 05 : les monocytes et les macrophages.	14
Figure06 : L'hématopoïèse.	18
Figure 07 : classification des leucémies.	20
Figure 08 : Le chromosome Philadelphie	24
Figure 09 : Structure de la protéine de fusion p210 Bcr-Abl	25
Figure 10 : représentation schématique du domaine kinase d'une protéine tyrosine kinase.	34
Figure11 : Résumé de l'optimisation chimique de l'Imatinib à partir d'une 2-PAP.	35
Figure12 : Mécanisme d'action de l'Imatinib.	36

Liste des tableaux

<i>Tableau 01</i> : Formule sanguine (normale).	16
<i>Tableau 02</i> : Récapitulatif de la symptomatologie clinique de la LMC.	27
<i>Tableau 03</i> : Récapitulatif des trois phases de la LMC en fonction de l'hémogramme et du myélogramme.	28

Liste des abréviations

Abl : Le gène Abelson.

ARN : Acide ribonucléique.

ATP : Triphosphate d'adénosine.

CSH : cellules souches hématopoïétiques.

EFS : Event Free Survival (la survie sans évènements).

FAB : Système franco-américain-britannique.

FISH : L'hybridation in situ fluorescente.

GB : Les globules blancs.

GR : Les globules rouges.

HLA : Human leukocyte antigen.

ITK : Les inhibiteurs de la tyrosine kinase.

LLC : Leucémie lymphoïde chronique.

LMC : La leucémie myéloïde chronique.

OMS : L'organisation mondiale de la santé.

PAP : Phénylaminopyrimidine.

PFS : Progression Free Survival (la survie sans progression).

Ph : Chromosome Philadelphie.

PN : Les polynucléaires.

RCC : Rémission cytogénétique complète.

RHC : Une réponse hématologique complète.

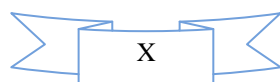
RMM : Une réponse moléculaire majeure.

RT-PCR : Reverse transcriptase-polymérase chain réaction.

SG : La survie globale.

TA : Transformation aigue.

TK : Les protéines tyrosines kinase



Introduction

La leucémie (leukemia) est une prolifération clonale maligne d'une ou de plusieurs des lignées cellulaires provenant des cellules souches hématopoïétiques dans la moelle osseuse.

Il existe de nombreuses formes de leucémies classées selon divers critères dont les principaux sont : le caractère évolutif aiguë ou chronique, le caractère primitif sans cause apparente ou secondaire, la lignée cellulaire prédominante, les marqueurs cellulaires, les anomalies cytogénétiques, les mutations géniques. (6)

La leucémie myéloïde chronique est une affection myéloproliférative clonale caractérisée par un accroissement des neutrophiles et de leurs précurseurs dans le sang périphérique avec augmentation de la cellularité de la moelle suite à un excès de précurseurs des granulocytes. Chez plus de 95% des patients, les cellules leucémiques présentent une translocation réciproque entre le bras longs des chromosomes 9 et 22, t(9;22). Le chromosome 22 dérivé est appelé chromosome Philadelphie (Ph). (Mehta A.B et Hoffbrand. A.V, 2003)

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un modèle exceptionnel de recherche en cancérologie. Grâce à elle, on perçoit comment la compréhension de la physiopathologie peut, via la découverte d'un nouvel arsenal thérapeutique, conduire à un changement complet de la prise en charge et du devenir des malades. C'est l'Imatinib qui constitue une révolution dans la thérapeutique de cette hémopathie maligne. (Nau. J-Y, 2017)

Notre étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance à l'Imatinib, donc afin de fournir plein d'information sur ce sujet une question essentielle est posée : est-ce que l'utilisation de thérapie ciblée en cas de leucémie myéloïde chronique a des résultats satisfaisants sur le plan clinique et biologique ?

Dans le but de répondre à cette question un plan de recherche a été établi, il est subdivisé en deux parties :

➤ La partie bibliographique qui contient trois chapitres :

Introduction.

- Il consiste tout d'abord d'un rappel histophysiologique du sang dans le premier chapitre.
- Puis dans le deuxième chapitre une présentation de la LMC qui contient : une définition de la leucémie, les types de leucémie, la leucémie myéloïde chronique (définition, historique, épidémiologie, étiologie, physiopathologie, évolution, diagnostic et traitement).
- Le troisième chapitre contient des informations sur le traitement de la LMC par Imatinib, dont on parle de la thérapie ciblée, les inhibiteurs de la tyrosine kinase, l'Imatinib: leur posologie, mécanisme d'action, effet indésirables, pharmacocinétique, le suivi thérapeutique.
- La partie pratique présente : l'objectif de l'étude, méthode et patients, recueil des informations, analyse statistique des résultats et les résultats de travail.
- En fin une conclusion.

Partie
bibliographique.

Chapitre 01

Rappel histophysiologique du sang

L'organisme des vertébrés terrestres et donc celui de l'homme contient une sorte de « mer intérieure », un volume de liquide d'environ 15 L dans lequel les cellules épuisent les éléments dont elles ont besoins (O₂, glucose, minéraux...) et dans lequel elles déversent leurs déchets et leur sécrétions.

Le sang fait partie de ce liquide extracellulaire mais circule dans un réseau vasculaire clos et fermé (arbre vasculaire). (Gazengel. J-M et Orecchioni. A-M, 2013)

1. Le sang

Le sang est unique, car il est le seul tissu liquide de l'organisme. Bien qu'il semble être homogène, ce liquide épais contient des éléments solides et des éléments liquides visibles au microscope.

Le sang est pour l'essentiel un tissu conjonctif complexe dans lequel des cellules vivantes, des éléments figurés, sont en suspension dans une matrice liquide non vivante appelée plasma. (Marieb. E.N, 2008)

2. Caractéristiques du sang

C'est un tissu conjonctif, formé d'éléments cellulaires libres (*éléments figurés*), et de substances fondamentales (*plasma*), il est dépourvu de fibres. (8)

Le sang est un liquide visqueux et opaque, le sang riche en oxygène a une couleur écarlate, tandis que le sang pauvre en oxygène est d'un rouge sombre, le sang est plus lourd que l'eau et environ cinq fois plus visqueux, surtout en raison de ses éléments figurés. Il est légèrement alcalin, son PH varie entre 7.35 et 7.45, sa température est toujours un peu plus élevée que celle du corps (38°C), le sang constitue environ 8% de la masse corporelle, chez l'homme sain, son volume est de 5 à 6 L. (Marieb. E.N, 2008)

3. Fonctions du sang

Le sang est le principal transporteur de l'organisme, il faut environ 1 min au cœur pour pomper 5 L de sang d'un adulte au repos. (Roberts. A, 2011)

La circulation sanguine constitue une route de communication fondamentale entre les différents tissus de l'organisme :

C'est la voie par laquelle les éléments nutritifs provenant de l'intestin parviennent aux tissus, grâce à l'hémoglobine contenue dans les érythrocytes, le sang apporte l'oxygène des poumons vers les tissus, il emporte également le gaz carbonique formé par le métabolisme cellulaire vers les poumons (expiration).

Le sang transporte les déchets du métabolisme cellulaire vers les sites d'éliminations (foie, reins, poumons, peau...), Il véhicule également les hormones secrétées par les glandes endocrines jusqu'à leurs cellules cibles.

Le sang par l'intermédiaire de certaines protéines du plasma (immunoglobuline, système du complément ...) ou les leucocytes circulants, contribue à la défense immunitaire de l'organisme et aux réactions inflammatoires. **(Gazengel. J-M et Orecchioni. A-M, 2013)**

4. Composition du sang

Le sang est composé de trois constituants majeurs :

Le plasma (50 - 60% du volume), les globules rouges (40 - 50% du volume), les globules blancs et plaquettes sanguines (1% du volume). **(Bradley. Ph et Colvert. J, 2009)**



Figure 01 : Les composants du sang. (8)

4.1.Le plasma

Le plasma est une solution riche en protéines dans lequel les cellules sanguines sont en suspension. (Bradley. Ph et Colvert. J, 2009)

Il est obtenu après séparation par centrifugation des éléments cellulaires du sang rendu incoagulable. (Silbernagl. S et Despopoulos. A, 2006)

Il comporte environ 90% d'eau, 8% de protéines (albumines et globulines) et 2% de petites molécules (ions, glucose, vitamines, hormones, enzymes, urée, acide urique, créatinine). (Rouxville. Y, 2013)

Les protéines plasmatiques sont les plus abondants des solutés du plasma, exception faite des anticorps et des hormones de nature protéique, la plupart sont élaborées par le foie. (Marieb. E.N, 2008)

4.1.1. Caractéristiques du plasma sanguin

Le plasma sanguin contient 70 à 80 g de protéines/L et est de ce fait plus visqueux que l'eau, c'est la partie acellulaire du sang. (Schwegler. J et Lucius. R, 2013)

De couleur jaune citrin, il est strictement intravasculaire, son PH est légèrement basique, les concentrations des différents éléments sont constantes. (Touitou. Y, 2005)

La composition ionique du plasma est similaire à celle du liquide interstitiel. (Bradley. Ph et Colvert. J, 2009)

4.1.2. Rôles du plasma sanguin

A. Transport

De nombreuses substances sont transportées dans le sang sous forme liée à des protéines plasmatiques, certaines comme les hormones stéroïdes, sont liées à l'albumine, la protéine plasmatique la plus abondante.

D'autres disposent d'une protéine de transport spécifique, comme le fer qui est liée spécifiquement à la ferritine. (Marieb. E.N, 2008)

B. La coagulation sanguine

Si les vaisseaux sanguins se trouvent endommagés, le plasma contient un groupe de protéines ainsi que des particules anucléées, appelées les plaquettes qui coopèrent pour produire le caillot qui va obstruer le vaisseau endommagé. (Bradley. Ph et Colvert. J, 2009)

C. La défense contre des infections

Le plasma contient des anticorps qui combattent l'infection. (Roberts. A, 2011)

D. Pression osmotique colloïdale

Les protéines plasmatiques exercent une pression osmotique colloïdale à l'intérieur du système circulatoire participant à la régulation des échanges liquidiens entre le plasma et le milieu extracellulaire et assurant le maintien du plasma à l'intérieur du système circulatoire. (Young. B et al., 2015)

- **Remarque :** quand on retire le plasma et qu'on lui enlève ses protéines coagulantes, on obtient le sérum un peu plus liquide. Donc le plasma et du sang

sans composants cellulaires, le sérum est du plasma sans facteurs de coagulation. (Schwegler. J et Lucius. R, 2013)

4.2. Les composants cellulaires

Le sang est un liquide homogène. Si on laisse reposer quelques heures du sang rendu incoagulable par adjonction de citrate de sodium (par ex. un flacon de sang), les composants cellulaires lourds se déposent au fond du récipient, ce sont : les érythrocytes (globules rouges), les leucocytes (globules blancs), les thrombocytes (plaquettes). (Schwegler. J et Lucius. R, 2013)

Elles forment une population cellulaire morphologiquement et fonctionnellement hétérogène.

