



UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO

Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

Année Universitaire : 2022-2023

N°...../

MEMOIRE

DEVENIR DES 187 PREMIERS PATIENTS ATTEINTS DE LEUCEMIE
MYELOIDE CHRONIQUE TRAITES PAR IMATINIB AU SERVICE
D'HEMATOLOGIE-ONCOLOGIE MEDICALE DU CHU POINT G

Soutenu le 30/03/2024 devant le jury de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie à Bamako

Par :

Dr DIAKITE MAMA

Pour l'obtention du Diplôme D'Etudes Spécialisées en Hématologie Clinique

JURY

- **Président :** Pr Dapa Aly DIALLO
- **Co-Directeur :** Dr Boubacari Ali TOURE
- **Directrice :** Pr Kaya Assetou SOUKHO
- **Membres :** Dr Moussa BATHILY

DEDICACES

Je rends grâce :

Bissmi-Allahi Au nom Allah le tout miséricordieux et le très miséricordieux et son prophète paix et salut sur lui et sa famille pour m'avoir donné le courage et la persévérance pour accomplir ce travail.

Je dédie ce travail :

A mes très chers parents :

Pour leurs efforts et leurs sacrifices durant toute ma vie, leurs encouragements et soutiens pour persévérer jusqu'à l'aboutissement de ce travail. Qu'ils trouvent dans ce travail, l'expression de ma reconnaissance.

A frères et sœurs : Grâce à votre soutien familial, je ne me suis jamais sentie seule dans mon combat. Merci pour l'esprit de fraternité.

A mes oncles et tantes : Merci pour vos bénédictions, vos encouragements, vos soutiens pour la réussite de ce travail.

A mon époux : qui m'a aidé et supporté, il m'a encouragé et m'a soutenue jusqu'au dernier point, que Dieu le préserve.

A ma belle-famille : BERTHE : Merci pour le soutien moral et l'encouragement apportés. Merci pour votre esprit de partage et de générosité. Recevez-ici ma reconnaissance la plus sincère.

A tous mes amis : A vous tous, j'adresse mes remerciements en témoignage de mes sincères et fidèles amitiés. Je vous souhaite plus de succès.

A tous les collègues de DES et Hématologistes : sans exception, merci pour ces moments de partage, de rires, de travail, je vous souhaite une bonne carrière.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est guère celui du cœur.

REMERCIEMENTS

A mon Maître Professeur Dapa Aly DIALLO : nous avons eu l'honneur et la chance de travailler avec vous, dès nos premiers cours d'hématologie, votre particularité nous a séduite, dès lors a suscité en nous le désir d'être comptée parmi vos élèves. Nous vous remercions d'avoir enrichi nos connaissances et de nous avoir guidé durant tout le cursus.

Au Professeur KAYA Assetou SOUKHO : qui nous a prodigué des conseils pour réussir notre parcours et consolider notre formation, nous vous remercions pour vos encouragements et votre entière disponibilité, tout en espérant un jour avoir la chance de travailler à vos côtés.

Au Professeur Mounirou BABY : nous vous remercions d'avoir partagé avec nous votre passion pour l'enseignement. Nous avons grandement apprécié votre soutien, votre implication tout au long de la formation.

Au Professeur Aldiouma GUINDO : merci pour vos conseils et la qualité de l'encadrement dont nous avons bénéficié de vous.

Au Professeur KOURIBA : nous vous remercions d'avoir enrichi nos connaissances en immunohématologie, c'est avec un réel plaisir que nous avons assisté à tous vos cours.

A Dr Boubacari Ali TOURE : votre travail est stressant, et pourtant vous avez toujours été attentif et compréhensif. Nous tenions à vous remercier pour votre engagement à nos côtés, votre enseignement et votre soutien tout au long de la formation.

A Dr Moussa Bathily : merci pour votre soutien et votre expérience durant la formation.

A tout le corps professoral du D.E.S d'Hématologie clinique : merci pour l'orientation, l'aide et les conseils.

Aux Dr Abdramane KONE, Dr Hamidou Dioba DOUMBIA, Dr Fatoumata SIDIBE et FEU Dr Habib DIALLO : c'est un grand plaisir pour moi d'avoir appris à vos côtés, merci pour la collaboration et la confiance.

A tout le service d'Hémo-Oncologie du CHU-Point G, **service de Médecine Interne** du CHU-Point G, **CRLD, service Oncopédiatrie** du CHU Gabriel-Touré : merci pour la collaboration et le travail pour le bien-être des patients.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître du président du jury,

Professeur Dapa Aly DIALLO

- **Professeur honoraire d'Hématologie, Oncologie médicale, Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS), Université des sciences des Techniques des Technologies de Bamako (USTTB).**
- **Ancien chef de Service d'Hématologie-oncologie médicale du CHU du Point « G », Bamako, Mali.**
- **Promoteur et ancien Directeur Général du Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose (CRLD), Bamako, Mali.**
- **Chevalier du Mérite de la Santé au Mali**
- **Membre fondateur de l'Académie des Sciences du Mali et ancien Président du Collège des Sciences de la Santé.**
- **Doyen de la Faculté des sciences de la santé de l'Université Kankou Moussa.**

Cher Maître,

Homme de principe, éthique, modeste, pédagogue.

Nous sommes honorée que vous ayez accepté de juger ce travail malgré vos multiples occupations. Votre simplicité et votre disponibilité nous ont beaucoup impressionnée.

Nous vous prions de trouver ici cher maître l'expression de notre profond respect et nos sincères remerciements.

A notre Maître et Directrice de mémoire,

Professeur KAYA Assetou SOUKHO

- **Professeur titulaire en Médecine interne à la FMOS.**
- **Première femme agrégée en Médecine interne au Mali.**
- **Praticienne hospitalière dans le Service de médecine interne du CHU Point « G ».**
- **Chef de service de médecine interne au CHU Point « G ».**
- **Présidente de la Société de Médecine Interne du Mali (SOMIMA).**
- **Membre du bureau de la Société Africaine de Médecine interne (SAMI).**
- **Spécialiste en endoscopie digestive.**
- **Titulaire d'une attestation en épidémiologie appliquée.**
- **Diplômée de formation post-graduée en gastro-entérologie de l'Organisation Mondiale de Gastro-entérologie (OMGE) à Rabat (Maroc).**
- **Titulaire d'un certificat de formation de la prise en charge du diabète et complications, à Yaoundé (Cameroun).**
- **Coordinatrice du DES de Médecine Interne.**
- **Coordinatrice par intérim du DES d'Hématologie Clinique.**

Cher maître,

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant la direction de ce mémoire. Nous avons été énormément marquée par vos qualités scientifiques, pédagogiques et surtout humaines.

Veillez croire à l'expression de notre grande admiration et notre profond respect. Que le tout puissant vous garde sous sa protection.

A notre Maître et Co-Directeur de mémoire

Docteur Boubacari Ali TOURE

- **Médecin hématologiste.**
- **Assistant d'hématologie à la FMOS.**
- **Responsable de l'unité consultation et hospitalisation au CRLD.**
- **Membre de la SAFHEMA (Société Africaine Francophone d'Hématologie).**
- **Membre de la SOMAHO (Société Malienne d'Hématologie et Oncologie médical).**

Ce qui frappe de prime abord chez vous, c'est la simplicité avec laquelle vous accueillez les autres. Les échanges qui suivent permettent à toute personne qui vous rencontre de comprendre l'intérêt que vous accordez à la recherche. Vous nous avez montré, à travers ce travail, quel homme de science rigoureux vous êtes. Vous nous avez apporté des contributions qui ont énormément enrichi ce document.

Nous vous remercions pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre patience.

A notre Maître et membre du jury :

Dr Moussa BATHILY

- **Spécialiste en hématologie clinique.**
- **Praticien Hospitalier au CHU Point « G ».**
- **Responsable du programme GIPAP devenu MAX ACCESS SOLUTION au Mali.**
- **Chef du service d'hématologie clinique du CHU Point G.**

Cher maître, Nous avons découvert en vous un homme de grande droiture et plein d'humanisme. Votre simplicité, votre désir de transmettre le savoir, votre rigueur dans la démarche scientifique votre modestie et votre disponibilité font de vous un maître de référence. Vos qualités humaines et intellectuelles font de vous le maître que tout élève aimerait avoir. Nous vous prions de trouver ici cher maître le témoignage de notre profonde gratitude et nous espérons être à la hauteur de vos attentes. Que Dieu vous bénisse.

SIGLES ET ABREVIATIONS

ADN :	Acide désoxyribonucléique
ADP :	Adénopathie
AINS :	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AEG :	Altération de l'état général
AVC :	Accident vasculaire cérébral
BCR :	Breakpoint Cluster Region
ABL :	Abelson
BFU-E:	Burst Forming Unit Erythroid
BOM :	Biopsie ostéomédullaire
OMI :	Œdème des membres inférieurs
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
Cm :	Centimètre
AI. :	Collaborateurs
EPO :	Erythropoïétine
G :	Giga
GVH :	Graft versus Host Disease
GIPAP :	(Glivec International Patient Assistance Program)
GB :	Globule blanc
Hb :	Hémoglobine
HT :	Hématocrite
VGM :	Volume globulaire moyen
TCMH :	Teneur corpusculaire moyen en hémoglobine
PE :	Polynucléaire éosinophile
PN :	Polynucléaire neutrophile
PB:	Polynucléaire basophile
FISH:	Fluorescence-in situ hybridation
HOM :	Hémato-Oncologie Médicale
IFNα :	Interféron alpha

JAK 2:	Janus Kinase 2
KDa:	Kilo Dalton
Kg :	Kilogramme
LDH :	Lactate-déshydrogénase
LMC :	Leucémie myéloïde chronique
MV :	Maladie de Vaquez
NFS :	Numération Formule Sanguine
Phi :	Chromosome Philadelphie
RHC :	Rémission hématologique complète
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
UI:	Unité Internationale
USA:	United States of America
α :	Alpha
% :	Pourcentage
RCI :	République de la Côte d'Ivoire
CDD :	Circonstance de découverte

LISTES DES TABLEAUX

Tableau I : Répartition des patients de l'étude selon l'âge	35
Tableau II : Répartition des patients selon l'ethnie.....	36
Tableau III : Répartition des patients en fonction de la résidence	36
Tableau IV : Répartition des patients en fonction de la profession.....	37
Tableau V : Répartition selon le motif de consultation et / ou d'hospitalisation	37
Tableau VI : Répartition des malades en fonction des signes à l'admission	38
Tableau VII: Répartition selon la taille de la rate	38
Tableau VIII : Distribution des patients en fonction des données de l'hémogramme.....	39
Tableau IX : Répartition des patients en fonction du score pronostique de SOKAL	42
Tableau X: Répartition des patients en fonction de la réponse cytogénétique	45
Tableau XI : Répartition selon la toxicité hématologique	45
Tableau XII : Répartition des patients en fonction du type de toxicité non hématologique.....	46
Tableau XIII : Répartition des patients selon l'évolution de la maladie sous traitement	46
Tableau XIV : Répartition en fonction du devenir des patients	47

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation schématique de la translocation chromosomique t (9 ; 22) conduisant au transcrit BCR/ABL [10].....	18
Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe	35
Figure 3 : Répartition des patients selon la flèche hépatique	39
Figure 4 : Répartition des patients selon le médullogramme au diagnostic	40
Figure 5 : Répartition des patients selon l'examen de confirmation du diagnostic.....	40
Figure 6 : Répartition des patients selon la présence d'anomalie chromosomique au caryotype.....	41
Figure 7 : Répartition des patients en fonction de la phase de la maladie au diagnostic.....	41
Figure 8 : Répartition des patients en fonction du traitement de départ	42
Figure 9 : Répartition des patients selon la dose de Glivec donnée chez les adultes	43
Figure 10 : Répartition des patients selon la dose de Glivec donnée chez les patients de moins de 18 ans.	43
Figure 11 : Répartition des patients en fonction de la réponse clinique à 3 mois de traitement	44
Figure 12 : Répartition des patients en fonction de la réponse hématologique à 3 mois de traitement	44
Figure 13 : Répartition en fonction de la transformation aigue	47
Figure 14 : Survie globale des patients selon Kaplan Meyer.....	48
Figure 15 : Courbe de survie en fonction de la tranche d'âge.....	48
Figure 16 : Courbe de survie en fonction de la phase au diagnostic.....	49
Figure 17 : Courbe de survie en fonction de l'indice de SOKAL	49