Les cellules du sang circulant justifient le qualificatif de cellules libres, car à l'état normal, elles sont indépendantes les unes des autres et ne contractent de contacts précis avec la paroi des vaisseaux qu'au moment, pour certaines d'entre elles, de quitter le sang pour entrer dans les tissus. (Poirier. J et al. 2006)

4.2.1. Les érythrocytes (globules rouges « GR » ou hématies)

Les hématies sont des cellules spécialisées contenant un pigment rouge, l'hémoglobine. (Young. B et al., 2015)

Elles sont produites de façon continue dans la moelle osseuse leur production est contrôlée par l'érythropoïétine (une hormone synthétisée par le rein en réponse à une diminution du taux artériels d'oxygène). (Bradley. Ph et Colvert. J, 2009)

Elles sont remplacées dans la circulation par des réticulocytes qui achèvent leur synthèse d'hémoglobine et leur maturation dans les deux premiers jours suivant leur mise en circulation. Ces réticulocytes représentent 1 à 2 % des GR circulants. (Keirszenbaum. A, 2006)

Le fer de grande valeur sera séparé de l'hémoglobine libérée lors de la destruction des érythrocytes et de nouveau utilisé. (Schwegler. J et Lucius. R, 2013)

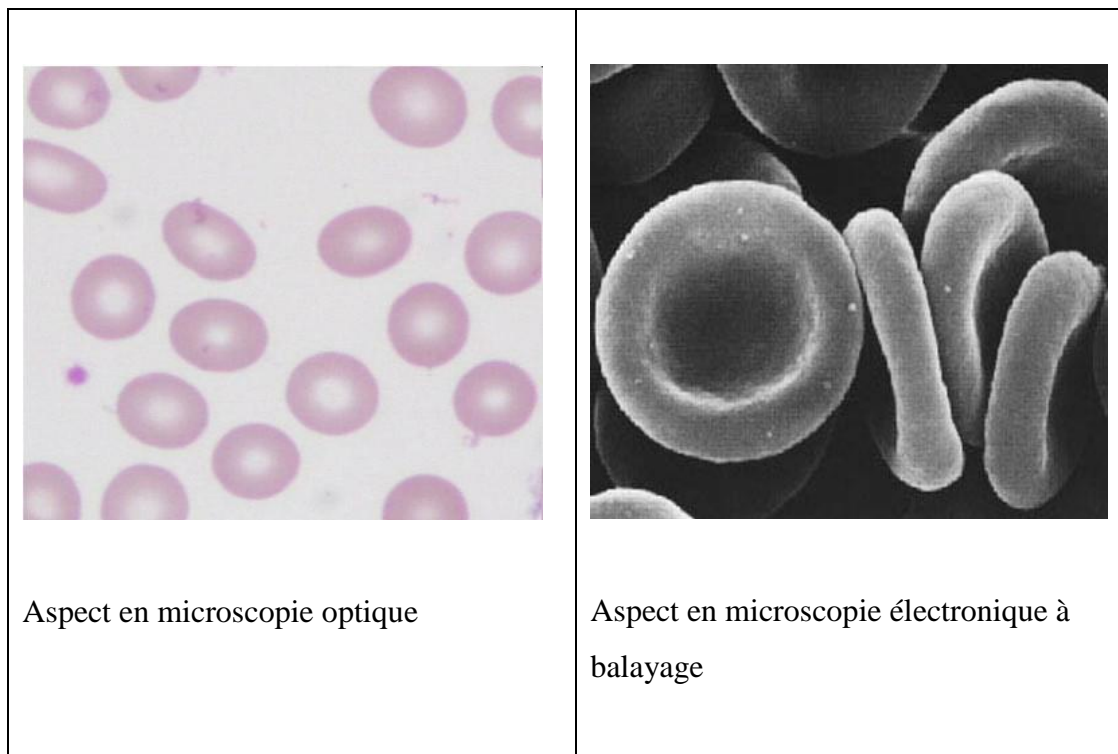


Figure 02 : Les érythrocytes. (5)

4.2.1.1. Caractéristiques des érythrocytes

Les érythrocytes avec les plaquettes sont les seuls cellules du corps qui ne possèdent plus de noyau, ils ne sont plus de fait en situation de se diviser ou de produire une nouvelle protéine cellulaire. (Schwegler. J et Lucius. R, 2013)

Les GR (nombre moyen $4-5 \times 10^6 / \text{mm}^3$) circulent pendant 120 jours. (Keirszenbaum. A, 2006)

Les hématies humaines sont en forme de disque biconcave, d'un diamètre moyen $7.5 \mu\text{m}$ (normocytes) en périphérie son épaisseur est de $2.5 \mu\text{m}$. (Wolfgang. K, 2003)

Ils ne renferment que de rares organites, ils sont dépourvus de mitochondries et produisent de l'ATP par des mécanismes anaérobies, les érythrocytes n'utilisent pas l'oxygène qu'ils transportent et constituent de ce fait des transporteurs hautement efficaces, ils sont environ 1000 fois plus nombreux que les leucocytes et constituent les principaux facteurs de la viscosité du sang. (Marieb. E.N, 2008)

Ce sont de merveilleux exemples d'adaptation de la structure à la fonction :

Elles ont une forme de disque aplatis dont les deux faces forment une dépression centrale, ce sont donc des disques biconcaves, cette forme particulière est avantageuse part la surface de membrane disponible pour la diffusion d'O₂ due a cette forme biconcave est supérieure à celle d'une sphère de même volume et d'autre part la faible épaisseur de la cellule permet la diffusion rapide de l'O₂ entre l'extérieur et l'intérieur. (Sherwood. L, 2006)

Grâce à leur cytosquelette flexible, les érythrocytes sont très facilement déformables, et ils peuvent ainsi se frayer un passage dans des capillaires dont le diamètre est plus faible que le diamètre des globules rouges lui-même. (Schwegler. J et Lucius. R, 2013)

4.2.1.2.Rôles des GR

Transport de l'oxygène par l'intermédiaire de l'hémoglobine des poumons vers les cellules de l'organisme, l'hémoglobine permet également le transport des ions H⁺ (effet tampon du sang) et de 10% du CO₂ libre, au niveau du poumon, la pression élevée on O₂ libère ces molécules. (Choquet. S, 2002)

4.2.2. Les leucocytes ou globules blancs (GB)

Les leucocytes sont des éléments actifs de la défense immunitaire, ils sont présents aussi bien dans le sang que dans le liquide interstitiel, c à dire dans les tissus, et peuvent passer du sang vers les tissus et inversement. (Schwegler. J et Lucius. R, 2013)

4.2.2.1.Caractéristiques des leucocytes

Les leucocytes sont plusieurs centaines de fois moins abondantes que les globules rouges, ils jouent un rôle crucial dans la lutte de l'organisme contre les maladies, ils contiennent un noyau et les organites habituellement présents dans une cellule, ils constituent de ce fait les seules cellules complètes du sang.

Contrairement aux globules rouges qui accomplissent leurs fonctions en demeurant à l'intérieur des vaisseaux sanguins, les globules blancs peuvent s'échapper selon un processus appelé diapédèse, ils n'empruntent les vaisseaux sanguins que pour

cheminer jusqu'aux régions où ils instaureront les réactions inflammatoire et immunitaire. (Marieb. E.N, 2008)

Ils sont dans l'ensemble de plus grande taille que les érythrocytes, à la différence des érythrocytes de structure et fonctions uniformes et de nombre constant, les leucocytes diffèrent en nombre, structure et fonctions. (Sherwood. L, 2006)

Leur durée de vie est extrêmement variable selon leur action. (Touitou. Y, 2005)

4.2.2.2.Rôles des leucocytes

Les leucocytes ou globules blancs du sang, sont les cellules mobiles du système de défense immunitaire de l'organisme :

Défend contre les agents pathogènes (microorganismes bactériens ou viraux responsables de maladies), fonctionne comme des « équipe de nettoyage » qui débarrassent l'organisme de cellules usées (comme les globules rouges âgés) et les débris tissulaires (par exemple des tissus endommagés par blessure ou maladie), identifie et détruit de cellules anormales ou mutantes produites dans l'organisme. Cette fonction qui est appelée surveillance immunitaire, est le mécanisme primordial de défense contre le cancer. (Sherwood. L, 2006)

4.2.2.3.Les types des leucocytes

On différencie deux classes de leucocytes, les polynucléaires (PN) et les mononucléaire. (Touitou. Y, 2005)

4.2.2.3.1. Les leucocytes polynucléaires (PN)

Les polynucléaires (PN) ou granulocytes sont des cellules phagocytaires possèdent un noyau plurilobé et mesurent entre 12 et 15 μm de diamètre. Leur durée de vie moyenne varie selon le type cellulaire. (Keirszenbaum. A, 2006)

Les granulocytes sont tous d'origine myéloïde. (Touitou. Y, 2005)

On distingue trois types de granulocytes selon leurs granulations cytoplasmiques :

4.2.2.3.1.1. Les granulocytes neutrophiles

Ils constituent 60 à 70% des leucocytes circulantes ont une durée de vie de 6 à 7 heures dans le sang, pouvant atteindre 4 jours dans un tissu conjonctif. (Keirszenbaum. A, 2006)

Leurs noyaux ont initialement une forme de bâtonnet (forme jeune) alors que les cellules les plus vieilles possèdent un noyau segmenté. (Schwegler. J et Lucius. R, 2013)

Leur cytoplasme contient à la fois des granulations secondaire (spécifique) et primaires.

Les enzymes contenues dans les granulations primaires (élastase et myéloperoxydase) et les granulations secondaires (lysozyme et autres protéases). (Keirszenbaum. A, 2006)

Les granulocytes neutrophiles sont d'avides phagocytes, et les premiers rendus dans le siège d'infection aigue. (Marieb. E.N, 2008)

Une augmentation de leur nombre (neutrophilie) est le siège d'une infection bactérienne. (Schwegler. J et Lucius. R, 2013)

4.2.2.3.1.2. Les granulocytes éosinophiles

Les éosinophiles constituent 2 à 4% des leucocytes circulants et peuvent également quitter la circulation sanguine et gagner le tissu conjonctif. (Keirszenbaum. A, 2006)

Ils sont dotés d'un noyau violacé dont la forme rappelle celle des anciens combinés de téléphone, ils renferment de grosses granulations cytoplasmiques. (Marieb. E.N, 2008)

Une augmentation de leur nombre (éosinophilie) est présente en cas de réaction allergique ou parasitaire (vers). (Schwegler. J et Lucius. R, 2013)

4.2.2.3.1.3. Les granulocytes basophiles

Les basophiles représentent q'1% des leucocytes circulants. (Keirszenbaum. A, 2006).

Elles contiennent dans leur cytoplasme de grosses granulations chargées d'histamine (substance inflammatoire qui dilate les vaisseaux sanguins et les rend très perméables). (Marieb. E.N, 2008)

Une basophilie est possible en cas de réaction allergique, mais aussi en cas de leucémie. (Schwegler. J et Lucius. R, 2013)

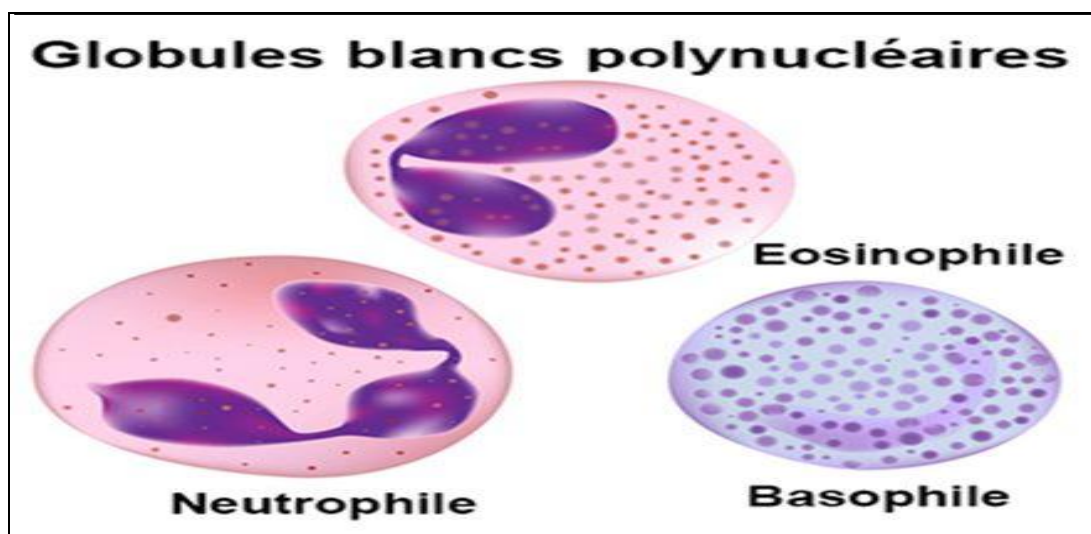


Figure 03 : Les granulocytes. (10)

4.2.2.3.2. Les leucocytes mononuclées

Les leucocytes mononuclées ou agranulocytes ont un noyau en forme de sphère, d'ovale ou de l'haricot. (Marieb. E.N, 2008)

Ils ne contiennent que des granulations primaires de type lysosomes. (Keirszenbaum. A, 2006)

Les mononucléaires sont les monocytes et les lymphocytes, seuls les monocytes d'origine myéloïde. (Touitou. T, 2005)

4.2.2.3.2.1. Les lymphocytes

Les lymphocytes sont soit grands (3% des lymphocytes : 9-12 μm) soit petits (97% des lymphocytes : 6 à 8 μm), dans les deux cas le noyau est arrondi ou légèrement encoché. (Keirszenbaum. A, 2006)

Ils ont tendance à ce logé dans les tissus lymphoïdes (nœuds lymphatique entre autre), où ils jouent un rôle important dans la réaction immunitaire. (Marieb. E.N, 2008)

Une augmentation pathologique du nombre de lymphocytes se voit notamment en cas d'infection virale, en tant que réaction tardive des inflammations et dans quelques formes de leucémie. (Schwegler. J et Lucius. R, 2013)

Les lymphocytes comprennent trois grandes familles fonctionnelles pouvant être reconnues par des antigènes membranaires différents : les lymphocytes B, les lymphocytes T et les lymphocytes ni T ni B ou NK (Natural Killer). (Poirier. J et al. 2006)

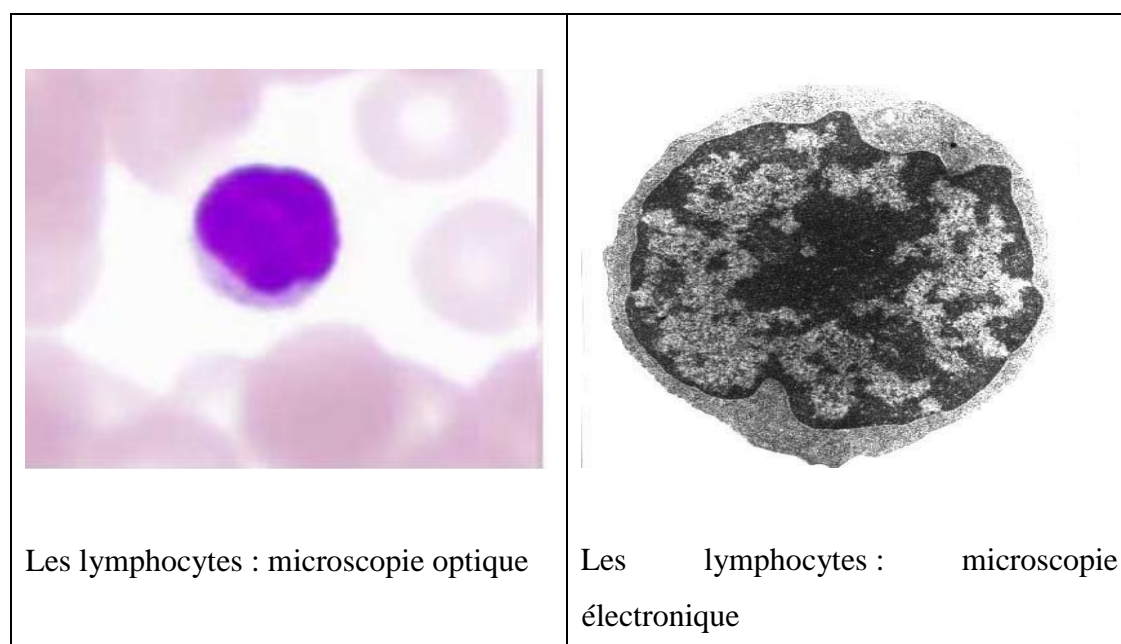


Figure 04 : les lymphocytes. (5)

4.2.2.3.2. Les monocytes

Les monocytes représentent 2 à 8 % de l'ensemble des leucocytes, ils sont les leucocytes les plus volumineux, leur diamètre variant de 15 à 20 μm .

Les monocytes se reconnaissent à leur noyau encoché, le cytoplasme contient des lysosomes. (Keirszenbaum. A, 2006)

Ils sont de puissantes cellules phagocytaires, ingérant les microorganismes, des débris cellulaires et des particules, ils pénètrent dans certains tissus, où ils se transforment éventuellement en macrophages (incluant les macrophages tissulaires qui résident dans les tissus) et peuvent survivre pendant une longue période à ce niveau.

Les monocytes et les cellules lymphoïdes produisent, secrètent et possèdent des récepteurs spécifiques d'une grande variété de médiateurs chimiques liés à l'inflammation. (Young. B et al., 2015)

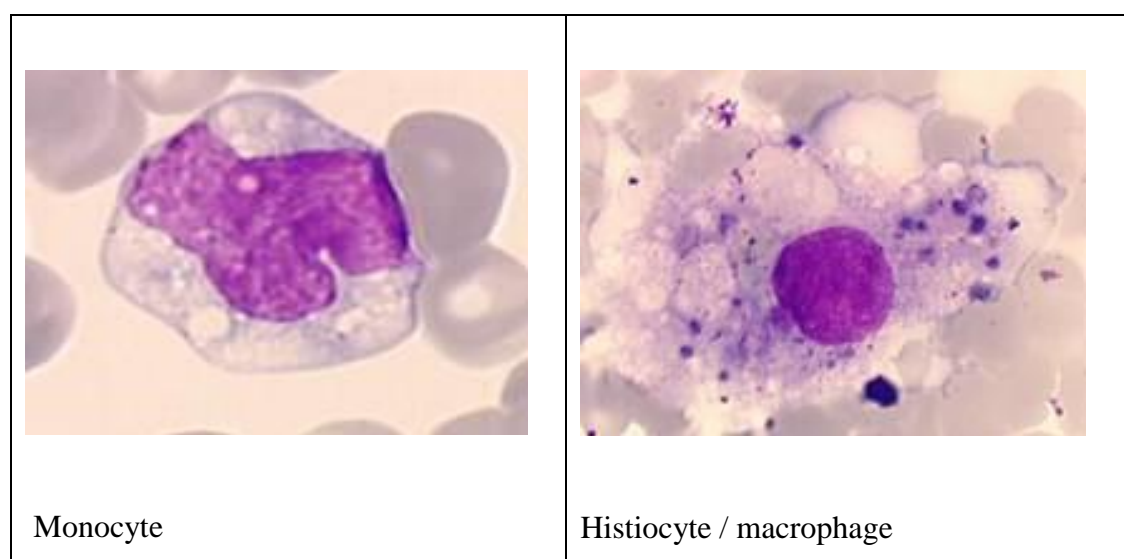


Figure 05 : les monocytes et les macrophages. (8)

4.2.3. Les plaquettes

Les plaquettes ou les thrombocytes, 3 μm de diamètre, sont les éléments cellulaires les plus petits entrant dans la constitution du sang, ils ont origine la fragmentation de mégacaryocytes, et sont dépourvus de noyau. (Wolfgang. K, 2003)

Un seul mégacaryocyte produit environ 1000 plaquettes. (Sherwood. L, 2006)

4.2.3.1. Caractéristiques des plaquettes

Les plaquettes ont une durée de vie brève, le renouvellement du pool plaquettaire se fait en 10 jours. **(Touitou. Y, 2005)**

La région centrale de la plaquette, le granulomère contient des mitochondries, du réticulum endoplasmique rugueux, un appareil de Golgi et des granulations, la périphérie de la plaquette, appelée hyalomère, contient des microtubules et des microfilaments qui contrôlent la forme de la plaquette et sa mobilité. **(Keirszenbaum. A, 2006)**

Ils sont fabriqués dans la moelle osseuse et vivent une à deux semaines avant d'être détruits dans la rate et dans le foie. **(Rouxville. Y, 2013)**

Ils contiennent des organites et des systèmes capables de générer de l'énergie et de synthétiser des produits de sécrétion, de plus elles sont riches en actine et en myosine et sont donc contractiles. **(Sherwood. L, 2006)**

4.2.3.2. Rôles des plaquettes

Les plaquettes sont complexes fonctionnellement. Elles expriment plus de 50 types de récepteurs à leur surface, elles répondent à une lésion vasculaire en prévenant l'hémorragie et sont indispensables à la formation de caillot et à la réparation tissulaire. **(Young. B et al., 2015)**

5. La numération formule sanguine normale chez l'adulte

Types de cellules	Nombre de cellules par litre
Erythrocytes (GR)	5×10^{12} (homme) 4.5×10^{12} (femme)
Leucocytes (GB)	7×10^9
Neutrophiles	5×10^9
Eosinophiles	100×10^6
Basophiles	40×10^6
Monocytes	0.4×10^9
Lymphocytes	1.5×10^9
Thrombocytes (plaquettes)	250×10^9

Tableau 01 : Formule sanguine (normale). (Gazengel. J-M et Orecchioni. A-M, 2013)

6. L'hématopoïèse

6.1.définition

L'hématopoïèse est le processus de formation des cellules sanguines matures à partir de leurs précurseurs il s'agit là d'une tâche très importante puisqu'un adulte produit 100×10^9 , c'est-à-dire cent milliard, de granulocytes chaque jour. (Young. B et al., 2015)

6.2.Lieu de formation des cellules sanguines

Les érythrocytes sont formés comme d'autres cellules sanguines dans la moelle osseuse rouge des os court et plats (aile iliaque, sternum, corps vertébraux), ainsi que dans les extrémités proches des articulations des longs os des membres.

Remarque : chez l'embryon en revanche, la formation du sang s'effectue dans le placenta, chez le fœtus dans le foie et, plus tard (à partir du 4ème mois de grossesse), aussi dans la rate. (Schwegler. J et Lucius. R, 2013)

6.3. Les étapes de l'hématopoïèse

Toutes les cellules sanguines sont produites à partir d'une même cellule indifférenciée, dite cellule souche totipotente ou cellule souche primitive, qui possède une capacité d'autorenouvellement et de différenciation importante.

Sous l'influence de facteurs stimulants, cette souche va s'engager dans la différenciation d'une lignée cellulaire, elle devient alors une cellule progénitrice.

Après plusieurs divisions de ces cellules progénitrices, on obtient des cellules précurseurs spécifiques d'une seule lignée et identifiable morphologiquement sur un prélèvement de moelle.

Les cellules précurseurs se divisent de nouveau et mûrissent.

La maturation terminale aboutit aux cellules fonctionnelles qui passent dans le compartiment sanguin. (Talbert. M et al., 2012)

Remarque : on distingue la lignée myéloïde qui est à l'origine des érythrocytes, des granulocytes, des monocytes et des plaquettes, et la lignée lymphoïde qui donne naissance aux lymphocytes T et B. (Gazengel. J-M et Orecchioni. A-M 2013)

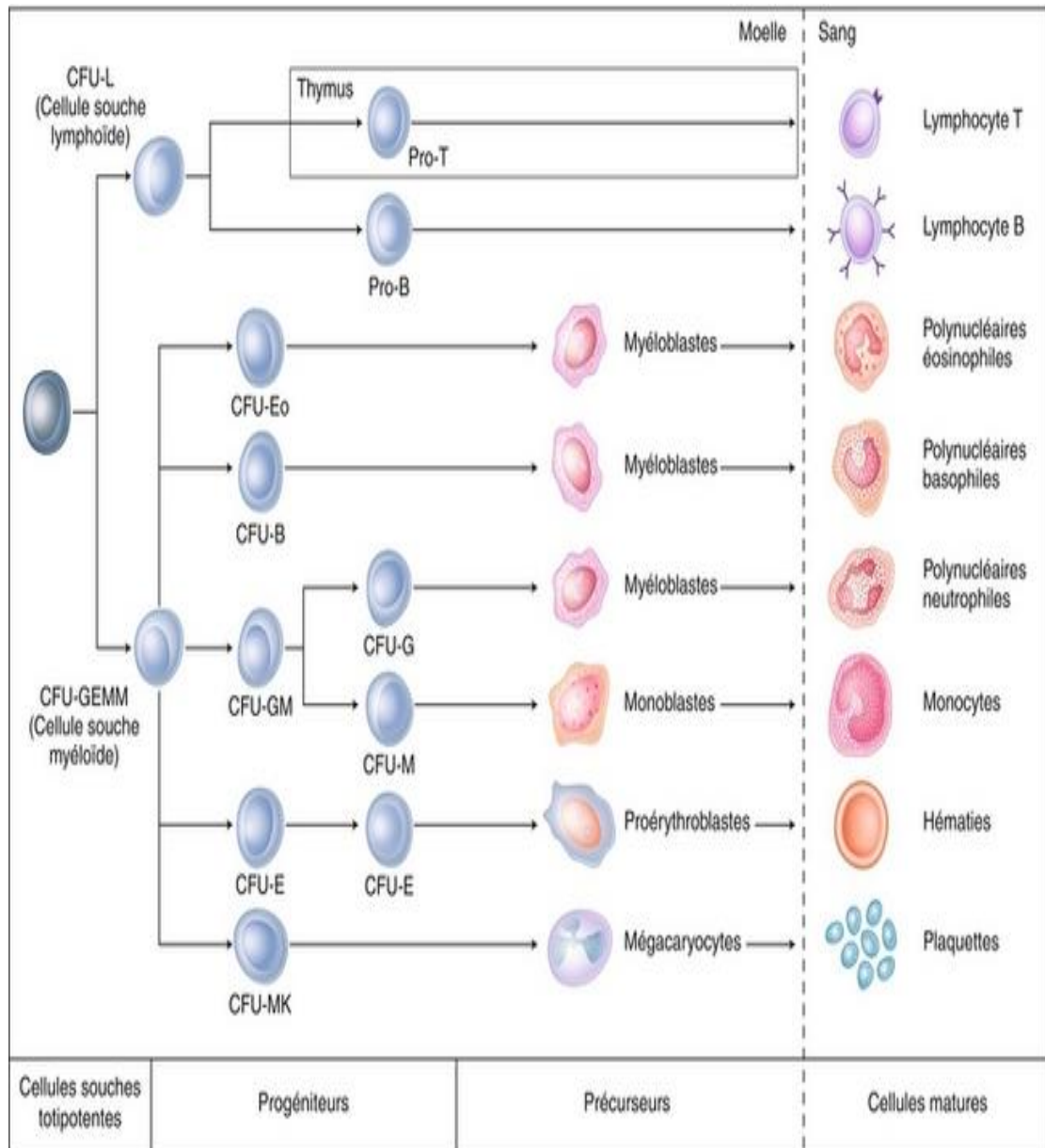


Figure06 :

L'hématopoïèse.