Table des matières

DEDICACES	1
REMERCIEMENTS	2
HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY	3
SIGLES ET ABREVIATIONS	7
LISTES DES TABLEAUX.....	9
LISTE DES FIGURES	10
I. INTRODUCTION.....	13
II. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	16
II.1. Objectif général	16
II.2. Objectifs spécifiques.....	16
III. GENERALITES	18
IV. MATERIELS ET METHODE :	32
IV.1. Cadre et lieu d'étude.....	32
IV.2. Période d'étude.....	32
IV.3. Population d'étude.....	32
IV.4. Variables étudiées :	32
IV.5. Collecte et analyses des données :	32
IV.6. Considérations éthiques :	33
V. RESULTATS.....	35
V.1. Données sociodémographiques :	35
V.3. DONNEES BIOLOGIQUES	39
V.4. PRONOSTIC DE LA MALADIE	42
V.5. DONNEES THERAPEUTIQUES	42
V.6. LES TYPES DE REPONSES AU TRAITEMENT PAR IMATINIB MESYLATE	44
V.7. TOLERANCE AU TRAITEMENT :	45
V.8. EVOLUTION DE LA MALADIE	46
V.10. SURVIE	48
VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	51
VII. CONCLUSION :	57
VIII. RECOMMANDATIONS	58
IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	60
ANNEXES :	64

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne rare, classée dans le groupe des Néoplasmes Myéloprolifératifs Chroniques [1]. Sa conséquence est l'apparition au niveau de la moelle osseuse, d'une hyperplasie granuleuse consécutive à l'atteinte d'un progéniteur pluripotent. Dans 95 % des cas, elle est associée à une anomalie cytogénétique acquise spécifique le chromosome Philadelphie (Ph₁). Cette anomalie cytogénétique est une translocation réciproque entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 [t (9 ; 22)] dont la conséquence est la formation d'un gène hybride dit BCR-ABL (Breakpoint Cluster Region/Abelson). Ce gène va coder pour une protéine à activité tyrosine kinase de 210 kDa [2].

La LMC représente 2 à 5 % des leucémies chez l'enfant et 15% des leucémies de l'adulte [3]. L'histoire naturelle de la maladie est caractérisée par une évolution en trois phases :

- Une phase chronique, qui évolue très lentement et peut être stable pendant très longtemps. Cette phase chronique dure en moyenne 5 ans,
- Une phase accélérée où la maladie évolue plus rapidement. Elle dure habituellement de 6 à 12 mois,
- Une phase blastique, dans laquelle il y a 30% ou plus de blastes dans le sang et/ou dans la moelle osseuse. Elle dure de 3 à 6 mois.

Annuellement en France, c'est 600 nouveaux cas de LMC qui sont dénombrés contre 4000 à 5000 aux USA. En Afrique, les travaux rapportés classent la LMC parmi les hémopathies malignes les plus fréquentes [3].

Au Mali, l'étude sur la LMC réalisée en 1981 a révélé qu'elle était l'hémopathie maligne la plus fréquemment rencontrée à l'Hôpital National du Point G de Bamako [4]. Dans une autre étude menée en 1996 sur cette même pathologie, on pouvait retenir entre autres que l'incidence de la LMC était de 7 nouveaux cas par an dans les services d'Hématologie et d'Oncologie médicale (HOM) et de Médecine Interne du point G et représentait 0,35 % des hospitalisations [5].

Le seul traitement curatif reconnu de la LMC était l'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques, mais ce traitement n'est possible que pour un nombre restreint de patients. Depuis les années 1980, la grande majorité des patients recevait de l'interféron alfa source d'effets indésirables importants et d'une efficacité souvent modérée.

Le traitement de la leucémie myéloïde chronique a été radicalement modifié depuis l'introduction des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) en particulier l'imatinib mésylate dans l'arsenal thérapeutique de cette maladie.

Les résultats actualisés de l'étude International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS), après cinq ans ont confirmé la place de l'imatinib en première intention dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique en phase chronique, avec une survie globale proche de 90%. Les réponses s'améliorent au cours du temps avec des taux de réponses cytogénétiques complètes et moléculaires majeures atteignant respectivement 87% et 70% à cinq ans [6].

Alors qu'il y a 20 ans, elle était presque toujours mortelle en l'absence l'allogreffe de moelle, la mise au point de l'imatinib, ciblant précisément l'anomalie moléculaire à l'origine de la maladie, a permis d'améliorer la survie des patients.

Au Mali face à la non-disponibilité de l'imatinib et le coût très élevé dans les officines, le GIPAP (Glivec® International Patient Assistance Program) devenu MAS (Max Access Solutions) avec l'appui des laboratoires Novartis a mis à disposition gratuitement cette molécule aux patients des pays à faible revenu dont le Mali fait partie. Une première étude d'évaluation a été faite trois ans après le début du programme et portait sur 16 patients en 2011 [7] et une seconde en 2023 [8]. Il nous a donc paru nécessaire de faire le point sur le devenir des patients atteints de LMC sous ce traitement après plus de 16 ans avec comme objectifs :

OBJECTIFS

II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

II.1. Objectif général

- Evaluer le devenir des premiers patients atteints de LMC traités par imatinib au Mali.

II.2. Objectifs spécifiques

1. Décrire les caractéristiques socio-démographiques, cliniques et biologiques des patients atteints de LMC traités par imatinib
2. Evaluer la réponse au traitement des patients sous imatinib
3. Décrire les effets secondaires observés liés au traitement par l'Imatinib mésylate
4. Evaluer la survie des patients traités par imatinib mésylate

GENERALITES

III. GENERALITES

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne rare, classée dans le groupe des Néoplasmes Myéloprolifératifs Chroniques [1].

Sa conséquence est l'apparition au niveau de la moelle osseuse, d'une hyperplasie granuleuse consécutive à l'atteinte d'un progéniteur pluripotent. Dans 95 % des cas, elle est associée à une anomalie cytogénétique acquise spécifique : le chromosome Philadelphie (Ph₁).

Cette anomalie cytogénétique est une translocation réciproque entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 [t (9 ; 22)] dont la conséquence est la formation d'un gène hybride dit BCR-ABL (Breakpoint Cluster Region/Abelson). Ce gène va coder pour une protéine à activité tyrosine kinase de 210 kDa [2].

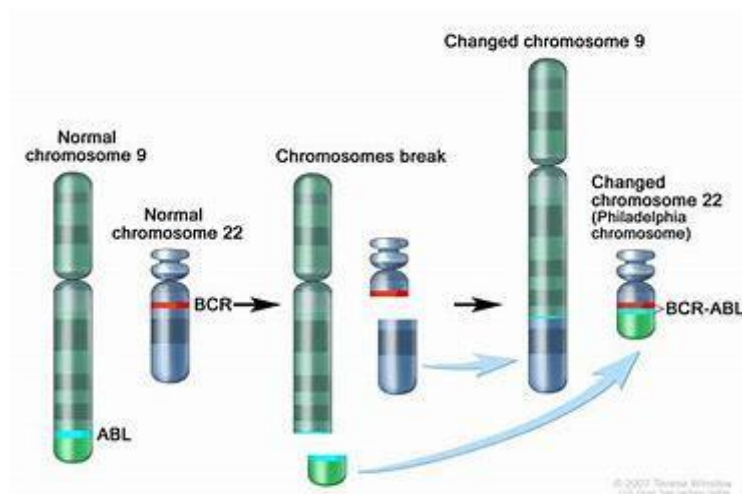


Figure 1 : Représentation schématique de la translocation chromosomique t (9 ; 22) conduisant au transcrit BCR/ABL [10].

III.1. Facteurs de risque de la LMC :

Plusieurs facteurs de risque ont pu être mis en évidence, notamment l'exposition aux produits toxiques de l'environnement (benzène, herbicides contenant des acides phénoxy-acétiques, pesticides), des infections virales telles que les infections à EBV, HTLV-1, virus de l'hépatite B ou C, VIH. Enfin les déficits de l'immunité faisant suite à une greffe d'organe, les déficits congénitaux, les maladies auto-immunes.

III.2. Présentations cliniques de la LMC au diagnostic :

Le diagnostic positif de la LMC repose sur quatre examens essentiels :

L'hémogramme, le myélogramme, la cytogénétique et la biologie moléculaire.

III.2.1. HEMMOGRAMME :

▪ Numération globulaire :

→ Globules blancs

Elle a une importance capitale. Elle montre une hyperleucocytose très forte avec en moyenne 100.000 à 300.000 /mm³.

Les formes avec moins de 100.000 /mm³ sont ceux du début.

▪ Formule sanguine :

→ Globules blancs :

Les polynucléaires neutrophiles sont diminués en valeur relative (30 à 40%) du fait de la myélémie, alors qu'ils sont très augmentés en valeur absolue.

La constatation d'une hyperéosinophilie et /ou d'une hyper-basophilie est assez caractéristique de la LMC. Leur importance semble avoir une valeur pronostique car elle permet de constater le passage en phase de transformation aigue. Cette forte hyperleucocytose est associée à une myélémie correspondant au passage dans le sang d'éléments granuleux immatures. C'est une myélémie importante et polymorphe (parce qu'il n'y a pas d'arrêt de maturation des éléments granuleux) dont la formule est la suivante :

- Myéloblastes : 5 à 10 %
- Promyélocytes : 5 à 10%
- Myélocytes : 10 à 25%
- Métamyélocytes 10 à 30 %
- Polynucléaires neutrophiles : 30 à 40 %

→ Globules rouges

Une dystrophie érythrocytaire (anisocytose, polychromatophile, ponctuations basophiles) sans anomalies morphologiques est possible ; ainsi qu'une érythroblastose, mais rare [8].

→ Plaquettes

Les plaquettes sont de grande taille. Ce sont des macro-thrombocytes.

III.2.2. MYELOGRAMME :

Il affirme l'existence d'une hyperplasie granuleuse considérable (80 à 90%) sans hiatus ni blocage de maturation, avec prédominance d'éléments matures : myélocytes et métamyélocytes. Par le décompte des éléments blastiques indifférenciés (myéloblastes et promyélocytes qui représentent moins de 10%), le myélogramme peut revêtir un intérêt pronostic. Les mégacaryocytes sont nombreux, tandis que les érythroblastes sont relativement diminués (moins de 5 à 10 %).

III.2.3. ANALYSE CYTOGENETIQUE

La réalisation du caryotype humain permet d'affirmer le diagnostic de la LMC par la mise en évidence d'une anomalie chromosomique caractéristique appelée chromosome Philadelphie ou Phi. Le caryotype est effectué par la technique des bandes, sans stimulation, sur les cellules médullaires. Il peut être effectué sur culture de cellules sanguines à condition qu'il y ait une myélémie. Il montre chez 95% des patients, l'existence d'un chromosome Philadelphie.

La recherche de cette délétion chromosomique est surtout importante dans les formes inhabituelles de la LMC ou de syndromes myéloprolifératifs aux fins de classification, celles comportant un Phi étant toujours des LMC. D'autre part l'évolution de ce chromosome Phi est un bon élément de surveillance de l'efficacité du traitement.

III.2.4. DIAGNOSTIC MOLECULAIRE

III.2.4.1. FISH (Hybridation in situ en fluorescence)

La FISH est un test cytogénétique plus sensible et plus précis réalisé à partir d'un échantillon de sang ou de moelle osseuse ; il permet de déceler si les deux gènes sont à leur position normale ou fusionnés sur le chromosome anormal, détecte le gène de fusion BCR/ ABL sur le chromosome Phi, avec des sondes fluorescentes spécifiques des gènes ABL (situé en 9q34) et BCR (22q11). La FISH complète souvent un test hématologique pour vérifier si vous atteignez vos objectifs de

traitement et si la maladie est stable et ne progresse pas. Il est réalisé avec des substances chimiques pour marquer des parties du chromosome Phi, notamment les gènes BCR et ABL. Il peut être utilisé pour le diagnostic et la surveillance de la maladie [12].

III.2.4.2. La réaction en chaîne de la polymérase (PCR)

Elle peut être utilisée lorsque le résultat de la FISH ne sont pas concluants. Il permet de détecter une cellule LMC anormale parmi un million de cellules normales. L'examen PCR est principalement utilisé pour déceler de très petites quantités de LMC après le traitement. L'examen PCR quantitatif, ou Q-PCR, mesure le nombre exact de BCR-ABL dans le sang.

IV.2.5. AUTRES EXAMENS BIOLOGIQUES

Ces examens mettent en évidence des signes biologiques communs aux syndromes myéloprolifératifs :

→ l'uricémie et de l'uricurie

L'uricémie et l'uricurie sont augmentées en raison de la lyse spontanée des cellules granuleuses. Cette anomalie métabolique peut être responsable de crise de goutte, de lithiase rénale, et d'une néphropathie goutteuse qui doivent être recherchées de façon systématique dans toute LMC diagnostiquée.

→ l'histaminémie

Son élévation est en rapport avec l'augmentation des polynucléaires basophiles.

→ Les lactodéshydrogénases (LDH)

Leur élévation accompagne surtout les formes très hyper-leucocytaires.

III.3. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

III.3.1. Les réactions leucémoïdes : Il s'agit d'hyperleucocytoses avec myélémie pouvant simuler une LMC. Ce symptôme est observé dans certaines infections bactériennes graves, au cours de la tuberculose des organes hématopoïétiques, au moment de la régénération médullaire après une phase d'aplasie et parfois au cours des grandes hémolyses ou hémorragies.

III.3.2. Autres syndromes myéloprolifératifs

- a. La polyglobulie primitive ou maladie de Vaquez (MV)
- b. La thrombocytémie essentielle (TE)
- c. Myélofibrose primitive (anciennement appelé Splénomégalie myéloïde)
- d. Leucémie myélo-monocytaire chronique
- e. Leucémies aiguës primitives

III.4. COMPLICATIONS ET PRONOSTIC :

III.4.1. Les complications métaboliques

➤ L'hyperuricémie

Elle est liée au catabolisme des acides nucléiques des noyaux des cellules granuleuses qui se lysent spontanément.

♣ Sur le plan clinique, elle se manifeste par :

Une crise de goutte qui peut être révélatrice de la maladie

Une lithiase rénale et une néphropathie goutteuse

♣ Sur le plan biologique, elle se traduit par un taux d'acide urique supérieur à 70 mg/l.

♣ Sur le plan thérapeutique

Amaigrissement en cas d'obésité, régime (diminution des boissons alcoolisées), suivi de la prise en charge des comorbidités et des facteurs de risque : hyperlipidémie, hypertension artérielle, hyperglycémie, tabagisme et obésité.

Pour la stratégie de prise en charge par les médicaments, la colchicine per os ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont les médicaments de première ligne du traitement systémique.

En l'absence de contre-indication, les AINS sont commodes.

En cas de crise aiguë, une ponction articulaire et une injection de corticoïdes de longue durée sont efficaces et bien tolérées.

Chez les patients ayant des crises récidivantes, des arthropathies, des tophus ou des signes radiologiques de goutte, un traitement hypo-uricémiant est indiqué.

Le but thérapeutique est d'abaisser l'uricémie pour promouvoir la dissolution des cristaux et prévenir la formation de nouveaux cristaux, en maintenant l'uricémie au-dessous de 360 µ/ml ou 60mg/ml.

➤ **Le syndrome de lyse tumorale**

Le syndrome de lyse tumorale regroupe tous les désordres métaboliques secondaires à la lyse cellulaire brutale sous l'effet de la chimiothérapie. Le catabolisme accru des acides nucléiques aboutit à une hyperuricémie avec hyperkaliémie.

✓ Le diagnostic repose sur :

La survenue brutale d'une anurie ou d'une oligo-anurie dans les heures qui suivent le début de la chimiothérapie chez un malade présentant des facteurs de risque de syndrome de lyse, leucocytose $>100.000 /\text{mm}^3$.

La survenue d'une insuffisance rénale aiguë au décours de l'introduction d'une chimiothérapie, impose des investigations immédiates : examen clinique, numération globulaire, échographie rénale.

Il peut s'accompagner de troubles neurologiques et s'observe aussi en phase d'accélération.

✓ Son traitement comprend un volet préventif et curatif :

Sur le plan préventif, il s'agit de conduire une bonne réanimation hydro électrolytique,

Sur le plan curatif c'est surtout l'épuration extra-rénale.

➤ **L'hypercalcémie :**

Son diagnostic repose sur le dosage de la calcémie devant des signes évocateurs tels que l'anorexie, les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales, les polyuries, la somnolence et la confusion mentale.

Le traitement est débuté en urgence lorsque la calcémie dépasse 3 millimoles/litre. Le traitement est symptomatique et vise à augmenter l'élimination rénale du calcium par apport d'eau et de sodium et l'administration du furosémide à fortes doses après correction de la déshydratation.

➤ **L'hypoglycémie :**

Elle est liée à une dérégulation du métabolisme glucidique au sein des cellules cancéreuses, entraînant la dégradation du glucose en lactose.

III.4.2. Les complications hématologiques :

III.4.2.1. Les thromboses :

Elles seraient liées à la thrombocytose et /ou à la thrombopathie.

L'hyperleucocytose est aussi responsable d'une hyperviscosité favorisant les thromboses.

Elles réalisent divers tableaux qu'il faut savoir rechercher cliniquement et confirmer par des examens paracliniques tels que : Echo-doppler, Scanner

On peut avoir :

- Thrombophlébite
- Syndrome de BUDD-CHIARI
- Priapisme

En cas de thrombose constituée l'héparinothérapie reste le traitement indiqué.

III.4.2.2. Les hémorragies :

Elles seraient liées à :

- Thrombopathie par trouble de la répartition des glycoprotéines plaquettaires et de la sécrétion du thromboxane A2.
- Troubles de l'hémostase primaire avec un déficit acquis en facteur Willebrand
- Troubles de la coagulation du fait de la présence d'un inhibiteur de la coagulation dirigé contre un facteur coagulant.

III.5. Les complications rhéologiques :

III.5.1. La leucostase

Elle s'observe dans les formes très hyper-leucocytaire de la LMC en phase myélocytaire chronique. Elle peut s'observer aussi au moment de la transformation dans les grandes hyperleucocytoses blastiques.

III.5.2. Les infarctus et les ruptures de rate

III.6. Facteurs pronostiques

Grace aux thérapeutiques nouvelles, le pronostic de la LMC est devenu un sujet d'actualité.

En effet l'évolution était, il y a quelques années, mortelle en 3 à 4 ans du fait de la survenue quasi inéluctable de la transformation aiguë terminale.

La précision de variables pronostiques au moment du diagnostic devient nécessaire pour mieux codifier les indications thérapeutiques. [13]

III.6.1. La classification de SOKAL

<< L'international CGL Prognosis Study Group >> a démontré que l'âge, la taille de la rate, le taux des plaquettes et le pourcentage des blastes sanguins influençaient largement le pronostic. Ces paramètres ont été inclus dans une équation, donnant pour chaque malade, un indice de risque relatif $[\lambda_i(t)/\lambda_0(t)]$ qu'on peut encore appeler indice ou score pronostic de gravité : **[14]**

- **Indice** = $\exp \{0,0116 (\text{âge} - 43,4) + 0,0345 (\text{rate} - 7,51) + 0,188 [(\text{plaquettes}/700) \times 2 - 0,563] + 0,0887 (\text{blastés} - 2,1)\}$
- **Age** : en années
- **Rate** : en cm sous le rebord costal
- **Plaquettes** : $N \cdot 10^3$
- Ce score a permis de répartir ces malades en **3 groupes** :
 - **Les catégories de risque sont :**
 - Risque faible si score < 0,8
 - Risque intermédiaire si score de 0,8 à 1,2
 - Risque élevé si score > 1,2
 - Un score défavorable, chez un patient ne présentant pas de comorbidité, pourra conduire à envisager d'emblée un traitement par ITK dit de 2^{ème} génération. **[14]**.

III.6.2. Classification de KANTARJIAN [15]

- **Les facteurs de mauvais pronostic** sont pour Kantarjian et al. :
 - Age ≥ 60 ans,
 - La rate débordant de 10 cm ou plus le rebord costal,
 - Les basophiles $\geq 7\%$ dans le sang ou $\geq 3\%$ dans la moelle osseuse,
 - Les plaquettes $\geq 700000/\text{mm}^3$.
- **Les signes de la phase accélérée** :
 - Basophiles $\geq 20\%$ dans le sang,
 - Plaquettes $< 100000 / \text{mm}^3$,
 - Blastés $\geq 15\%$ dans le sang,
 - Blastés + promyélocytes $> 30\%$ dans le sang,
 - Evolution cytogénétique clonale.
- **En fonction de ces critères, la répartition s'est faite en 4 groupes de risque** :
 - Groupe1 (faible risque) : 0 ou 1
 - Groupe2 (risque intermédiaire) : 2

- Groupe 3 (risque élevé) : au moins 3
- Groupe 4 (très haut risque) début de la phase accélérée : au moins un caractère d'accélération

III.7. La classification de TURA [16]

- Splénomégalie dépassant de 15 cm le rebord costal
- Hépatomégalie dépassant de 6 cm le rebord costal
- Plaquettes $< 150.10^3$ par L ou $> 500.10^3/L$
- Globules blancs $> 100.10^3 /L$
- Pourcentage de blastes dans le sang périphérique $> 1\%$
- Pourcentage des promyélocytes et des myélocytes dans le sang périphérique $> 20\%$

➤ Les malades sont classés en trois groupes :

- Bon pronostic : absence ou présence d'un seul des critères
- Pronostic intermédiaire : Présence de deux ou trois critères
- Mauvais pronostic : Présence de 4 à 6 critères

➤ Valeurs des anomalies cytogénétiques et moléculaires pour le pronostic :

Au moment du diagnostic la perte du chromosome Y, ne semble pas être un facteur de mauvais pronostic.

Les autres anomalies additionnelles telles un double Phi, une trisomie du 8, un iso 17 q peuvent apparaître comme facteurs de mauvais pronostic [17].

➤ Pendant le traitement :

La réponse au traitement est aussi un facteur pronostique important.

En effet l'obtention d'une RHC lors de la première évaluation est un facteur de bon pronostic.

Le type de protocole utilisé est également un facteur de bon pronostic, notamment par

l'Interféron alpha et de moins bon pronostic s'il s'agit du Busulfan [18].

III.8. TRAITEMENT :

III.8.1. Buts :

Le but est d'obtenir une rémission hématologique et moléculaire durable si possible d'éradiquer le clone d'oncogène (Ph1) gage de la guérison.

III.8.2. Moyens thérapeutiques :

III.8.2.1. La chimiothérapie conventionnelle :

- Plusieurs médicaments ont été utilisés :

1. LE BUSULFAN :

Agent alkylant, il est disponible en forme orale (Myleran [™]) et injectable (Busulfex [™]), il était utilisé avant 1970, et a été rapidement délaissé à cause de ses effets secondaires que sont l'aplasie médullaire, la fibrose pulmonaire, la stérilité et la cataracte.

Ces mono-chimiothérapies ne prolongent pas la survie car, pour la plupart, elles n'ont pas d'action sur les cellules Phi par voie sous cutanée à petite dose a une action anti-leucémique indiscutable (effet cytogénétique) mais son rôle mérite d'être précisé.

2. L'HYDROXYUREE (HYDREA [™]) :

C'est un inhibiteur de la ribonucléotide réductase, disponible en gélules de 500 mg. Il est utilisé à la dose initiale de 30 à 40 mg/kg pendant 15 à 21 jours. Il entraîne une dépression médullaire rapide avec une rémission clinique et hématologique (pas cytogénétique), suivi d'une remontée rapide de la leucocytose. Ceci implique une surveillance rapprochée par un hémogramme. Les effets secondaires sont des cytopénies, une macrocytose, une dermatose maculo-squameuse, une mélanonychie, une atrophie à l'origine des ulcères et une photosensibilisation. Prescrit au cours de la LMC associée à une hyperleucocytose majeure et/ou une thrombocytose au-delà de 1000 G/L.