(7)

Chapitre 02

La Leucémie myéloïde chronique

1. Définition de la leucémie

La leucémie est un terme proposé par le médecin Allemand R. Virchow en 1846 pour désigner des maladies où le sang était constitué en grande partie d'une purée blanche (du gr. Leukos, blanc et haima, sang) lui donnant un aspect « laiteux ». **(Armand. J-P et al., 2011)**

C'est une anomalie de la moelle osseuse qui entraîne la production d'un nombre extrêmement élevé de globules blancs immatures et incapables de remplir leur fonction de défense. **(Marieb. E. N, 2008)**

2. Types de leucémie

L'approche actuelle de classification des leucémies repose sur le système *2016* de l'organisation mondiale de la santé (*OMS*). La classification de l'*OMS* repose sur une combinaison de caractéristiques cliniques, morphologiques, immunophénotypiques et génétiques.

Parmi les autres systèmes de classification moins couramment utilisés, citons le système *franco-américain-britannique (FAB)*, basé sur la morphologie des leucocytes anormaux.

Les leucémies sont classées comme :

Aigues ou chroniques : selon le pourcentage de blastes ou de cellules leucémiques dans la moelle osseuse ou le sang.

Myéloïdes ou lymphoïdes : selon la lignée prédominante des cellules malignes.

(Emadi. A et York Law. J, 2018)

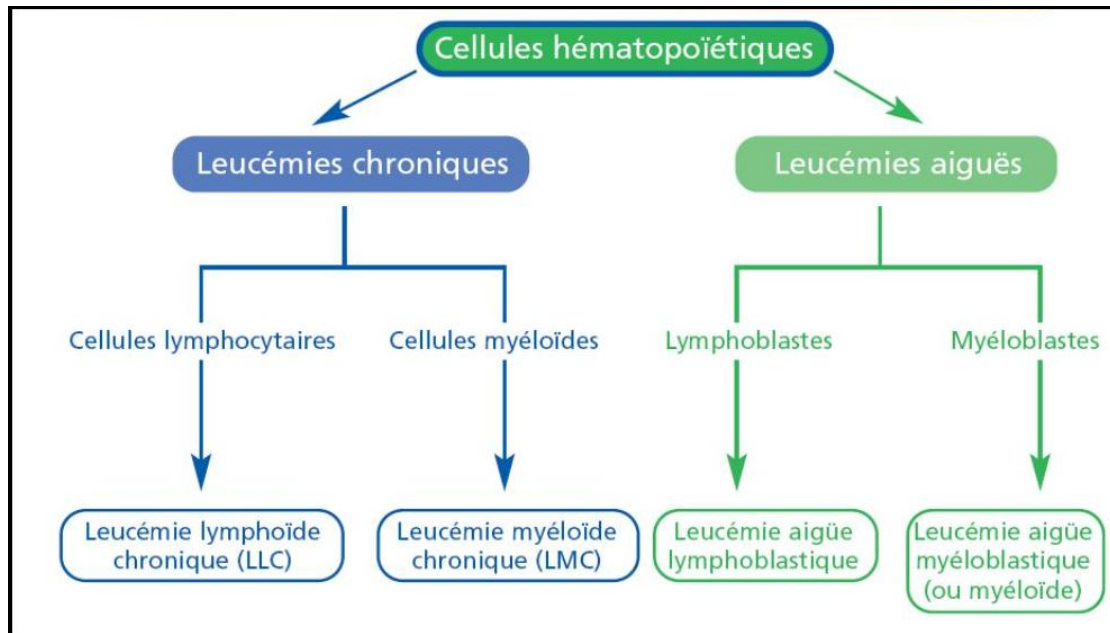


Figure 07 : classification des leucémies. (1)

3. La leucémie myéloïde chronique (LMC)

Aussi appelée *leucémie myéloblastique chronique* ou *granulocytaire chronique*, est une affection myélo-proliférative clonale de la cellule souche hématopoïétique primitive. (Goldman. L et al., 2013)

Elle est caractérisée par :

Une anomalie monoclonale acquise de la cellule souche hématopoïétique pluripotente avec prolifération prédominante de la lignée granuleuse dans la moelle osseuse, mais aussi d'autres organes normalement dépourvus de tissu myéloïde (rate, foie) avec passage dans le sang d'éléments granuleux immatures.

Une anomalie cytogénétique acquise, le chromosome Philadelphie (ph). (Smaili. F, 2003)

Elle évolue naturellement en trois phases en l'absence de traitement : une phase chronique, une phase accélérée et une transformation en leucémie aigüe (transformation aigüe ou TA) (Vaubourdolle. M, 2013)

4. Historique de la leucémie myéloïde chronique

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

Pour Rudolf Virchow, le problème se situe au niveau de la moelle osseuse, siège de la fabrication du sang. Il donne à ce phénomène le nom de « leucémie », du grec leukos, "blanc". (2)

Un siècle plus tard, en 1960, deux chercheurs américains de l'université de Philadelphie, Peter Nowell et David Hungerford découvrent sur le caryotype de patients atteints de LMC la présence d'un petit chromosome anormal qu'ils vont nommer « chromosome de Philadelphie » du nom de la ville où la découverte s'est faite.

C'est la première fois qu'une anomalie chromosomique est associée de façon spécifique à une pathologie hématologique. (2)

Il faudra encore attendre 1970 pour pouvoir identifier clairement ce chromosome. Trois ans plus tard, à Chicago, le Docteur Janet D. Rowley réussit à montrer que cette anomalie résulte d'une « translocation », c'est-à-dire d'un échange de fragments génétiques entre un chromosome 9 et un chromosome 22, lors de la division cellulaire. (2)

Au début des années 1980, les gènes impliqués dans cette translocation sont identifiés. Sur le chromosome 9, le gène s'appelle Abelson, noté « abl 1 » ; sur le chromosome 22, il s'appelle « bcr ».

Dans la leucémie myéloïde chronique, la translocation entre ces deux chromosomes conduit au rapprochement et à la fusion des gènes abl et bcr qui, à l'état normal, sont séparés. Cette translocation anormale donne naissance à un gène de fusion nommé « bcr-abl » qui produit une protéine ayant une activité « tyrosine kinase » durable. Cette protéine est responsable de la division incontrôlée des globules blancs. La

conséquence moléculaire de cette anomalie génétique récurrente est l'emballement de cette protéine qui active les autres protéines de façon débridée. C'est ainsi qu'une LMC se déclenche. (2)

5. Epidémiologie de la LMC

La leucémie myéloïde chronique représente approximativement 7 à 15 % des leucémies de l'adulte selon les séries publiées.

L'incidence de la LMC dans le monde, varie en fonction des pays, la plus basse incidence est de 0,7 pour 100.000 retrouvée en Suède et en Chine et la plus haute est de 1,7 pour 100.000 retrouvée en Suisse et aux Etats-Unis. En France, on recense 1000 nouveaux cas par an, ce qui représente 1 à 2 nouveaux cas pour 100.000 habitants.

En Algérie, on note une augmentation de l'incidence qui passe de 0.19 pour 100.000 habitants en 1994 à 0,44 pour 100.000 habitants en 2009 puis, reste stable, elle oscille entre 0,41 et 0,51/100.000 habitants entre 2010 et 2018. Le nombre moyen de nouveaux cas par an est de 170. (Djouadi. K et al., 2019)

6. Etiologie de la LMC

L'étiologie de la leucémie myéloïde chronique semble inconnue, néanmoins il ne paraît pas y avoir de prédispositions génétiques.

L'exposition aux radiations ionisantes est le seul facteur de risque confirmé par différentes études.

L'exposition au benzène pourrait également faire partie des facteurs de risques mais cette étiologie est actuellement discutée.

Quoi qu'il en soit c'est l'exposition professionnelle qui est mise en cause. (Messaoudi. N, 2016)

7. Physiopathologie de la LMC

Comme les autres syndromes myéloprolifératifs chroniques, c'est un processus monoclonal, la masse leucémique résulte de l'expansion d'une seule cellule souche

hématopoïétique mutée, très primitive. Les éléments malins possèdent donc cette anomalie acquise, le Philadelphie ou Ph. (Armand. J-P et al., 2011)

7.1.Le chromosome Philadelphie (Philadelphia chromosome, Ph chromosome)

Anomalie chromosomique identifiée par l'analyse cytogénétique des cellules médullaires et sanguines montrant un raccourcissement du bras long du chromosome 22.

En fait, l'anomalie n'est pas due à une délétion de matériel chromosomique, mais à une translocation entre le chromosome 9 et le chromosome 22, désignée selon la nomenclature internationale de 1991 par t (9 ; 22) (q34 ; q11).

Cette translocation standard est observée dans plus de 95% des leucémies myéloïdes chroniques (LMC).

La dénomination Philadelphie (Ph) est liée à l'origine des chercheurs américains qui ont observé, en 1960, cette anomalie chromosomique dans les cultures des cellules hématologiques de malades atteints de leucémie myéloïde chronique, et quelques années plus tard par une coloration des bandes chromosomiques ,J. Rowley, généticienne de Chicago, découvrit une translocation (ou échange de matériel génétique) entre les chromosomes 9 et 22. (6)

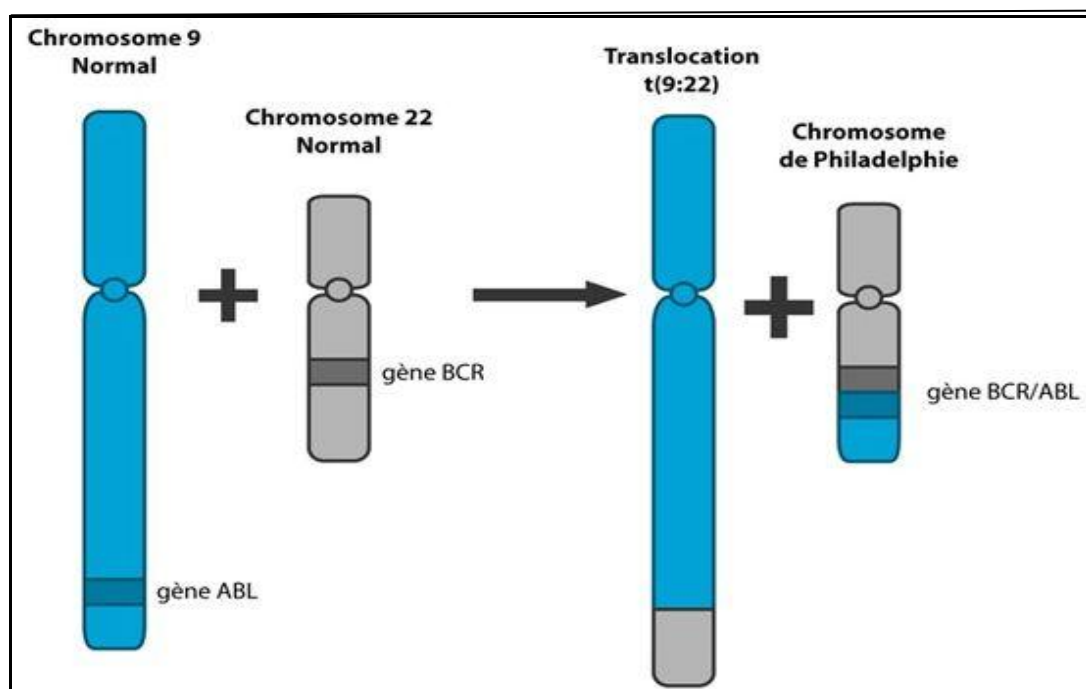


Figure 08 : Le chromosome Philadelphie (9)

7.2. La protéine oncogène p210 (bcr-abl)

La translocation permet la juxtaposition d'une portion 5' d'une BCR et d'une portion 3' d'ABL ; les deux séquences génétiques produisent un oncogène hybride (BCR-ABL), qui code une nouvelle oncoprotéine bcr/abl ayant une masse moléculaire de 210 KD (p210^{bcr/abl}).