3. LA CYTARABINE (ARACYTINE [™]) :

Antimétabolite pyrimidique, elle est disponible sous forme injectable. Elle est contre indiquée chez la femme enceinte ou allaitante. Elle est utilisée à la dose de 120 mg/m²/semaine. Les effets secondaires sont la fièvre, une angine, une leucopénie voire une agranulocytose, une thrombopénie, des signes digestifs tels que les nausées et les vomissements, des douleurs, des œdèmes, une alopecie [5, 21].

III.8.2.2. IMMUNOTHERAPIE :

1. L'INTERFERON ALPHA (INTRONA™, ROFERON-A™) :

Disponible en flacon de 3- 4 - 5- 9- 18 millions d'Unités, il est prescrit à la dose de 5.10^6 UI/m² /j par voie sous cutanée. L'Interféron-alpha péglé, est une forme retard administrée une fois par semaine. La dose est adaptée à la tolérance et à l'efficacité. Il est responsable de syndrome pseudo grippal, d'aplasie médullaire, d'élévation des transaminases, de troubles amnésiques, d'insuffisance rénale...

Il entraîne une rémission hématologique qui est de 60 à 80%, si la prise en charge se fait à la phase chronique précocement, 50 à 60% en phase d'accélération et 20 à 40% lors de la transformation aigue.

III.8.2.3. TRAITEMENT PAR ITK (thérapeutique ciblée) :

1. ITK DE PREMIERE GENERATION (IMATINIB) :

L'imatinib ou Glivec® (CGP 57148 puis STI571) a été une révolution dans la thérapeutique de la LMC. Il est donné en première intention aux patients adultes en phase chronique de la maladie. L'imatinib est un dérivé du 2-phenylamine-pyrimidine et inhibe l'activité kinase de BCR/ABL en entrant en compétition avec l'ATP sur le site de liaison de l'ATP du domaine catalytique de l'oncogène [19].

- **Mécanisme d'action :**

L'imatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase sélectif pour le gène BCR-ABL. Il agit en stabilisant la forme inactive de la tyrosine kinase, cela inhibe l'autophosphorylation de l'enzyme, qui interfère avec son activation et bloque le signal de transduction.

- **Indication thérapeutique dans la LMC :**

Le GLIVEC est indiqué dans le traitement des patients atteints de la leucémie myéloïde chronique à chromosome Phi nouvellement diagnostiqué, lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention.

Le GLIVEC est également indiqué dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique à chromosome Phi en phase chronique après échec à l'interféron.

- **Présentation :**

GLIVEC 100mg, comprimés dosés à 100mg d'IMATINIB (sous forme de mesylate) : boîte de 60, comprimés sous plaquettes thermoformées.

GLIVEC 400mg, comprimés dosés à 400mg d'IMATINIB (sous forme de mesylate) : boîte de 30, comprimés sous plaquettes thermoformées.

- **Posologie :**

Le traitement doit être instauré par un médecin ayant l'expérience du traitement de la leucémie myéloïde chronique.

- **Phase chronique** : la posologie recommandée est de 400mg /j.
- **Phase accélérée et blastique** : la posologie recommandée est de 600-800mg/ j.

- **Mode d'administration :**

La dose prescrite est administrée par voie orale avec un grand verre d'eau, au cours d'un repas pour réduire le risque d'irritation gastro-intestinal.

- **Durée du traitement :**

Le traitement est poursuivi pendant toute la vie. Un ajustement de la posologie est possible en cas d'effets indésirables.

- **Contre-indication :**

Hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients.

III.8.2.4. Les nouveaux génériques de la tyrosine kinase [15] :

- ✓ **2^{ème} génération**

- Dasatinib (SPRYCEL)
- Nilotinib (TASIGNA)
- Bosutinib (Bosulif)

- ✓ **3^{ème} génération :**

- Ponatinib (Iclusig)

IV.8.2.5. La greffe de moelle osseuse :

La greffe de moelle Allogénique : C'est lors de la transformation blastique que la greffe de la moelle allogénique a été proposée. La survie était extrêmement médiocre sauf chez une minorité de patients qui ont survécu suffisamment longtemps pour être considérés comme guéris.

La greffe de moelle autologue : avec une moelle prélevée en phase chronique, elle fait l'objet de quelques essais prospectifs mais se heurte à la persistance du chromosome Phi dans le greffon [18].

III.8.2.6. Conduite thérapeutique [20] :

Les scores pronostiques permettent de faire une prédiction statistique quant à l'évolution de la maladie dès le diagnostic en se basant sur des critères biologiques et cliniques.

Les 2 scores les plus utilisés sont **Sokal et Kantarjian**.

La réponse au traitement est mesurée en dehors de la réponse hématologique, (disparition des anomalies cliniques et biologiques) par une réponse cytogénétique médullaire qui peut être :

- **Complète (0% des cellules Phi).**
- **Partielle (1- 35% de cellules Phi+)**
- **Mineure (35-65% des cellules Phi+).**
- **Absente (100% des cellules Phi+)**
 - Le traitement par Imatinib est mis en route après un bilan initial qui comprend obligatoirement un **myélogramme** avec **analyse caryotypique** permettant la détection et la quantification des mitoses Phi+ complétées par l'analyse en **PCR** quantitative du transcrite BCR/ABL.
 - La réponse est suivie par des examens cliniques, hématologiques avec pratique d'un myélogramme, d'une étude cytogénétique et d'une analyse moléculaire à 3-6 et 12 mois lors de la première année, puis tous les 6 mois par la suite si une réponse favorable est obtenue.
 - **Facteur de mauvais pronostic** : retard à l'obtention de la rémission hématologique, cytogénétique faisant craindre une résistance.

Cette étude évalue le devenir des 187 premiers patients ayant bénéficié du traitement depuis le début du programme GIPAP de 2005-2020. Il nous a donc paru nécessaire de faire le point de ce traitement après plus de 16 ans.

MATERIELS

ET

METHODE

IV. MATERIELS ET METHODE :

IV.1. Cadre et lieu d'étude

Notre étude s'est déroulée dans le service d'hématologie-oncologie médicale du CHU du Point G.

IV.2. Période d'étude

Il est agi d'une étude descriptive longitudinale avec recueil rétrospectif des données sur une période du 01 janvier 2005 au 31 décembre 2020 soit 16 ans.

IV.3. Population d'étude

Les Patients traités par GLIVEC® avec diagnostic de LMC.

IV.3.1. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans notre étude les patients chez qui le diagnostic de LMC a été confirmé par biologie moléculaire ou par cytogénétique, qui sont inscrits dans le programme GIPAP, régulier et suivi avec un dossier médical complet.

IV.3.2. Critères de non-inclusion :

N'ont pas été inclus les Patients en phase de transformation aiguë ou acutisation.

Les Patients sous GLIVEC avec dossier incomplet ou non disponible.

IV.4. Variables étudiées :

Les paramètres sur lesquels notre étude a porté étaient :

- Les données sociodémographiques : âge, sexe, ethnie, occupation, résidence habituelle
- Les données cliniques : le motif de consultation ou d'hospitalisation, les données de l'examen physique
- Les données paracliniques : la NFS, le myélogramme, le caryotype, la biologie moléculaire, classification pronostique
- Les données thérapeutiques : dose initiale, modification de la dose, type de réponse, effets secondaires des patients, vivant en cours de traitement, perdu de vue, décédé, évolution en phase aiguë.

IV.5. Collecte et analyses des données :

Les données ont été collectées pour chaque patient sur une fiche d'enquête individuelle et enregistré sur logiciel informatique pour analyse et interprétation.

La saisie a été faite par le logiciel du Pack office 2016

L'analyse a été faite avec SPSS 22.0

Les tableaux et les figures ont été réalisés à l'aide de Microsoft Office Excel 2016.

IV.6. Considérations éthiques :

Notre étude a démarré avec approbation du protocole de thèse

La coordinatrice de DES de Médecine Interne

Le chef de Service Hématologie-Oncologie Médicale

Au cours de cette étude, l'identité de chaque patient inscrit sur le dossier était confidentielle

Chaque dossier a été identifié par un numéro anonyme.

IV.7. Taille de l'échantillon :

L'échantionnage a été systématique et a porté sur les 187 premiers patients qui ont bénéficié du traitement.

RESULTATS

V. RESULTATS

Nous avons retenu 187/204 dossiers conformément aux critères définis dans la méthodologie dans le Service d'Hématologie et d'Oncologie médicale du CHU Point G de janvier 2005 à décembre 2020 soit une période de 16 ans.

V.1. Données sociodémographiques :

V.1.1. AGE

Tableau I : Répartition des patients de l'étude selon l'âge

Tranche d'âge (années)	Effectif (n)	Pourcentage
< 15	6	3,2
16 à 30	57	30,5
31 à 45	71	38,0
46 à 60	37	19,8
61 à 75	13	7,0
≥ 76	3	1,5
Total	187	100

Dans notre étude, la moyenne d'âge était de $38 \pm 14,12$ ans avec des extrêmes de 12 et 81 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 31-45 ans avec 37,97%.

V.1.2. SEXE :

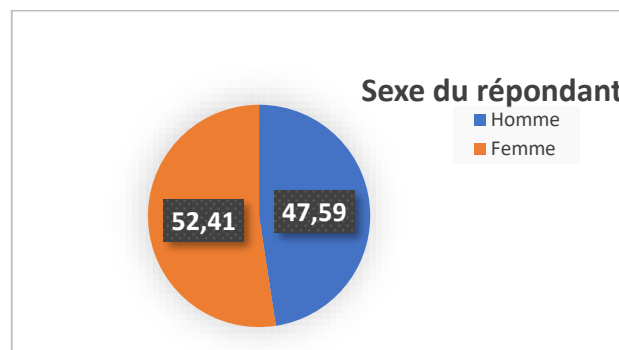


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

Nous avons noté une prédominance féminine (52,41 %) avec un sex-ratio de 0,90.

V.1.3. ETHNIE

Tableau II : Répartition des patients selon l'ethnie

Ethnie	Effectif	Pourcentage
Bambara	41	21,93
Soninké	40	21,39
Peulh	33	17,65
Malinké	29	15,51
Autres	16	8,56
Minianka	11	5,88
Sonrhäï	8	4,28
Senoufo	5	2,67
Dogon	4	2,14
Total	187	100,0

L'ethnie **Bambara** était la plus représentée avec 21,93% de l'effectif total, suivie des **Soninkés** à 21,39%.

V.1.4. RESIDENCE

Tableau III : Répartition des patients en fonction de la résidence

Résidence	Effectif	Pourcentage
Bamako	112	59,89
Kayes	30	16,04
Sikasso	12	6,42
Ségou	11	5,88
Koulikoro	7	3,74
RCI	7	3,74
Guinée	4	2,14
Tombouctou	2	1,07
Gao	1	0,53
Mopti	5	0,53
Total	187	100,0

La majorité de nos patients résidait à Bamako soit 59,89%. Nous avons retrouvé 5 patients provenant hors du Mali : 4 de la Guinée Conakry et 1 de la Côte d'ivoire.

V.1.5. PROFESSION

Tableau IV : Répartition des patients en fonction de la profession

Profession	Effectif	Pourcentage
Ménagère	68	36,36
Fonctionnaire	28	14,97
Commerce	27	14,44
Ecole	21	11,23
Agriculteur	16	8,56
Ouvrier	13	6,95
Libérale	8	4,28
Autres	4	2,14
Eleveur	1	0,53
Retraité	1	0,53
Total	187	99,99

Parmi les professions connues, il y'avait une prédominance des **ménagères** avec une fréquence 36,3% suivies des **fonctionnaires** 14.97 %.

V.2. Données cliniques :

V.2.1. MOTIF DE CONSULTATION ET / OU D'HOSPITALISATION :

Tableau V : Répartition selon le motif de consultation et / ou d'hospitalisation

Motif de consultation et/ou d'hospitalisation	Effectif	Pourcentage
Leucocytose	86	46,0
Splénomégalie	54	28,9
LMC	13	7,0
Anémie	13	7,0
Amaigrissement	7	3,7
Hépatosplénomégalie	6	3,2
ADP	2	1,1
Asthénie	2	1,1
Lymphome	2	1,1
Hypoacousie	2	1,1
Total	187	100,02

Nous avons noté dans notre série, que la leucocytose a été le motif de consultation le plus fréquent avec 46% suivi de la splénomégalie avec 28,9%.