L'oncoprotéine p210^{bcr/abl} exerce de manière incontrôlée l'activité kinasique de BCR-ABL, ce qui déclenche une prolifération excessive et une diminution de l'apoptose des cellules de la LMC. Cet avantage de croissance par rapport aux cellules normales supprime progressivement l'hématopoïèse normale. (Goldman. L et al., 2013)

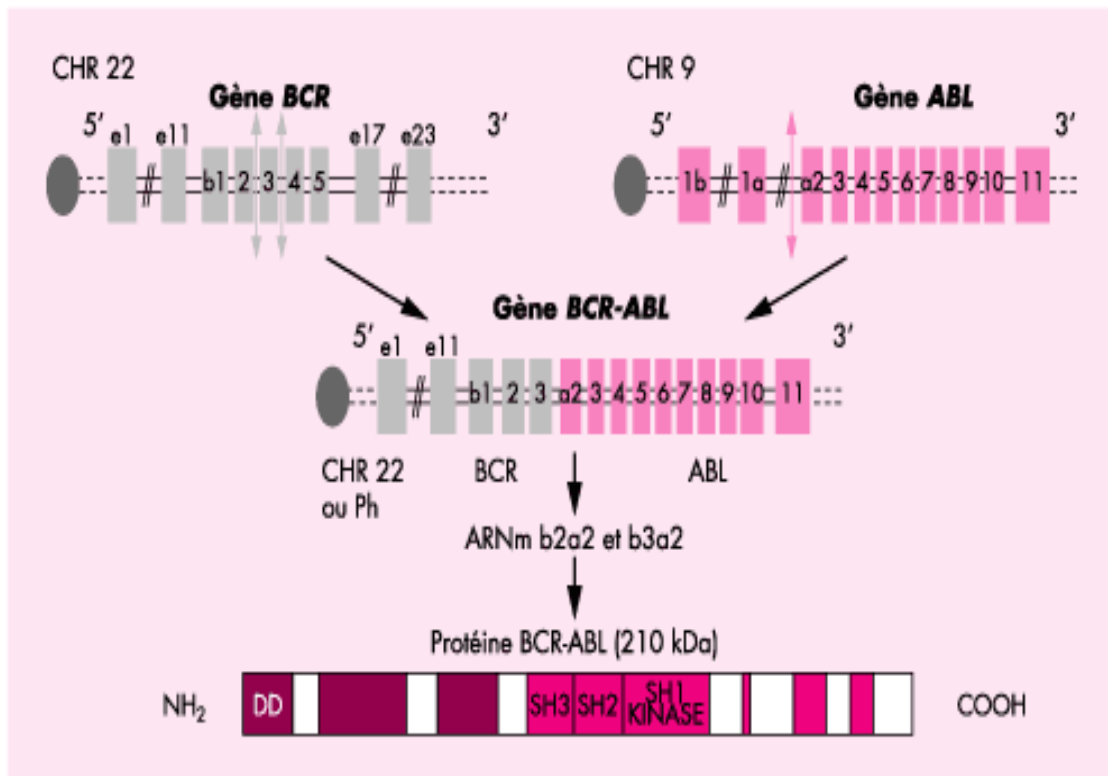


Figure 09 : Structure de la protéine de fusion p210 Bcr-Abl
[\(https://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/\)](https://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/)

8. Evolution de la LMC

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

8.1. la phase myélocytaire chronique

La phase myélocytaire chronique est celle du moment du diagnostique. Elle est d'abord favorable, sauf si la maladie a été d'emblée révélée par complications liées à une très grande hyperleucocytose (goutte, thromboses veineuse). En dehors de ces cas la maladie est contrôlable par la thérapeutique. L'hémogramme se corrige totalement en 1 à 3 mois la splénomégalie disparaît. Le chromosome Ph disparaît du sang mais il persiste souvent dans la moelle.

8.2. La phase d'accélération

Avec les thérapeutiques actuelles, seulement 2 à 5% des patients rechutent ou évoluent vers cette phase d'accélération. Elle se caractérise par une résistance progressive aux traitements et précède la survenue de la transformation aigue.

L'état général est altéré, le volume de la rate est augmenté, une anémie s'installe associée à une thrombopénie.

8.3. Phase de transformation aigue

La phase de transformation aigue, quant à elle, est l'aboutissement de la leucémie myéloïde chronique après plusieurs années d'évolution naturelle.

Cette transformation est précédée ou non de la phase d'accélération. Les nouvelles thérapeutiques ont permis une diminution très significative de l'évolution de la maladie vers cette phase.

Elle se traduit par des signes cliniques : altération de l'état général avec fièvre, syndrome hémorragique, douleurs spléniques et osseuse. Parfois, surviennent des manifestations tumorales traduisant la présence d'infiltras blastique. (Vaubourdolle. M, 2013)

9. Diagnostic de la LMC

Le diagnostic de la LMC typique n'est pas difficile.

Les patients atteints de LMC et non traités ont généralement une leucocytose allant de 10000 à 500000 μ l. les cellules prédominantes sont des neutrophiles.

Les basophiles et les éosinophiles sont généralement augmentés. Les monocytes peuvent l'être légèrement dans certaines formes intermédiaires entre LMC et leucémie myélomonocytaire chronique.

La thrombocytose est fréquente, la thrombopénie est rare. (Goldman. L et al., 2013)

9.1. Diagnostic clinique de la LMC

Symptômes / phases de le LMC	Phase chronique	Phase d'accélération	Phase blastique
Signes généraux	<ul style="list-style-type: none"> • Fièvre. • Pâleur. • Asthénie. • Pert de poids. 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Fièvre. • ↑ +/- marquée des autres signes. 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Fièvre. • Sueurs nocturnes.
Syndrome tumoral	<ul style="list-style-type: none"> • Splénomégalie. 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Splénomégalie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Splénomégalie +++. • Hépatomégalie. • Adénopathies. • Douleurs osseuses.
Remarques	<ul style="list-style-type: none"> • Leucostase pulmonaire ou cérébrale. • Hyperviscosité : confusion mentale. • Hyperuricémie : crise de goutte. 	<ul style="list-style-type: none"> • Début de l'évolution. Cytogénétique. • Début de la résistance au traitement. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions hémorragiques. • proliférations blastiques extramédullaires.

Tableau 02 : Récapitulatif de la symptomatologie clinique de la LMC. (Messaoudi. N, 2016)

9.2. Les bilans biologiques

Phases de la LMC en fonction de l'hémogramme et du myélogramme	Phase chronique	Phase d'accélération	Phase blastique
Taux de blastes dans le sang et la moelle osseuse	5%	10% < taux de blastes ≤ 20%	≥ 20%
Taux de basophiles sanguins	20%	≥ 20%	
Thrombocytémie	> 500. 10 ⁹ plaquettes/L (soit 500 G/L)	< 100 G/L ou >1000 G/L	
Remarque		Evolution clonale prolifération mégacaryocytaire, fibrose.	Envahissement médullaire

Tableau 03 : Récapitulatif des trois phases de la LMC en fonction de l'hémogramme et du myélogramme. . (Messaoudi. N, 2016)

9.3. Caryotype et biologie moléculaire

L'analyse cytogénétique se fait sur le produit d'aspiration médullaire et/ ou sur les cellules du sang, à condition qu'il y'ait une myélémie. Le caryotype montre la présence du chromosome Ph chez 95% des malades. (Vaubourdolle. M, 2013)

La translocation est de type standard t (9q+ ; 22q-).

Chez 5% des patients, on ne retrouve pas le Ph. Il s'agit alors d'un chromosome Ph masqué par une translocation complexe ou d'autres anomalies divers. Dans ces cas où caryotype est apparemment normal, on retrouve un réarrangement du gène bcr en complétant l'étude cytogénétique par une étude en biologie moléculaire.

La mise en évidence du gène de fusion utilise l'hybridation in situ fluorescente (FISH) et la RT-PCR (reverse transcriptase-polymérase chain réaction) :

L'hybridation in situ fluorescente (FISH) emploie des sondes spécifiques de BCR et ABL en double coloration, permettant de mettre en évidence la fusion BCR/ABL dans les cellules en métaphase et les noyaux en interphase. La FISH permet l'observation d'un grand nombre de cellules.

La RT-PCR permet de mettre en évidence l'ARN (acide ribonucléique) de fusion BCR-ABL avec une extrême sensibilité. Cette technique montre que plus de 50% des patients pour lesquels la cytogénétique était négative sont en fait BCR/ABL +.

Des techniques de RT-PCR quantitative ont été développées pour le suivi de la maladie résiduelle correspondant à la recherche du transcrit BCR-ABL.

Elles permettent à partir d'un gène de référence d'établir un ratio. (Vaubourdolle. M, 2013)

10. Traitement de la LMC

10.1. Buts de traitement

Classiquement améliorer le confort du malade et prévenir les complications, pour cela obtenir une rémission hématologique, actuellement, les nouveaux traitements ont pour but de guérir la maladie en éradiquant le clone cellulaire porteur du chromosome Ph. (Smaili. F, 2003)

10.2.Choix du traitement

Les décisions de traitement dans la LMC sont fondées sur la phase de la maladie, l'âge du patient et la disponibilité d'un donneur de cellules souches.

Pour les patients qui se présentent avec une LMC en phase chronique (90% des patients nouvellement diagnostiqués), le mésylate d'imatinib, un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase BCR-ABL, est le traitement de première ligne pour la grande majorité des patients. La transplantation allogénique de cellules souches est considérée comme un traitement efficace de deuxième intention dans la LMC en phase chronique après un échec de l'imatinib. **(Goldman. L et al., 2013)**

Des thérapies alternatives de deuxième ligne sont des inhibiteurs de tyrosine kinase plus puissants, de deuxième génération, dont le dasatinib (double inhibiteur de la kinase SRC-ABL) et le nilotinib (inhibiteur sélectif et plus puissant de la kinase BCR-ABL). Pour les patients atteints de LMC en phase accélérée ou blastique, il faut envisager une allogreffe de cellules souches comme thérapie définitive immédiate ; mais dans cette situation, l'utilisation d'inhibiteurs de tyrosine kinase comme une mesure provisoire avant la transplantation de cellules souches peut réduire de façon significative le fardeau de la LMC et améliorer les résultats de l'allogreffe de cellules souches. **(Goldman. L et al., 2013)**

10.3.Moyens de traitement

10.3.1. Monochimiothérapie

Elle repose sur deux drogues : le busulfan (Misulban* : comprimés dosés à 2 mg), et l'hydroxyurée (Hydréa* : gélules dosées à 500mg) ; ces deux antimétabolites permettent d'obtenir des rémissions hématologiques chez 70 à 80 % des malades en phase myélocytaire sans réponse cytogénétique donc elles n'empêchent pas l'évolution vers la transformation aigüe et ont ainsi une influence modeste sur la survie des malades.

10.3.2. les polychimiothérapies

Telles que celles utilisées dans le traitement des leucémies aiguës n'ont pas montré d'efficacité supérieure dans la phase myélocytaire de la maladie ; elles seront utilisées lors de la phase blastique. (Smaili. F, 2003)

10.3.3. Les traitements actuels

10.3.3.1. Imatinib mésylate (Glivec®)

L'imatinib mésylate est un inhibiteur compétitif sélectif et puissant de l'ATP pour son site de liaison sur abl, induisant une inhibition de l'activité tyrosine kinase.

C'est aujourd'hui le traitement de première intention. Il est utilisé à la dose de 400 mg/j per os. (Vaubourdolle. M, 2013)

10.3.3.2. Interféron α 2b (Introna*)

L'interféron α permet la normalisation des signes cliniques et des signes biologiques. Il peut réduire, voir supprimer, les cellules Ph positives. Il agit en induisant l'activation du cycle cellulaire des cellules souches dormantes Ph⁺ sur lesquelles les ITK ne sont pas actives.

Il est prescrit en injections sous-cutanées à la dose de 3 millions d'unités/m²/j puis augmenté à 5 millions. Des effets secondaires peuvent être observés : syndrome pseudo-grippal, toxicité hématologique, syndrome dépressif grave. (Vaubourdolle. M, 2013)

10.3.3.3. Greffe de moelle

Seule la greffe allogénique de moelle permet l'éradication durable des cellules Ph. Elle peut être réalisée en phase chronique dans la première année suivant le diagnostic, de préférence chez les patients les plus jeunes ou ceux présentant la mutation T315I (résistance aux ITK de seconde génération), à partir de la moelle d'un donneur HLA (human leukocyte antigen) identique et après conditionnement par irradiation corporelle ou cyclophosphamide. Les principaux effets indésirables de la greffe sont la maladie du greffon contre l'hôte et les complications infectieuses.

Chapitre 02 : La leucémie myéloïde chronique

La survie à cinq ans est de 88% quand la greffe est réalisée avec un donneur HLA identique. La surveillance des patients greffés est fondée sur l'analyse cytogénétique. La recherche par biologie moléculaire des cellules Ph+ aide à prévoir les rechutes cytogénétiques qui seront suivies de rechutes hématologiques. Le risque de rechute est de 12%.

Dans les cas où l'allogreffe est impossible, une autogreffe de cellules souches sanguines peut être envisagée. (Vaubourdolle. M, 2013)

Chapitre 03

Traitement de la LMC par Imatinib

1. La thérapie ciblée

La notion de thérapie ciblée est un concept qui a pris son essor au début des années 1990. (3)

Le terme « thérapie ciblée » désigne des thérapeutiques dirigées contre des cibles moléculaires présentes et supposées jouer un rôle dans la transformation néoplasique de la cellule cancéreuse.

Selon les différents types de cible, les thérapeutiques ciblées, peuvent être classées en plusieurs catégories :

Les thérapeutiques ciblées sur des anomalies moléculaires causales, directement responsables de la transformation néoplasique, précoces et constantes.

Les thérapeutiques ciblées sur des anomalies moléculaires plus tardives, fréquentes mais non constantes, qui contribuent à la progression tumorale mais ne constituent pas l'étape initiale de la transformation.

Les thérapeutiques ciblées sur des cibles moléculaires qui ne jouent pas un rôle direct dans la transformation tumoral. (Vignot. S et al., 2014)

Les thérapies ciblées sont en pleine révolution dans le domaine de la cancérologie, leur principe est d'agir sur un mécanisme de prolifération tumorale précis et spécifique d'un type de cancer et de l'inhiber.

Les thérapies ciblées ont l'avantage, contrairement aux chimiothérapies standard, de cibler spécifiquement les cellules cancéreuses sans agir sur les cellules sains ce qui permet de diminuer les effets secondaires de façon importante. (Moustarhfir. M et al., 2015)

2. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase

Les protéines tyrosines kinases (TK) sont des enzymes qui catalysent le transfert d'un phosphate d'une molécule d'ATP vers un résidu tyrosine d'un polypeptide.

Le génome humain contient environ 90 gènes codant pour des TK qui ont un rôle dans la prolifération cellulaire. (Vignot. S et al., 2006)

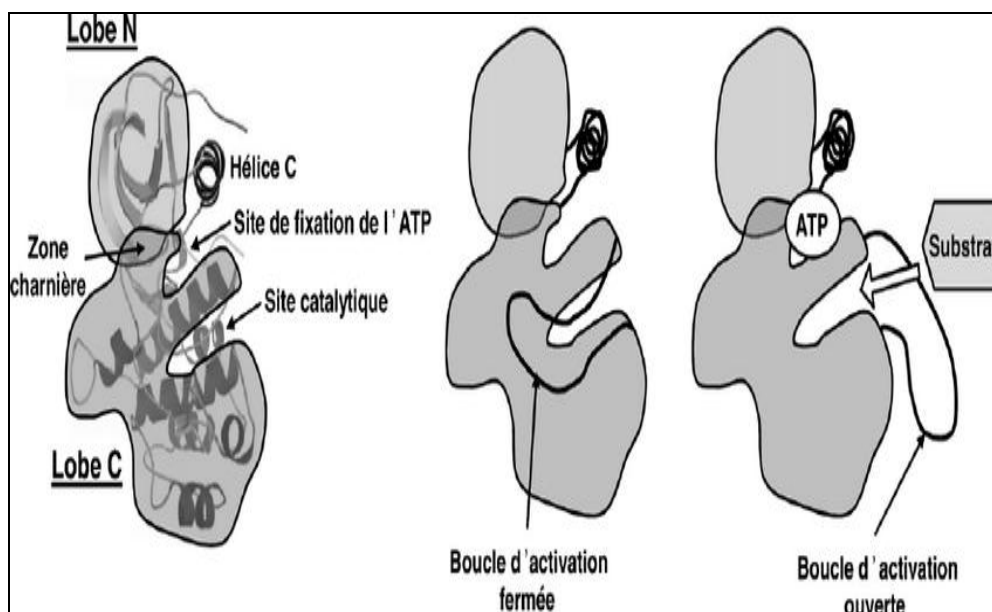


Figure 10 : représentation schématique du domaine kinase d'une protéine tyrosine kinase. (4)

3. L'Imatinib

Comme nous l'avons vu précédemment, la LMC est un syndrome myéloprolifératif, dont l'histoire naturelle a été révolutionnée par l'Imatinib. Avant 2000, la LMC évoluait classiquement en trois phases : après une phase chronique ou stable de 3-5 ans environ, les malades présentaient une phase accélérée (12-18 mois) puis une crise blastique à partir de laquelle la médiane de vie n'était que 3 mois.

Depuis l'apparition de l'Imatinib, la LMC est une maladie chronique avec peu d'évènement de progression vers la phase blastique, et des patients qui ont des survies très prolongées. (Vignot. S et al., 2014)

L'Imatinib est une molécule de synthèse ciblant l'anomalie causal de la leucémie myéloïde chronique, la protéine de fusion BCR-ABL et qui a permis de modifier radicalement la prise en charge de cette maladie.

C'est une drogue qui a été synthétisée pour se fixer sur le site de liaison de l'ATP et bloquer ainsi l'activité de la protéine tyrosine kinase. Les substrats de BCR-ABL ne sont donc pas phosphorylés, conduisant à une inhibition du signal. (Vignot. S et al., 2006)

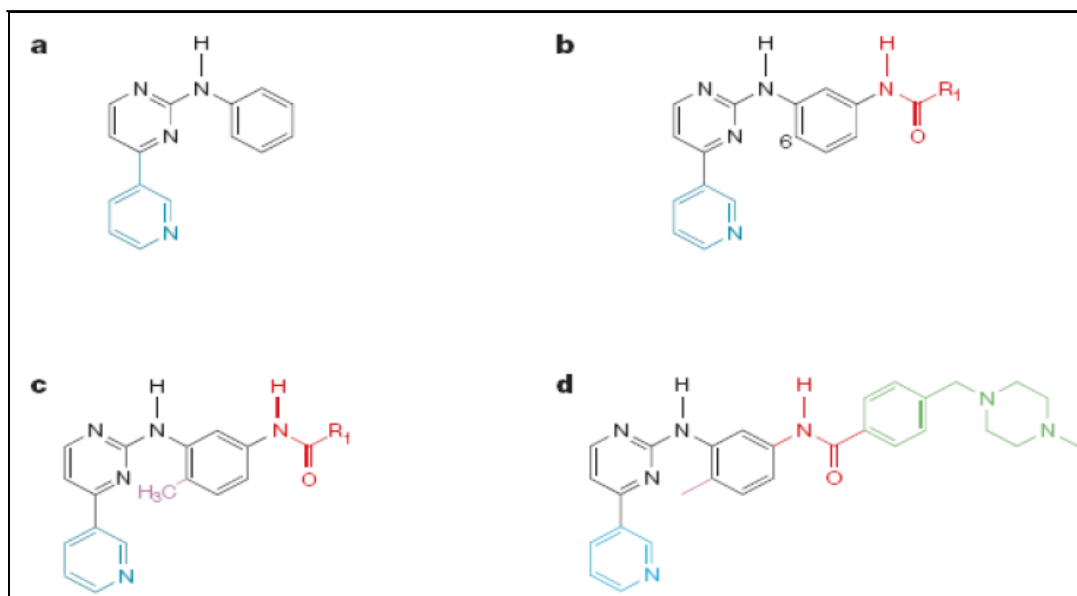


Figure 11 : Résumé de l'optimisation chimique de l'Imatinib à partir d'une 2-PAP.

(Govaret. M, 2017)

La structure PAP est indiquée en noire. A) l'addition d'un 3'-pyridine en bleu en position 3' sur la pyrimidine augmente l'activité cellulaire. B) Un groupe amide en rouge attaché au phényle procure une activité contre les tyrosines kinases. C) un groupe méthyl en fushia attachée au cycle diaminophényl supprime l'activité indésirable inhibitrice sur la PKC. D) L'ajout d'un N-méthyle pipérazine en vert permet d'augmenter la solubilité et la biodisponibilité orale. (Govaret. M, 2017)

Formule brute : C₃₀H₃₅N₇O₄S

3.1. posologie d'Imatinib

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** : 600mg/j en une seule prise.
- **Phase blastique** : 600mg/j en une seule prise, la combinaison de l'Imatinib à cette posologie avec une chimiothérapie a permis l'amélioration des résultats et si une RCC est obtenue, l'allogreffe de CSH est de nouveau envisagée.

En absence d'effets indésirables sévères, une augmentation de posologie peut être envisagée en cas d'évolution de la maladie en l'augmentant à 600mg, voire 800 mg en phase chronique et 800mg chez les patients en phase accélérée ou blastique. (Herlet. S, 2010)

3.2. Mécanisme d'action d'Imatinib

L'Imatinib est un dérivé de la 2-phénylaminopyrimidine qui se lie au triphosphate d'adinosine (ATP) canonique situé dans la rainure entre les lobes N et C du domaine kinase d'ABL, bloquant ainsi la phosphorylation des résidus tyrosine du substrat protéique. Le blocage de la liaison de l'ATP inactive la kinase ABL, car elle ne peut pas transférer le phosphate à son substrat. En inhibant la phosphorylation, l'Imatinib empêche l'activation des voies de transduction du signal qui induisent les processus de transformation qui causent la LMC. (Goldman. L et al., 2013)

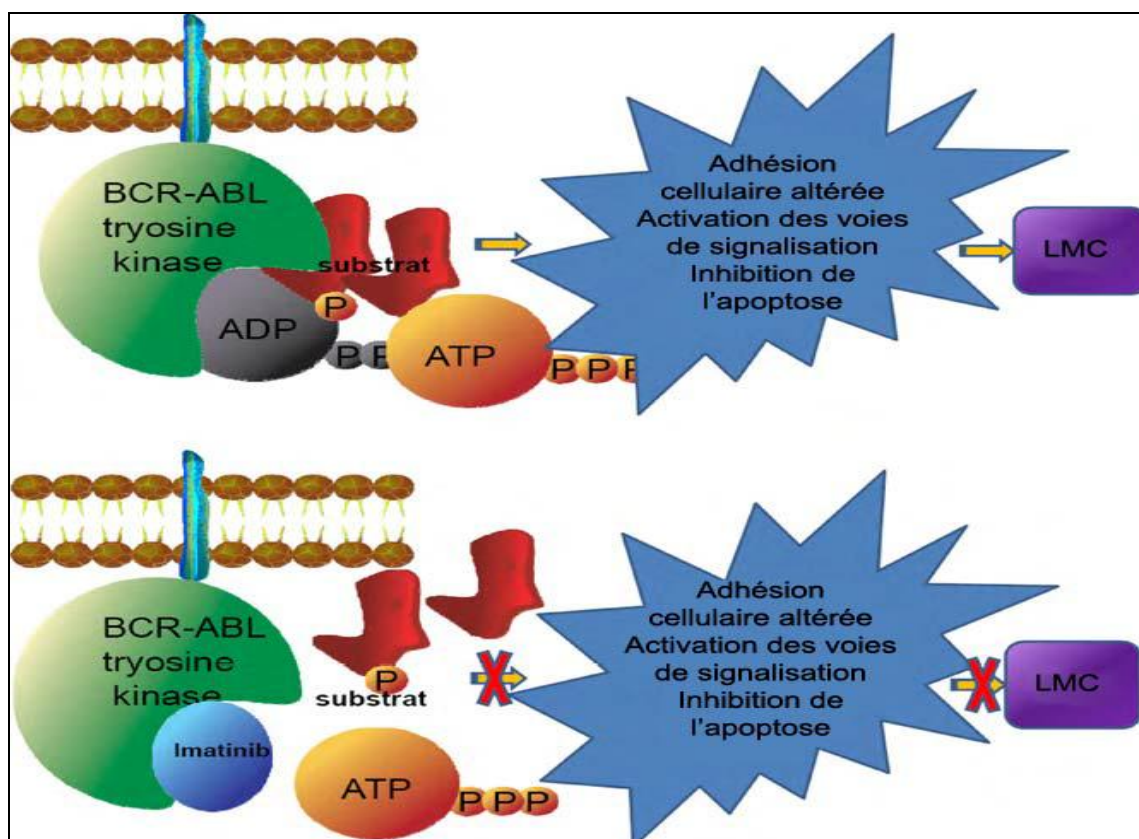


Figure 12 : Mécanisme d'action de l'Imatinib. (Harlé. A, 2011)

3.3.Effets indésirables d'Imatinib

Le traitement en première ligne par Imatinib est relativement bien supporté, puisque, seulement 4.9% des patients ont du interrompre leur traitement à cause d'effets indésirables.

Les affections hématologiques sont plus fréquemment rencontrées : des neutropénies et des thrombopénies de grade 3 et 4 ont été observées avec des fréquences respectives de 14 et 8%.

Les autres effets hématologiques graves communément observés sont des pancytopénies et des neutropénies fébriles. **(Harlé. A, 2011)**

Des rétentions de fluides plus ou moins graves ont été observées dans 62% des cas lors de l'utilisation de l'Imatinib, dont 60% représentait des œdèmes superficiels. 7% des patients ont développés quant à eux d'autres effets indésirables comme épanchements pleuraux, de ascite, des épanchements péricardiques ou encore des œdèmes pulmonaires.

Les œdèmes périorbitaux ou de la lèvre inférieure sont les œdèmes les plus fréquemment rencontrés chez les patients traités par Imatinib.