VI.2.2. SIGNES CLINIQUES A L'ADMISSION

Tableau VI : Répartition des malades en fonction des signes à l'admission

Signes physiques	Effectif	Pourcentage
Splénomégalie	170	90,91
Pâleur	50	26,74
Hépatomégalie	38	20,32
Adénopathie	34	18,18
OMI	16	8,56
Nodule Cutanée	8	4,28
Syndrome Hémorragique	8	4,28
Ictère	4	2,14

Le signe clinique le plus fréquent était la splénomégalie qui est retrouvée chez 90,9% des patients de notre observation.

VI.2.3. TAILLE DE LA RATE

Tableau VII: Répartition selon la taille de la rate

Taille de la Splénomégalie en cm	Effectif (n)	Pourcentage
Absence de splénomégalie	17	9,1
≤ à 10	28	15,0
11 à 20	107	57,2
21 à 30	34	18,2
> à 30	1	0,5
Total	187	100 %

La majorité des patients avait une taille de rate comprise entre 11 et 20 cm soit 57,2%.

V.2.4. HEPATOMEGALIE

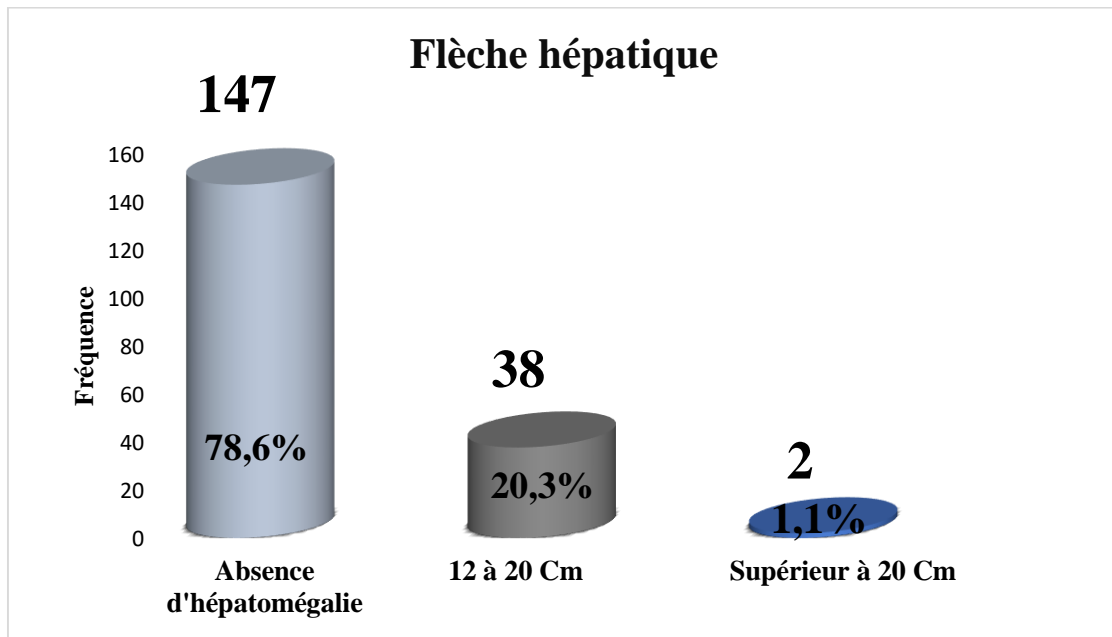


Figure 3 : Répartition des patients selon la flèche hépatique

A l'admission l'hépatomégalie était retrouvée chez 40 de nos patients soit 21,4%. La majorité avait une flèche hépatique comprise entre 12 et 20 cm soit 20,3% de nos patients.

V.3. DONNEES BIOLOGIQUES

V.3.1. HEMOGRAMME

Tableau VIII : Distribution des patients en fonction des données de l'hémogramme

Hémogramme	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
Hémoglobine en g/dl	9,61	2	4	15,10
Leucocytes en G/L	256,43	200,23	5,70	960
PNN en G/L	147,18	114,02	1500	571,57
Plaquettes en G/L	498,46	332,22	0,47	1726
Myélémie en %	21,03	19,36	0	79

Nous notons que le taux moyen d'hémoglobine était de $9,61 \pm 2$ g/dl avec des extrêmes de 4 et 15,10 g/dl.

Le nombre moyen de **leucocytes** était de $256,43 \pm 200,23$ giga par litre (G/L) avec des extrêmes de 5,70 et 960 G/L.

Le nombre moyen de **plaquettes** était de $498,46 \pm 332,22$ G/L avec des extrêmes de 0,47 et 1726 G/L. La **myélémie** moyenne était de $21,03 \pm 19,36$ % avec des extrêmes de 0 et 79%.

V.3.2. MEDULLOGRAMME

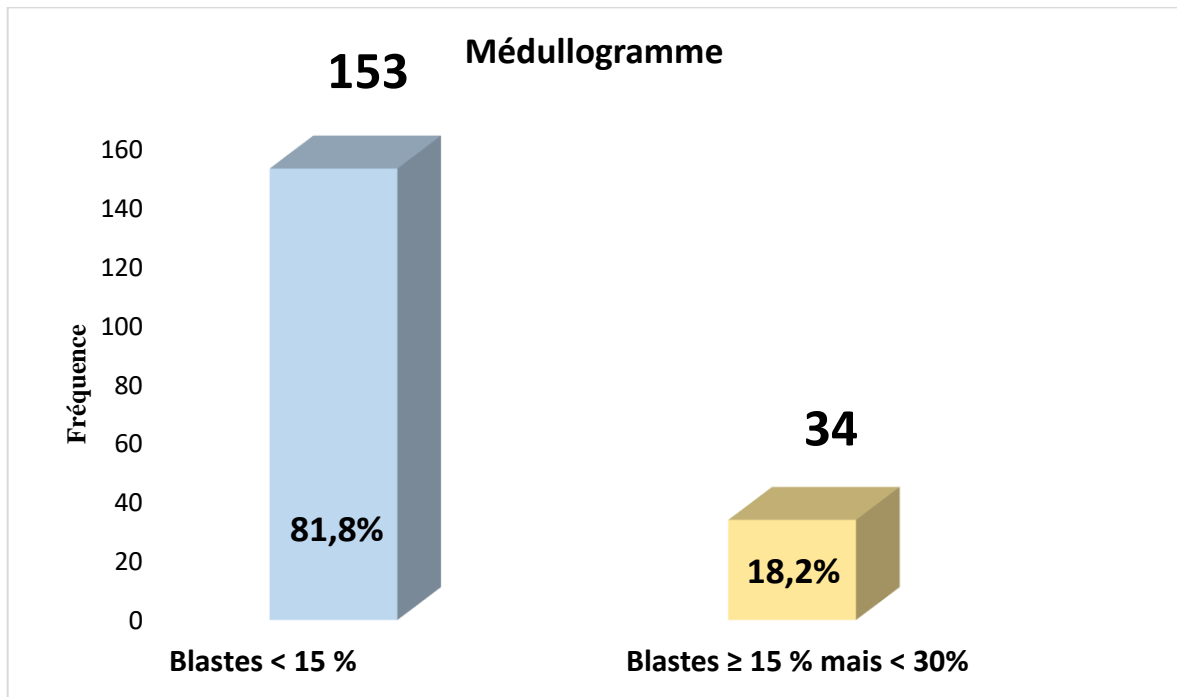


Figure 4 : Répartition des patients selon le médullogramme au diagnostic

Dans notre série 81,82% des patients avaient au diagnostic un taux de blastes inférieur à 15%.

V.3.3. EXAMEN DE CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC

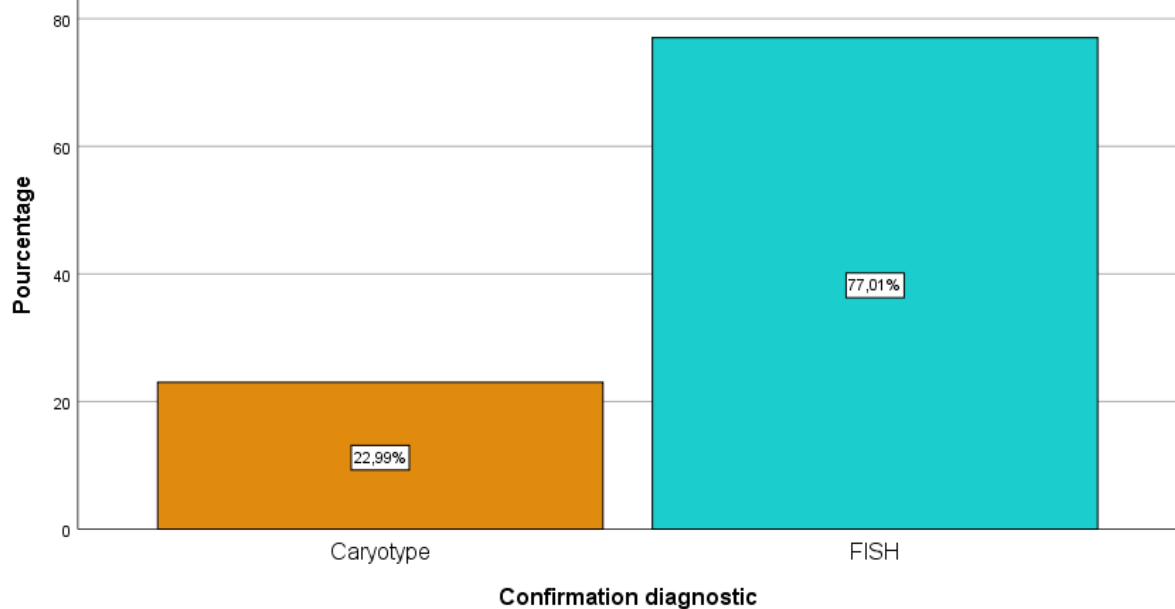


Figure 5 : Répartition des patients selon l'examen de confirmation du diagnostic

La confirmation du diagnostic a été faite sur le caryotype chez 23% des patients et par la FISH chez 77%.

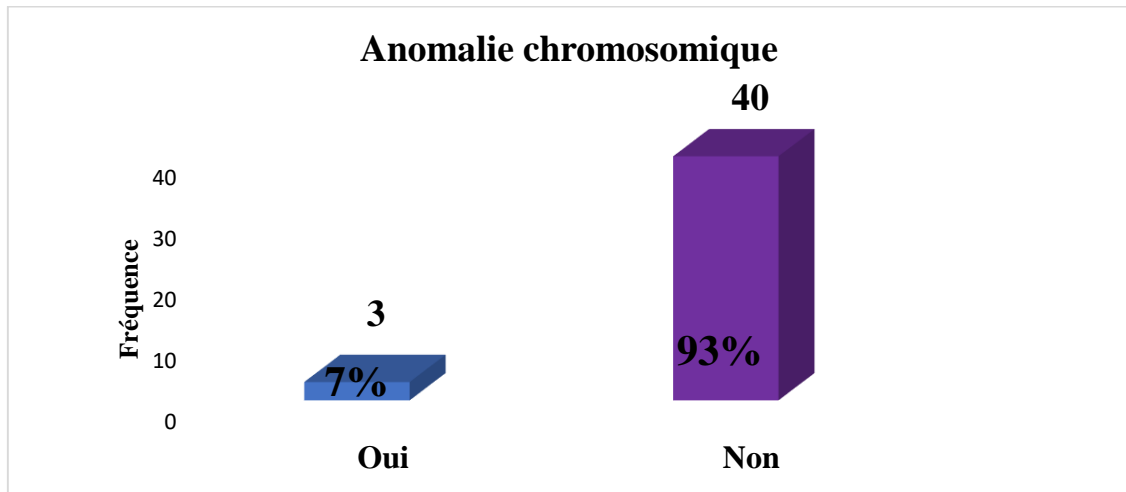


Figure 6 : Répartition des patients selon la présence d'anomalie chromosomique au caryotype

Dans notre série 7% de nos patients avaient une anomalie chromosomique surajoutée parmi les 43 patients ayant réalisé le caryotype.