Les effets indésirables cardiaques sont assez rares et semblent plus difficiles à identifier. **(Harlé. A, 2011)**

Les autres effets indésirables rencontrés sont une élévation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT), des céphalées, des insomnies, des bouffées vasomotrices, des hémorragies, des dyspnées, des épistaxis, de la toux, des nausées, des diarrhées, des vomissements, ainsi que des troubles musculosquelettiques comme des crampes, des spasmes musculaires, des myalgies, des arthralgies et des douleurs osseuses.

Les patients souffrant d'effet indésirable nécessitant l'arrêt du traitement par Imatinib peuvent aujourd'hui compter sur les traitements de seconde génération comme le Dasatinib ou Nilotinib. **(Harlé. A, 2011)**

3.4.Pharmacocinétique d'Imatinib

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

Etant donné que l'Imatinib et ses métabolites ne sont pas excrétés de manière significative par le rein, l'âge n'altère pas la pharmacocinétique. Il en est de même pour le poids et le sexe. (Herlet. S, 2010)

Son élimination et celle de son métabolite sont majoritairement biliaires avec une grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle multifactorielle qui peut être due à un polymorphisme génétique, des interactions médicamenteuses, une maladie associée ou des facteurs environnementaux.

Actuellement, certaines études sont en cours pour modéliser les différents facteurs afin de prédire les concentrations plasmatiques d'Imatinib chez chaque patient et de pouvoir alors déterminer des posologies individuelles permettant une meilleure efficacité et une meilleure tolérance. (Herlet. S, 2010)

3.5. Suivi thérapeutique

L'idée du suivi d'un traitement consiste à exécuter différentes mesures dans le but d'en évaluer précocement l'évolution et d'adapter en temps utile le plan de traitement d'une maladie.

Le contrôle (suivi) actuel du traitement par Imatinib - dans le cadre de traitement de la LMC - consiste à vérifier régulièrement les réponses hématologique, cytogénétique et moléculaire à ce médicament ie surveiller le nombre de leucocytes, de cellules Ph+ et des transcrits d'ARNm BCR-ABL. (Gotta. V et al, 2010)

Le suivi du traitement repose sur :

- ***L'examen clinique***

Disparition de la splénomégalie et des symptômes en rapport avec la maladie.

- ***Le bilan biologique***

Hebdomadaire avec hémogramme, ionogramme, fonction rénale (créatininémie, uricémie) et fonction hépatique (ASAT, ALAT), réalisé le premier mois puis répété une fois par mois, voire tous les 3 mois.

Cela permet de détecter une éventuelle cytopénie ou toxicité hépatique ainsi que des troubles hydroélectrolytiques. (Helet. S, 2010)

- ***La disparition de chromosome Philadelphie***

Les patients doivent subir une analyse de moelle osseuse avant le traitement (pour déterminer le pourcentage de blastes, de basophiles et l'évolution clonale), à 6 et à 12 mois (pour évaluer la réponse cytogénétique et confirmer la réponse cytogénétique complète), et une fois tous les 1 à 3 ans chez ceux qui ont eu des réponses cytogénétiques complètes stables et durables (pour rechercher des anomalies chromosomiques dans les cellules Ph positives ou négatives). **(Goldman. L et al., 2013)**

Les patients avec des réponses cytogénétiques complètes, durables et confirmées, peuvent continuer à être suivis tous les 6 mois par analyse de type FISH ou PCR quantitative (ou plus souvent, comme tous les 3 mois en cas d'une augmentation significative et cohérente des taux mesurés par PCR quantitative).

La fréquence des contrôles dépend du plan de traitement. Par ailleurs ils sont plus fréquents chez les patients plus jeunes, et moins chez les patients très âgés.

La « résistance » à l'Imatinib peut être définie comme une présence à 100% du chromosome Ph persistant après 6 mois traitement, une positivité de plus de 35% après 12 mois de traitement, ou rechute cytogénétique ou hématologique.

Une PCR quantitative positive chez un patient avec une réponse cytogénétique complète n'indique pas, à l'heure actuelle, une résistance à l'Imatinib ou la nécessité de changer le traitement. **(Goldman. L et al., 2013)**

Partie pratique.

1. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est d'évaluer les paramètres biologiques des patients atteints de la LMC et d'étudier l'efficacité et la tolérance à l'Imatinib.

2. Matériel et méthode.

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective sert à évaluer des résultats de traitement par Imatinib chez 10 patients atteints de la LMC en phase chronique suivis en consultation au niveau de service d'hématologie à l'Etablissement Public Hospitalier Mohamed Boudiaf à Oum El-Bouaghi durant la période 2017-2019.

3. Recueil des informations

La collecte des données cliniques et biologique s'est faite à partir des dossiers médicaux et des fiches de consultation des malades.

Les données recueillies au moment de diagnostique étaient : L'état civil : Sexe, Age, la présence des symptômes spécifiques par exemple la splénomégalie, la numération et la formule sanguine : Taux des globules blancs, taux des globules rouges, taux des plaquettes, autres bilan : bilan hépatique, rénal, la glycémie, la sérologie virales et les résultats des analyses de biologie moléculaire : le taux BCR-ABL1.

4. Analyse statistique des résultats

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel Excel 2007.

5. Résultats

En raison d'absence de moyen pour faire une partie pratique -à cause de la propagation de la pandémie Covid-19 en Algérie- à fin de fournir des informations sur l'efficacité de l'Imatinib et la tolérance au traitement, donc cette partie est basée sur des résultats de quelques recherches qui ont une relation avec cet objectif.

❖ D'après la recherche de Benhadouche. S et un groupe «Service d'Hématologie et de thérapie cellulaire, CLCC de Batna –Laboratoire de recherche P-

T PCM-Bm. Université Batna 2 », qui ont réalisé une étude rétrospective descriptive sur dossiers et fiches de consultation de patients atteints de LMC, sur une période de 10 ans : de Janvier 2009 à Décembre 2018 ; 110 malades ont été diagnostiqués en phase chronique, la moyenne d'âge est de 47 ans (16-78 ans) de sexe ratio (H/F), (48H/62F).

Le traitement par Imatinib à la dose de 400 mg/j per os en une seule dose a été instauré après un délai moyen de 2.2 mois (5jours à 38 mois), il a été introduit de novo chez 39 patients et après un traitement par Hydroxyurée chez 71 patients en attendant la confirmation moléculaire de la LMC.

L'évaluation du traitement se fait à 3 mois, les résultats sont les suivantes :

A la recherche d'une réponse hématologique complète (RHC) est retrouvée chez 103 patients (93.6%), une réponse moléculaire majeure (RMM) est retrouvée chez 26 sur 67 patients (39%), l'augmentation des doses à 600 mg/j a permis l'obtention d'une RMM chez 7 patients, le passage à un ITK de 2^{ème} génération (Nilotinib) est effectué chez 42 patients, des effets secondaires clinique sont rapportés chez 77 patients (70%) les plus fréquemment rencontrées sont : les épigastralgies 39 patients (35%), les œdèmes et prise du poids 33 patients (30%), les autres symptômes sont plus rares : vomissement/ nausées chez 13 patients (11%), crampes musculaires 11 patients (10%), douleurs osseuse chez 6 patients (5%) et rash cutané chez les 2 autres. Sur le plan biologique, la toxicité hématologique est objectivées chez 23 patients (23%) : dominée par thrombopénie 17 cas (74%), puis leucopénie 8 patients et anémie chez 8 patients, la toxicité hépatique est retrouvée dans 4 cas (4%), en Décembre 2018, 100 patients sont vivants, la survie globale est de 88% à 70 mois.

En conclusion, l'Imatinib à 400mg/j est un traitement de la LMC en 1^{ère} phase chronique qui reste l'ITK avec le meilleur rapport bénéfice/risque sur le long terme.

(Benhadouche. S et al. 2019)

❖ Une autre recherche est réalisée par Ouaddah. F et son groupe « service d'hématologie, CHU dz Sidi Bel Abbes ». c'est une étude rétrospective

monocentrique ayant colligée de Janvier 2007 à Décembre 2018, sur 73 patients atteints de LMC, l'âge médian : 49 ans (24-78 ans) de sexe ratio.

L'évaluation a porté sur la réponse hématologique complète (RHC) à 3 mois, la réponse moléculaire majeure (RMM) à 6 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois par RT-PCR.

Les résultats sont les suivantes :

Splénomégalie est présente chez 80% des patients, débord splénique moyen : 10 cm (3-24), leucocytose moyen : 454000/ mm³ (57000-814000), myélémie : 43% (12-66%), les plaquettes 450000/mm³ (57000-798000).

9 patients (14%) sont de faible risque, 38 patients (54%) intermédiaire et 23 patients (32%) élevé.

Sur le plan thérapeutique : l'Imatinib 400 mg/j est prescrit en première intention chez 66 patients (93%), Nilotinib 800 mg/j chez 3 patients (5%) et Dasitinib 100mg/j chez 1 patient (2%).

La réponse hématologique complète est obtenue chez 100% des patients, la réponse moléculaire majeure (RMM) est de 38% (26 patients) à 6 mois, 54% (38 patients) à 12 mois, 57% (40 patients) à 18 mois et 62% (43 patients) à 24 mois, la réponse moléculaire complète : 13% (9 patients) à 1 an, 15% (11 patients) à 18 mois, 21% (15 patients) à 2 ans.

La médiane de suivi 75 mois (6-244 mois) : 5 patients sont décédés.

En conclusion : la majorité des patients traités en phase chronique de LMC ont une réponse durable, il reste cependant un certain nombre de malades d'emblée résistants ou ne manifeste qu'une réponse transitoire. **(Ouaddah. F et al, 2019)**

❖ Selon l'étude de : Abdennebi. N et son groupe (Service Hématologie-Greffe de moelle osseuse. CPMC Alger) sur 233 patients atteints de LMC en 1^{ère} phase chronique, traités par Imatinib (Imatib*) 400mg, durant la période 2005 à 2019. Il s'agit de 119 hommes et 114 femmes avec un âge médian de 44 ans (13-79). L'évaluation en mars 2019 après un suivi médian de 83 mois (3-180).

Les résultats sont les suivants :

13 atteints non évaluables (2 patients indisciplinés, 3 perdus de vue et 8 toxicités à l'Imatib) et 220 patients/ 233 (94.5%) sont évaluable, à 3 mois la réponse hématologique complète (RHC) est obtenue chez tous les patients (100%) dont 91 patients (41%) sous hydroxyurée et 129 patients (59%) sous Imatib*.

La réponse moléculaire majeure (RMM) est appréciée chez 218/220 patients (2 variants) : elle est respectivement à 6 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois de 30% (59 patients/197), 51% (93 patients/181), 64% (104 patients/163) et 75.5% (111 patients/147).

L'Imatib 600 mg a été prescrit chez 65 patients/ 220 (29.5%) en raison d'une résistance primaire, une progression vers une leucémie aigue est observée chez 14 patients (7%) après un délai moyen de 16 mois (5-74), 23 patients/ 220 (10.5%) sont décédés.

A 14 ans, sur les 197 patients qui sont vivants, 67 sont toujours traités par Imatib* 400 mg, 31 par Imatib* 600 mg, 8 par Imatib* 800 mg et 15 patients sous ITK2.

En conclusion : l'efficacité de l'Imatib est comparable à celle de la molécule princeps à un coût dix fois moindre. ([Abdennebi. N et al. 2019](#))

❖ Finalement l'étude de Djouadi. K (coordinatrice GAT-LMC : Service d'Hématologie HCA) et un groupe.

L'objectif de cette étude est de faire une up date, du suivi des patients et évaluer la SG, la PFS et la survie sans évènements (EFS) à 12 ans.

L'évaluation des résultats du traitement par Imatib chez 881 patients, diagnostiqués entre Janvier 2007 et Décembre 2013.

Les résultats :

La survie globale est de 86%, le taux de décès entre 8 et 12 ans est de 9% dont 3% uniquement sont liés à la maladie. Ce qui amène le taux de survie global à 88% si on tient compte que de ces derniers, PFS est de 84%, l'EFS est 66% à 5 ans, 62% à 8 ans et 60% à 12 ans, 84 patients ne sont pas en RMM.

Donc : en matière de survie à long terme dans la LMC, il est très difficile de faire mieux que l'Imatinib. **(Djouadi. K et al, 2019)**

Finalement les résultats illustrent que l'Imatinib est un ITK qui est considéré comme traitement de première ligne pour tous les patients atteint de la LMC, indépendamment de l'âge.

Il reste une option thérapeutique excellente en termes d'équilibre : efficacité et tolérance.

Conclusion

La leucémie myéloïde chronique est une affection maligne de la cellule souche hématopoïétique, c'est une maladie qui s'installe de façon insidieuse, elle passe habituellement par trois phases principales : la phase chronique, la phase accélérée et la phase blastique. Elle peut évoluer en absence de traitement vers la forme aigue mortelle.

Le choix du traitement repose sur plusieurs facteurs par exemple l'âge, la phase de la maladie, l'état de santé globale.