V.3.4. STADE DE LA MALADIE

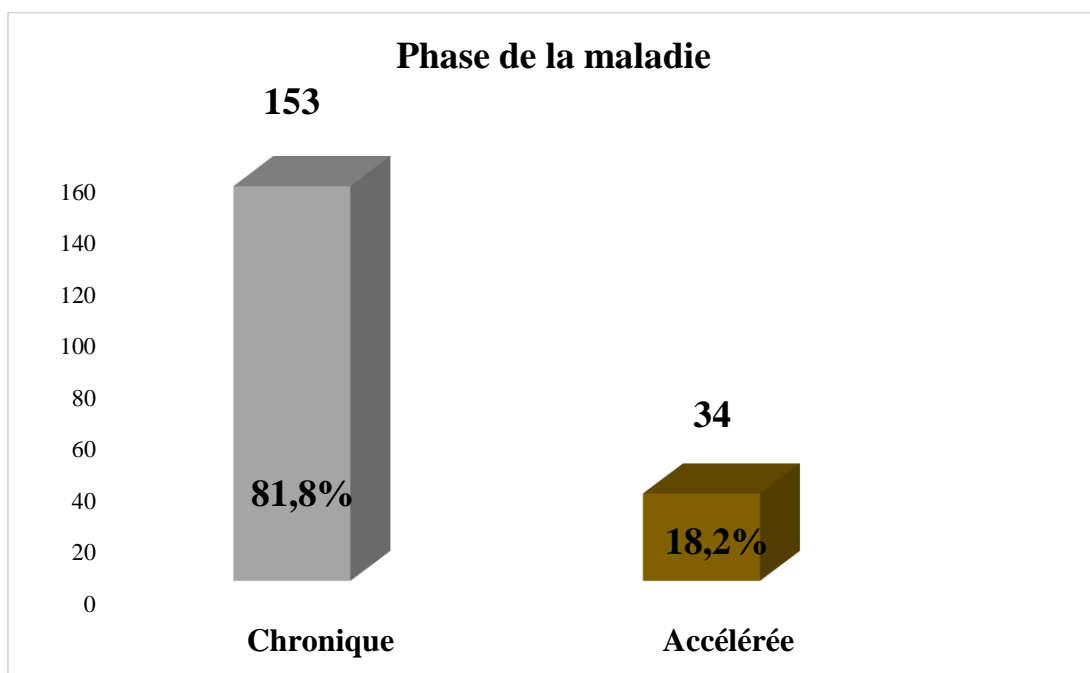


Figure 7 : Répartition des patients en fonction de la phase de la maladie au diagnostic

Dans notre série 81,8% de nos patients étaient en phase chronique et 18,2% en phase accélérée.

V.4. PRONOSTIC DE LA MALADIE

Tableau IX : Répartition des patients en fonction du score pronostique de SOKAL

Indice de SOKAL	Effectif (n)	Pourcentage
Elevé	107	57.2
Intermédiaire	60	32,1
Faible	20	10,7
Total	187	100

Dans notre cohorte 57,2% des patients avaient un risque élevé de progression vers la phase blastique.

V.5. DONNEES THERAPEUTIQUES

V.5.1. LE TYPE DE TRAITEMENT AVANT LE GLIVEC®

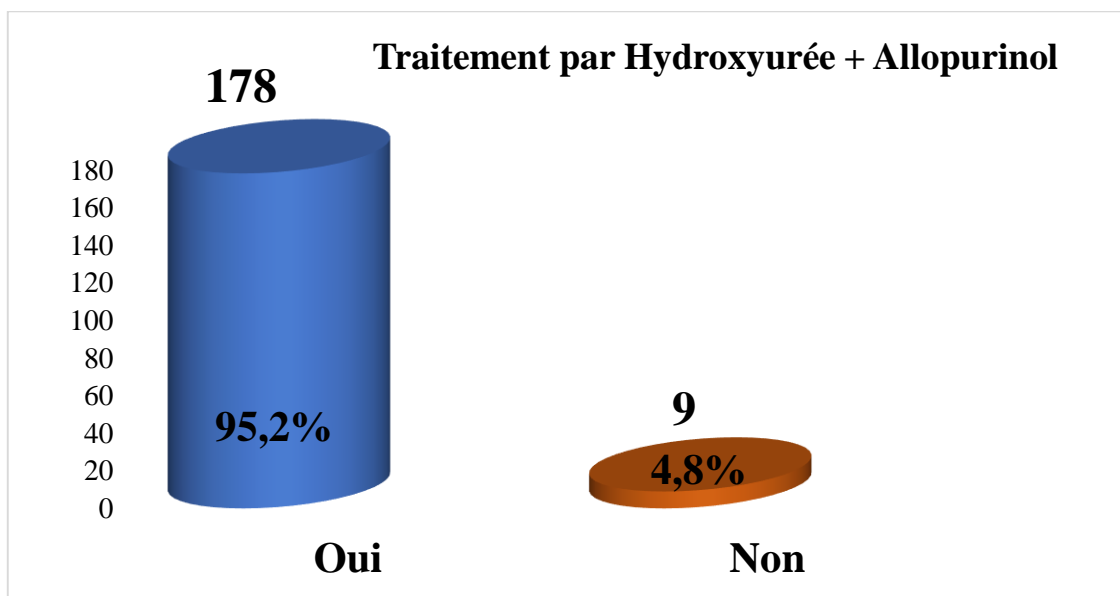


Figure 8 : Répartition des patients en fonction du traitement de départ

Dès la suspicion de la LMC, 178 patients (95,2%) avaient reçu une bithérapie à base d'Hydroxycarbamide et d'Allopurinol.

V.5.2. DOSE DE GLIVEC AU DEBUT DU TRAITEMENT

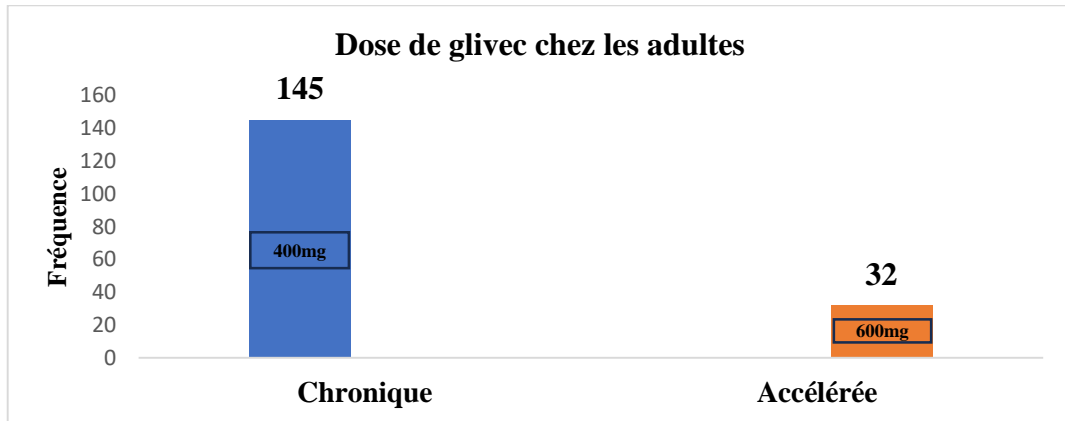


Figure 9 : Répartition des patients selon la dose de Glivec donnée chez les adultes

Les patients adultes en phase chronique avaient reçu 400mg d'imatinib par jour et les patients en phase accélérée 600mg.

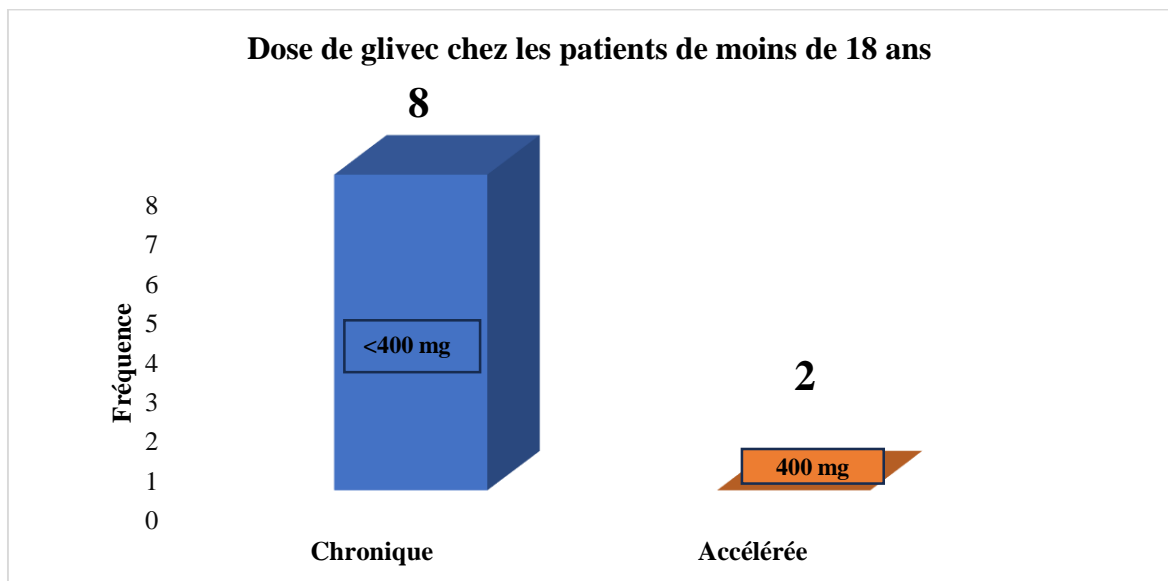


Figure 10 : Répartition des patients selon la dose de Glivec donnée chez les patients de moins de 18 ans.

Les patients de moins de 18 ans en phase chronique sont traités par une dose allant de 260 à 340mg/m²/j sans dépasser 400mg/j. Les patients en phase accélérée sont traités par 400mg/j.

V.6. LES TYPES DE REPOSES AU TRAITEMENT PAR IMATINIB MESYLATE

V.6.1. REPONSE CLINIQUE

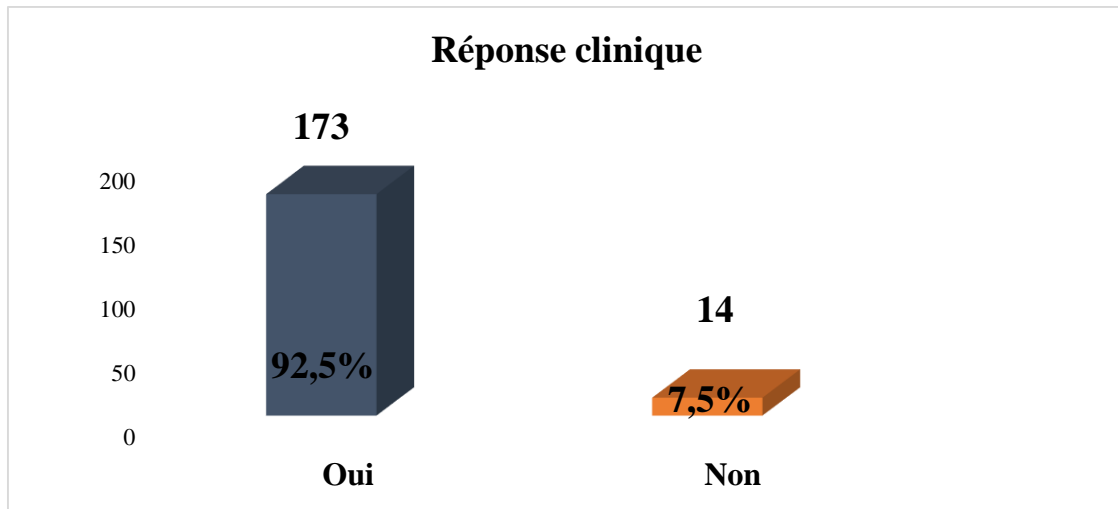


Figure 11 : Répartition des patients en fonction de la réponse clinique à 3 mois de traitement

Dans notre série 92,5% de nos patients avaient obtenu une rémission clinique.