Le traitement de la LMC a été révolutionné par la découverte d'un inhibiteur de tyrosine kinase « Imatinib », c'est le traitement de première intention pour la plupart des personnes atteints de la LMC, il a fourni des résultats cliniques extraordinaire, où il augmente l'espérance de vie des malades.

Mais, est-ce-que l'arrêt du traitement après la guérison sera envisager ?

Liste des références.

Liste des références

1. Abdennebi. N et al. 2019. Résultats au long terme de l'Imatinib (Imatib*) 400 mg dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en 1^{ère} phase chronique. In : Revue Algérienne d'hématologie numéro spécial congrès, 16^{ème} Congrès Maghrébin et National d'Hématologie.64-65
2. Armand. J-P et al. (2011). Dictionnaire humanisé des cancers, 4^{ème} édition. Frison-Roche. Paris.
3. Benhadouche. S et al. 2019. Résultats du traitement de la leucémie myéloïde chronique en phase myélocytaire par Imatib* : étude mono centrique d'une série de 110 patients sur une période de 10 ans. In Revue Algérienne d'hématologie numéro spécial congrès, 16^{ème} Congrès Maghrébin et National d'Hématologie.58-59
4. Bradley. Ph et Colvert. J (2009). Mini manuel de biologie humaine. Dunod. Paris.
5. Choquet. S (2002). Hématologie. Ellipes. Paris.
6. Djouadi. K et al, 2019. Evaluation du traitement par Imatinib (Imatib) des patients suivis pour leucémie myéloïde chronique (LMC), en Algérie, étude Nationale, multicentrique sur 12 ans (2007-2018) : à propos de 881 cas, (Groupe Algérien de travail sur la LMC : GAT-LMC). In : Revue Algérienne d'hématologie numéro spécial congrès, 16^{ème} Congrès Maghrébin et National d'Hématologie. 38
7. Djouadi. K et al. (2019). Etude épidémiologique de la leucémie myéloïde chronique en Algérie, incidence et prévalence en 2018. Revue Algérienne d'hématologie numéro spécial congrès, 16^{ème} Congrès Maghrébin et National d'Hématologie. 36
8. Emadi. A et York Law. J (2018). Leucémies, Revue générale des leucémies, (<https://www.msmanuals.com/fr/professional/hematologie-et-oncologie/leucemies/revue-generale-des-leucemies>), consulté le 06/02/2020
9. Gazengel. J-M et Orecchioni. A-M (2013). Le préparateur en pharmacie, 2eme édition. Lavoisier. Paris.

Liste des références.

10. Goldman. L et al. (2013), Cecil Médecine Cancérologie, 24^{ème} édition. Elsevier Masson. Paris.
11. Gotta. V et al, 2010. Suivi thérapeutique de l'Imatinib, In Curriculum. Forum med Suisse, 403-406.
(https://medicalforum.ch/fr/journalfile/view/article/ezm_smf/fr/fms.2010.07195/e28f02098bdeeedf06a3c6c64220e66b4e84939/fms_2010_07195.pdf/rsrc/jf)
12. Govaret. M, 2017, Imatinib : les débuts de la thérapie ciblée en oncologie. Bataille juridique autour de son brevet en inde. Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en pharmacie. Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Université de Lille 2.
13. Harlé. A, 2011, mise au point du dosage de l'Imatinib du Norimatinib, du Dasatinib et du Nilotinib par chromatographie liquide haute performance et détecteur à barrette de diodes. Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie, Faculté de pharmacie, université Henri Poincare-Nancy 1.
14. Herlet. S, 2010, Les inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement de leucémie myéloïde chronique chez l'adulte. Thèse présentée pour obtenir de diplôme d'Etat de Docteur en pharmacie, Faculté de pharmacie, Université Henri Poincre-Nancy 1.
15. Keirszenbaum. A (2006). Histologie et biologie cellulaire, 1^{er} édition. De Boeck. Paris.
16. Marieb. E.N (2008). Biologie humaine « principes d'anatomie et de physiologie », 8eme édition. Pearson. France.
17. Mehta. A.B et Hoffbrand. A.V (2003). Hématologie. De Boeck supérieur. Paris.
18. Messaoudi. N (2016). Leucémie myéloïde chronique chez les adultes. Mémoire de fin de cycle en vue d'obtention du diplôme de Docteur en Médecine. Université Abderrahmane Mira. Bejaia.
19. Moustarhfir. M et al. (2015). Cancérologie. Vernazobres Grego. Paris.
20. Nau. J-Y (2017). Derniers résultats de l'imatinib interféron dans la LMC. Revue Médicale suisse, volume13, 386-387. Consulté le 08/06/2020
21. Ouaddah. F et al, 2019. Résultats thérapeutiques de la leucémie myéloïde chronique dans la wilaya de Sidi Bel Abbes. In : Revue Algérienne

Liste des références.

- d'hématologie numéro spécial congrès, 16^{ème} Congrès Maghrébin et National d'Hématologie.55-56
22. Poirier. J et al. (2006) Abrégés histologie – les tissus, 3^{ème} édition. Elsevier Masson. Paris.
23. Roberts. A (2011). Le grand guide visuel du corps humain. Pearson. France.
24. Rouxville. Y (2013). Abrégé de physiologie à l'usage des acupuncteurs et des réflexothérapeutes. Springer. Paris.
25. Schwegler. J et Lucius. R (2013) Le corps humain anatomie et physiologie. Maloine. Paris.
26. Sherwood. L (2006). Physiologie humaine, 2^{ème} édition. De Boeck. Paris.
27. Silbernagl. S et Despopoulos. A (2006). Atlas de poche de physiologie. Lavoisier. Paris.
28. Smaili. F (2003). Abrégé d'hématologie, office des publications universitaires, place centrale- Ben Aknoun- Alger.
29. Talbert. M et al. (2012). Guide pharmaco étudiants et professionnels en soins infirmiers, 10^{ème} édition. Lamarre. Paris.
30. Touitou. Y (2005). Les aides mémoire du diplôme d'état infirmier : Anatomie physiologie. Vernazobres Grego. Paris
31. Vaubourdolle. M (2013). Biochimie hématologie, 4^{ème} édition. Groupe Liaisons. France.
32. Vignot. S et al. (2006). Le dictionnaire des mécanismes cellulaires en cancérologie. Phase 5. Paris.
33. Vignot. S et al. (2014). Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer. John Libbey Eurotext. France.
34. Wolfgang. K (2003). Atlas de poche d'histologie, 3^{ème} édition. Médecine Sciences Publication. Flammarion. Paris.
35. Young. B et al. (2015). Atlas d'histologie fonctionnelle de wheater, 3^{ème} édition. De Boeck supérieur. Paris.

Sites internet :

1. <https://studylibfr.com/doc/3439045/les-leucémies>, El cheikh. J, Unité de Transplantation et Thérapie Cellulaire, Département d'Hématologie, Institut Paoli-Calmettes. consulté le 07-02-2020.
2. <https://www.lmc-france.fr/la-lmc/historique-de-la-lmc/> Mozziconacci. M-J. Institut Paoli-Calmettes – Marseille. Consulté le 02-05-2020.
3. <https://www.oncologie-medicale-hegp.fr/therapies-ciblees/> consulté le 15/05/2020.
4. https://www.researchgate.net/figure/Representation-schematique-du-domaine-kinase-dune-proteine-tyrosine-kinase_fig4_247304230). Consulté le 15/05/2020.
5. <http://campus.cerimes.fr>, Les cellules sanguines (PDF), Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC), Dr. Chantal KOHLER, 2010-2011, Université Médicale Virtuelle Francophone, consulter le : 21.12.2019.
6. <http://dictionnaire.academie-medecine.fr>. version 2020 consulté le 21/02/2020
7. <https://clemedicine.com/les-mecanismes-physiopathologiques>, Consulter le : 21.12.2019.
8. <https://facmed.univ-constantine3.dz>. Physiologie-du-sang- (PDF) consulter le : 19.12.2019.
9. <https://fr.medic-life.com/chronic-myelogenous-leukemia-19230>, consulté le 07/05/2020
10. <https://www.docteurclic.com> consulter le : 29.12.2019.
11. https://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/traitement_de_la_leucemie_myeloide_chronique_par_le_sti_571_resultats_preliminaires_140187/article.phtml. Consulter le 11/05/2020

Annexes.

Fiche de consultation des patients.

Nom:.....

Prénom:.....

Age:.....

Sexe:.....

Date:.....

Circonstances de découverte:

-
-
-

Date de diagnostic.....

Examen clinique:

-
-
-

<i>Hémogramme:</i>	<ul style="list-style-type: none">• GR:.....• GR:.....• Plaquettes:.....
---------------------------	--

<i>Frottis sanguin:</i>	<ul style="list-style-type: none">• PNN:• Myélémie:• Blastes:• Eosinophiles:• basophiles:
--------------------------------	---

<i>Caryotype:</i>	
Fait:	Non fait:

<i>Biologie moléculaire:</i>	
Faite:	Non faite:

<i>BCR/ABL:</i>	
------------------------	--

<i>Acide urique:</i>	
-----------------------------	--

<i>Bilan pré-thérapeutique:</i>	<ul style="list-style-type: none">• Hépatique.• Glycémie.• Rénal.
--	---

Traitement:..... Dose:.....

Surveillance traitement:.....

Evaluation moléculaire:.....

Evaluation cytogénétique (caryotype):.....

Réponse au traitement:.....

Tolérance au traitement

Clinique:
Effet secondaires.

Biologique:
Anémie:
Bilan hépatique:
Autre:

Résumés.

Résumé

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un cancer du sang et de la moelle osseuse, c'est une hémopathie qui se traduit par une production excessive de globules blancs par la moelle osseuse, dont certains sont immatures.

La leucémie myéloïde chronique est due à l'apparition d'une anomalie chromosomique des cellules souches de la moelle : le chromosome Philadelphie, cette anomalie résulte de la translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22, qui aboutit à un gène de fusion BCR-ABL, puis une protéine anormale à activité tyrosine kinase.

La découverte des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) (thérapie ciblée) a révolutionné la prise en charge thérapeutique de la LMC, ils ont montré une meilleure réponse thérapeutique associée à une augmentation d'espérance de vie des patients malgré qu'ils ne permettent pas l'éradication complète de la maladie.

Notre travail repose sur des études sur le traitement avec Imatinib pour mieux comprendre leur efficacité et la tolérance au traitement.

Mots clés : La leucémie myéloïde chronique (LMC), le chromosome Philadelphie, les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), thérapie ciblée, Imatinib.

Abstract

Chronic myelogenous leukemia (CML) is cancer of the blood and bone marrow; it is a blood disease that results in the bone marrow producing excessive white blood cells, some of which are immature.

Chronic myeloid leukemia is due to the appearance of a chromosomal anomaly in the stem cells of the marrow: the Philadelphia chromosome, this anomaly results from the reciprocal translocation between chromosomes 9 and 22, which results in a BCR-ABL fusion gene, then an abnormal protein with tyrosine kinase activity.

The discovery of tyrosine kinase (TKI) inhibitors (targeted therapy) has revolutionized the therapeutic management of CML; they have shown a better therapeutic response associated with an increase in the life expectancy of patients although they do not allow complete eradication of the disease.

Our work is based on studies of treatment with Imatinib to better understand their efficacy and tolerance to treatment.

Keywords: Chronic myelogenous leukemia (CML), Philadelphia chromosome, tyrosine kinase inhibitors (TKIs), targeted therapy, Imatinib.

الملخص :

ابيضاض الدم النقوي المزمن هو سرطان الدم ونخاع العظام، وهو مرض يصيب الدم ينتج عنه إفراط في إنتاج خلايا الدم البيضاء بواسطة نخاع العظام، يكون بعضها غير ناضج. ابيضاض الدم النخاعي المزمن يرجع إلى ظهور شذوذ كروموزومي في الخلايا الجذعية للنخاع: كروموزوم فيلادلفيا ، ينتج هذا الشذوذ عن الانتقال المتبادل بين الكروموزومات 9 و 22 ، مما ينتج عنه جين اندماج -BCR ABL ، ثم بروتين غير طبيعي مع نشاط التيروسين كيناز. لقد أحدث اكتشاف مثبطات التيروسين كيناز (العلاج الموجه) ثورة في الإدارة العلاجية لابييضاض الدم النقوي المزمن - ، فقد أظهروا استجابة علاجية أفضل مرتبطة بزيادة متوسط العمر المتوقع للمرضى على الرغم من أنها لا تسمح بالقضاء التام على المرض. يعتمد عملنا على دراسات سابقة لنتائج العلاج بواسطة ايماتينيب لفهم أفضل لفعالية العلاج والقدرة على تحمله.

الكلمات المفتاحية: ابيضاض الدم النقوي المزمن، كروموزوم فيلادلفيا ، مثبطات التيروسين كيناز ، العلاج الموجه ، إيماتينيب.