VI.6.2. REPONSE HEMATOLOGIQUE

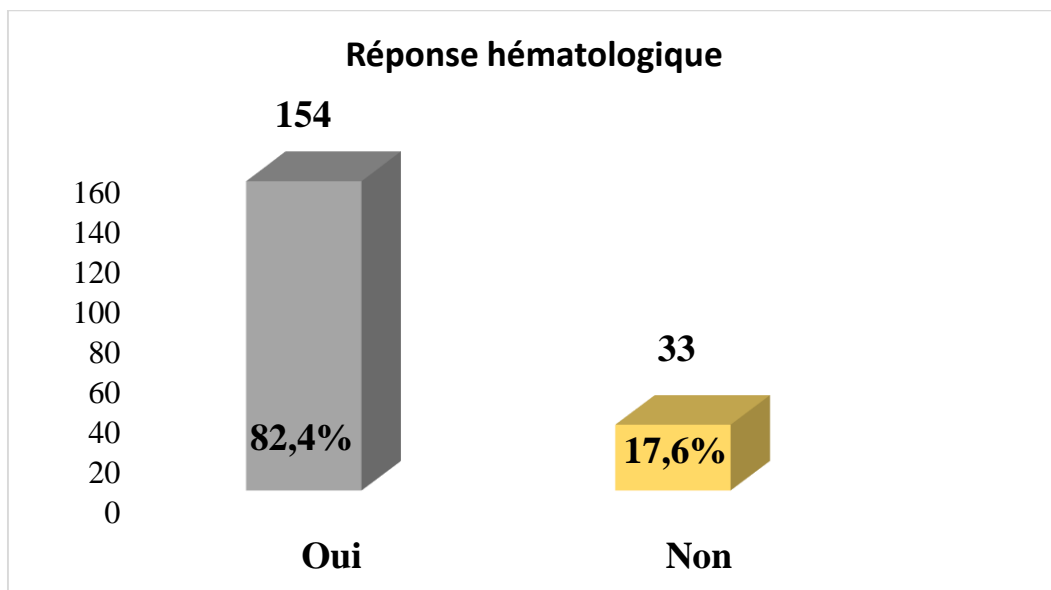


Figure 12 : Répartition des patients en fonction de la réponse hématologique à 3 mois de traitement

Une rémission hématologique a été retrouvée chez 82,4% des patients après 3 mois de traitement.

V.6.3. REPONSE CYTOGENETIQUE :**Tableau X: Répartition des patients en fonction de la réponse cytogénétique**

Réponse	Effectif (n = 54)	Pourcentage
Complète	17	32
Partielle	27	50
Absence de réponse	9	16
Progression	1	2

Dans notre cohorte 54/187 des patients ont pu être évalués sur le plan cytogénétique parmi lesquels 32 % avaient eu une réponse complète. Un cas de progression sous traitement a été noté.

V.7. TOLERANCE AU TRAITEMENT :**V.7.1. TOXICITE HEMATOLOGIQUE :****Tableau XI : Répartition selon la toxicité hématologique**

Toxicité		Effectif (n = 187)	Pourcentage
Neutropénie (n=48) 25,7 %	Grade I	30	16,04
	Grade II	12	6,4
	Grade III	4	2,1
	Grade IV	2	1,06
Thrombopénie (n=49) 26,2 %	Grade I	29	15,5
	Grade II	17	9,1
	Grade III	2	1,1
	Grade IV	1	0,5
Anémie (n=45) 24,1 %	Grade I	23	12
	Grade II	17	9
	Grade III	4	2,13
	Grade IV	1	0,5

La toxicité hématologique était dominée par la thrombopénie.

V.7.2. TOXICITE NON HEMATOLOGIQUE

Tableau XII : Répartition des patients en fonction du type de toxicité non hématologique

Toxicité	Effectif (n=187)	Pourcentage
Toxicité digestive		
Nausées / Vomissements	46	24,6
RGO	39	20,9
Diarrhées	16	8,6
Toxicité rénale et hépatique		
Œdème périorbitaire	57	30,5
Ictère	3	1,6
Toxicités dermatologiques		
Hypopigmentation	123	65,8
Dermatite	17	9,1
Prurit	13	7
Toxicité ORL		
Epistaxis	9	4,8
Acouphènes	17	9,1
Toxicités neuromusculaires		
Céphalées	64	34,2
Vertiges	38	20,3
Crampes musculaires	29	15,5
Insomnie	29	15,5

La toxicité dermatologique à type d'hypopigmentation était la toxicité non hématologique la plus fréquente suivie des nausées et vomissements.

V.8. EVOLUTION DE LA MALADIE

V.8.1. CLINIQUE

Tableau XIII : Répartition des patients selon l'évolution de la maladie sous traitement

Statut	Effectif (n = 35)	Pourcentage
Accélération	13	37.1
Acutisation	21	60
Myélofibrose	1	2.9
Total	35	100

Trente-cinq (35) sur les 187 patients ont évolué sous traitement, avec treize (13) patients qui sont passés à la phase accélérée, vingt un (21) en transformation aiguë et un (1) en myélofibrose.

V.8.2. TYPE DE TRANSFORMATION AIGUE

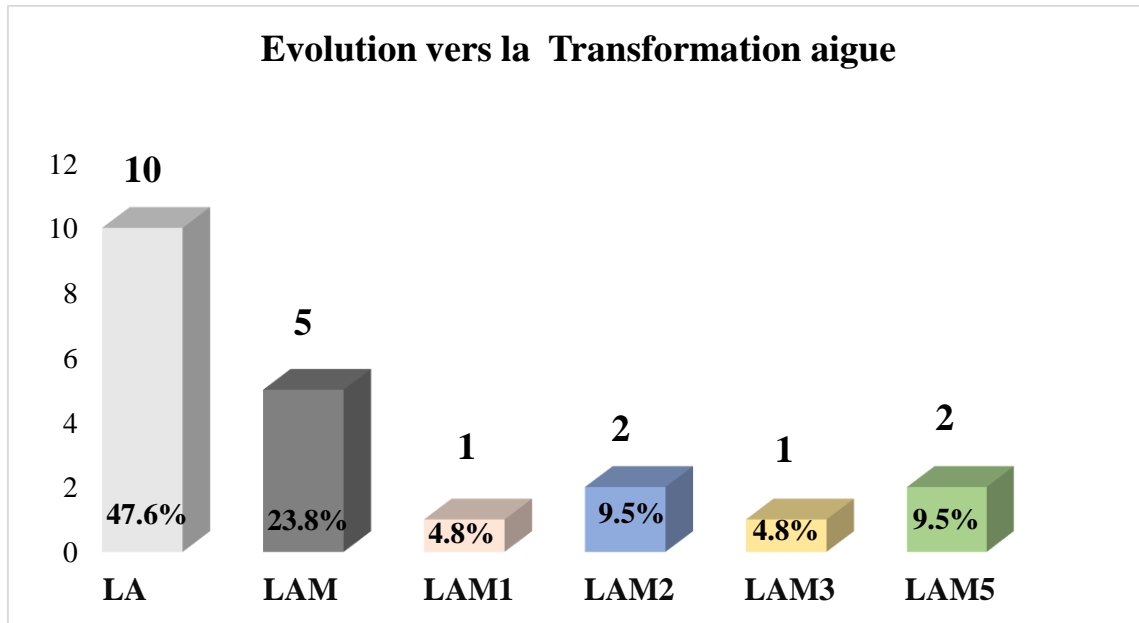


Figure 13 : Répartition en fonction de la transformation aigue

Dans notre cohorte nous avons noté 21 cas de transformation aiguë, la transformation aiguë de type myéloïde représentait 52,4% des transformations et chez 47.6 % la nature myéloïde ou lymphoïde n'avait pas été précisée.

V.9. DEVENIR

Tableau XIV : Répartition en fonction du devenir des patients

Statut	Effectif (n)	Pourcentage
Vivant	102	54,5
Décès	60	32,1
Perdu de vue	25	13,4
Total	187	100

Sur les 187 patients de notre série d'observations, nous avons noté 32,1% de décès, 13,4% de perdu de vue et 54,5% de nos patients étaient vivants.

V.10. SURVIE

V.10.1. SURVIE GLOBALE

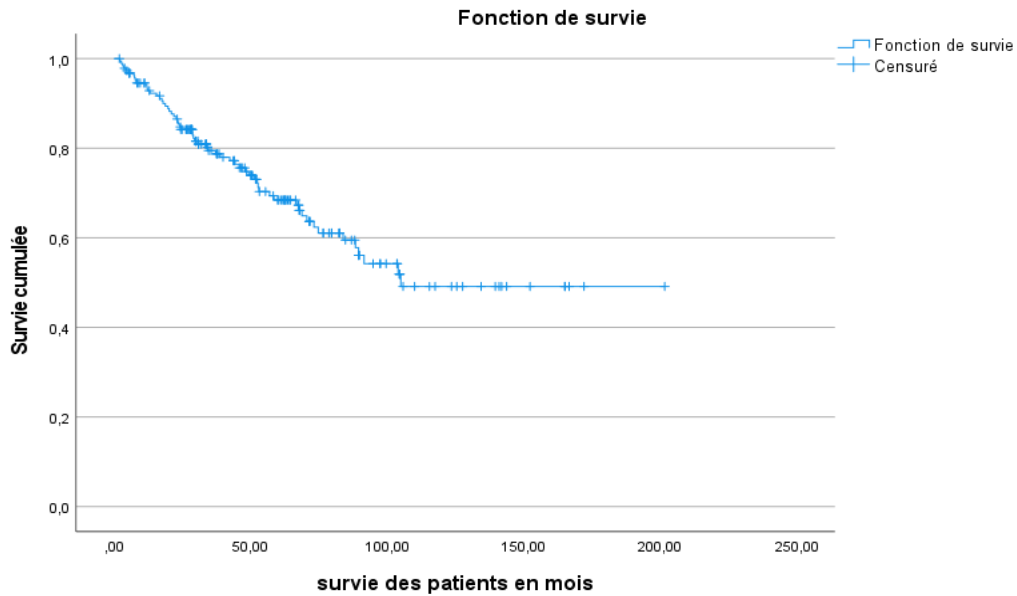


Figure 14 : Survie globale des patients selon Kaplan Meyer

La durée moyenne de la survie globale est de 124,7 mois, la médiane est de 105 mois.

La survie à 6 mois était de 96%, à 1 an de 93% et à 5 ans de 68%.

V.10.2. SURVIE EN FONCTION DE LA TRANCHE D'AGE

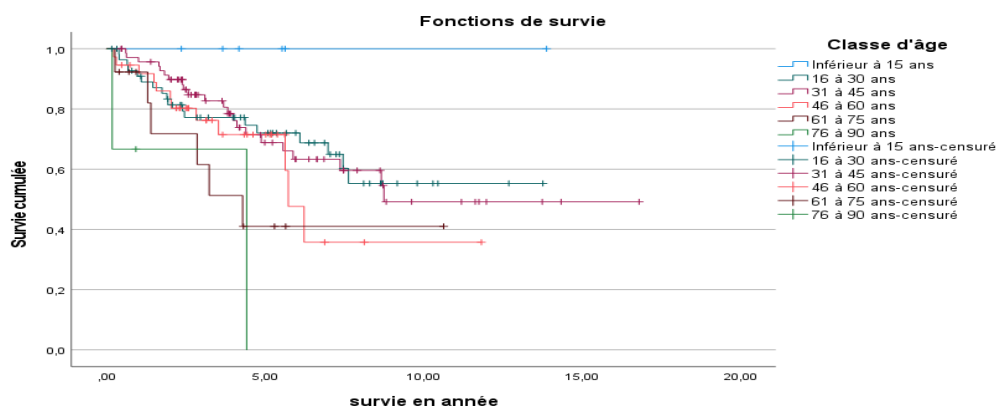
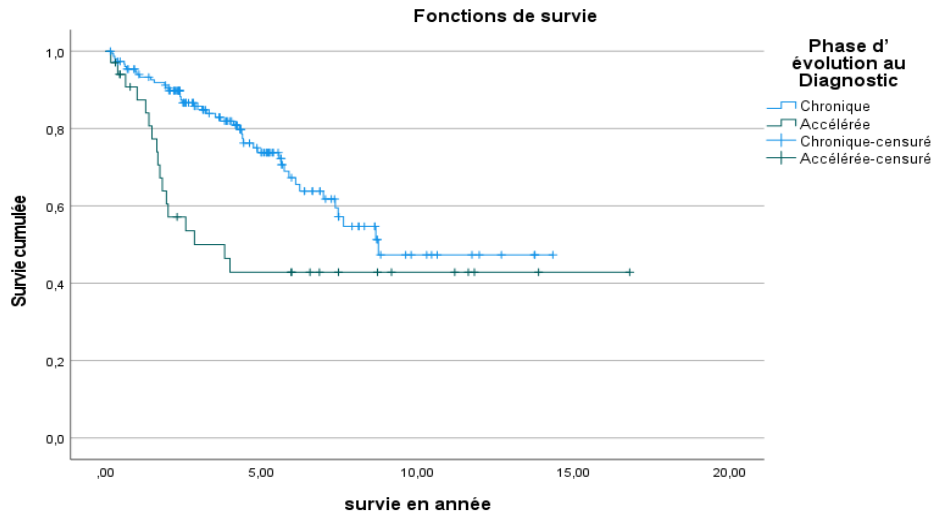


Figure 15 : Courbe de survie en fonction de la tranche d'âge

Nous avons trouvé un lien statistiquement significatif entre la survie et la classe d'âge au moment du diagnostic ($p = 0,02$). La survie est réduite lorsque l'âge augmente.

V.10.3. SURVIE EN FONCTION DE LA PHASE AU DIAGNOSTIC



i

Figure 16 : Courbe de survie en fonction de la phase au diagnostic

La survie à 10 ans est observée au cours de la phase chronique ??

VII.10.4. SURVIE EN FONCTION DE L'INDICE DE SOKAL

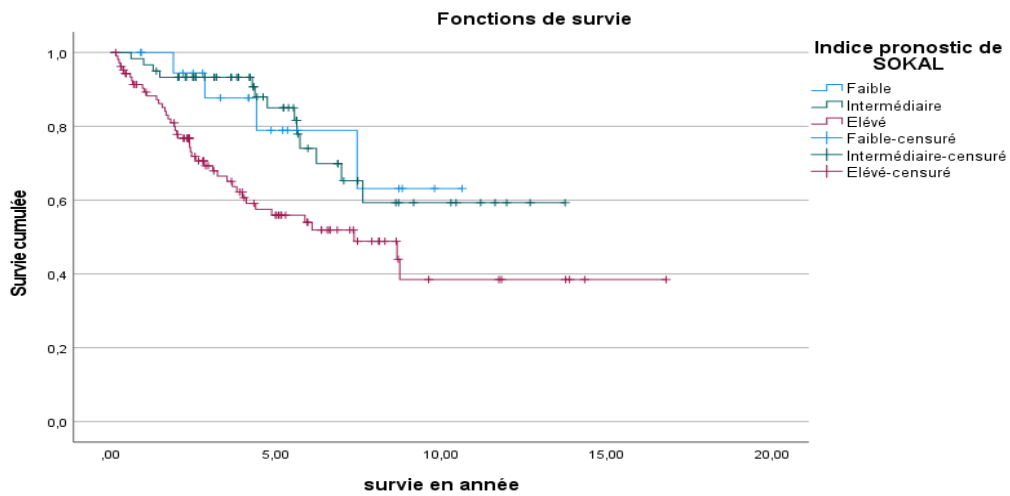


Figure 17 : Courbe de survie en fonction de l'indice de SOKAL

On n'a pas retrouvé de lien significatif entre la survie et l'indice de SOKAL

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Le caractère rétrospectif de l'étude n'a pas permis d'avoir toutes les données. Les données recueillies ont permis d'obtenir certains résultats.

VI.1. Données socio-démographiques :

VI.1.1. AGE :

Dans notre étude la tranche d'âge la plus représentée était de **31-45 ans** soit **37,97%** des patients, avec des extrêmes d'âge de **12 et 81 ans**.

Ce résultat est différent de celui de F.S. D. N'Diaye ; S. Fall [21] qui trouvait un âge moyen de 35,32 ans avec des extrêmes de 13 et 75 ans sur un échantillonnage de 25 malades. Au Mali **Camara [7]** rapporte une série de 16 patients, un âge médian de **44,5 ans**. Et reste comparable à celui de Coulibaly [8] chez qui l'âge moyen des patients était de **38 ± 14.12 ans** avec un pic de fréquence entre 31 et 45 ans.

VI.1.2. SEXE :

Sur la période de 2005 à 2020 nous avons recensé 187 patients. Le sexe prédominant était les femmes. Ce résultat est différent de celui de **Camara [7]** qui trouve un **sex-ratio= 1** (8 femmes et 8 hommes). Proche de celui de L. Zatlá et Coll. [19], qui trouvent une prédominance féminine (**sex-ratio=0,94**) sur 76 patients. Pour F. Ben Moussa et Coll. [22], il existerait également une prédominance féminine de 17 patients avec un **sex-ratio= 1,83**.

VII.1.3. PROFESSION :

Les femmes au foyer et les fonctionnaires étaient les plus représentés dans notre série respectivement **36,3%** et **14,97%**. Ce résultat est comparable au 42,4% de femmes au foyer de **Kane [5]**.

VII.1.4. RESIDENCE :

La majorité de nos patients (**59,89%**) résidait à Bamako. Ce résultat est comparable à celui de **Camara [7]** en 2011 (**56,25%**). Ce constat pourrait s'expliquer par le fait que le seul centre de prise en charge se trouve à Bamako la capitale du pays avec plus de facilité d'accès pour les patients venant des régions.

VI.2. Données cliniques :

VI.2.1. Circonstance de découverte :

Nous avons noté dans notre série, que la leucocytose a été le motif de consultation le plus fréquent dans 46% des cas. Ce résultat est inférieur à celui de **F.S. D. N'Diaye [21]** qui trouvaient une leucocytose dans 92% des cas, avec celui obtenu par **Camara** qui ont observé 14 patients soit 87,5%.

VI.2.2. Examen physique :

Le signe clinique le plus fréquent était la splénomégalie qui a été retrouvée chez 90,9% des patients de notre observation, similaire à celui de **Coulibaly [8]** qui a trouvé les mêmes pourcentages, mais différent de celui de **Camara [7]** qui trouvait 18,75%.

VI.3. Données biologiques :

VI.3.1. Hémogramme :

➤ **Nombre de globules blancs :**

Dans notre série, la leucocytose était presque constante, elle variait de 100 à 500 G/L chez 62,57 % des cas et supérieur à 500 G/L chez 13,9 % de nos patients. Elle était à prédominance neutrophile avec un nombre moyen de PNN à 147,18 G/L. **Kane [5]** dans une étude effectuée à propos de 33 cas, avait révélé un nombre moyen de GB à 254 G/L.

Cette hyperleucocytose a été rapportée par d'autres auteurs africains. **Tea [23]** en Côte d'Ivoire et **Nacoulma [24]** au Burkina Faso avaient retrouvé respectivement des moyennes de 303 G/L et 214 G/L.

Dans les séries européennes, l'hyperleucocytose était classique dans la LMC. En effet **Guillot [25]** et **Kantarjian [15]** avaient rapporté chacun un nombre moyen de GB à 100 G/L au moment du diagnostic. Malgré ce fait, les valeurs d'hyperleucocytoses retrouvées au cours de notre étude et dans les séries africaines étaient largement supérieures à celles des séries européennes. Cette différence s'expliquerait par le délai de consultation généralement plus long en Afrique.

➤ **Taux d'hémoglobine :**

Les taux d'hémoglobine des patients de notre série variaient entre 4 à 15,10 g/dl, avec une moyenne de $9,61 \pm 2$ g/dl. Comme admis chez la plupart des auteurs qu'ils soient africains ou européens, l'anémie est constamment retrouvée dans cette maladie quel que soit son stade, d'évolution. Chez 81,28% des patients de notre série, une anémie était retrouvée. L'anémie était dans la majorité des cas modérée (39,47%). De nombreux auteurs africains avaient aussi rapporté une anémie modérée parfois dans 90% des cas [23, 24]. Cependant les données de la littérature européenne mettaient en exergue une anémie discrète [26].

➤ **Nombre de plaquettes :**

Le taux de plaquettes était en moyenne de $498,48 \pm 332,22$ G/L avec des extrêmes de 0,47 et 1726 G/L chez nos patients. Une thrombopénie a été retrouvée dans 9,09 % des cas et thrombocytose dans 45,5%. Konan [27] et Tea et al [23] en Côte d'Ivoire avaient noté respectivement des moyennes de 391 et 293 G/L ce qui reste inférieur à la moyenne de notre série. Dans la littérature européenne selon Tanzer [20], Brière [17] et Tauchi [29] le nombre de plaquettes pouvait être normal ou élevé.

➤ **Médullogramme :**

Dans notre série 81,8% des patients avaient un taux de blastes inférieur à 15%. Notre résultat est comparable au 81,25% de Camara [7] au Mali.

➤ **Caryotype :**

Dans notre étude, 23% des patients avaient pu réaliser le caryotype conventionnel. Ces 43 patients, présentaient un chromosome Philadelphie. Ce faible taux s'expliquait par l'absence de plateau technique au Mali et le manque de moyens financiers des patients pour la réalisation de cet examen. Selon Kantarjian [15], l'identification des patients par le chromosome Philadelphie + ou – est cliniquement important car les patients avec chromosome Philadelphie + ont un meilleur pronostic. Dans notre série 1,6 % des patients avaient en plus du chromosome Philadelphie une anomalie chromosomique surajoutée. Une proportion plus élevée avait été retrouvée par Kantarjian [15].

➤ **Cytogénétique :**

L'hybridation in situ a été effectuée chez 77 % des patients avec présence de la mutation BCR/ABL dans tous les cas.

VI.4. Données thérapeutiques :

VI.4.1. Stade de la maladie :

La phase chronique est de loin la phase prédominante au diagnostic, même dans nos contextes de retard diagnostique. En effet, dans notre série le diagnostic de LMC a été fait dans 81,82% des cas à la phase chronique contre 67% en Côte d'Ivoire [30]. En Europe 94,3% des patients étaient en phase chronique [29].

VII.4.2. Classification pronostic :

Dans notre population d'étude, le risque selon le score de Sokal était élevé dans 57,2% des cas contre 38,9% en Côte d'Ivoire par Koffi [32], 33% au Maroc par Anoun [30], et 24,7% en Europe par Hoffmann [31].

VII.5. Les types de traitement :

Dans notre série 95,19% avaient reçu une bithérapie à base de l'hydroxyurée et allopurinol en attente de l'imatinib. De plus 100% des patients avaient bénéficié d'un traitement à base d'Imatinib Mésylate.

Dans notre cohorte, 81,8% des patients avaient reçus une dose initiale d'imatinib de 400mg/j, il s'agissait de patients diagnostiqués à la phase chronique comme le préconise les directives de la ELN 2013 [30]. Une dose de 600mg/j avait été entamée chez 17,1% des patients et 400mg/j chez 2 patients de moins de 18ans diagnostiqués en phase accélérée.

VII.6. Tolérance au traitement :

- Les toxicités hématologiques rencontrées étaient le plus souvent, une neutropénie et une thrombopénie avec respectivement 25,7 et 26,2%. Plus rarement l'anémie avec 24,1%. Ces cytopénies pourraient s'expliquer d'une part par l'utilisation excessive d'hydroxyurée comme traitement d'attente dont l'action cytorégulatrice est renforcée par l'effet rapide de l'imatinib et d'autre part, par le fait que les doses d'imatinib étroitement liées à la phase de la maladie, étaient plus élevées pour les malades en phase accélérée [34]. Rappelons que 18,18% de nos patients étaient diagnostiqués en phase accélérée contre 5,7% en Europe [32].
- La toxicité non hématologique était présente chez la majorité des patients sous imatinib et était à type d'hypopigmentation (65,8%), de céphalées (34,2%), d'œdèmes périorbitaires

(30,5%), de nausées et vomissements (24,6%), de RGO (20,9%), de vertiges (20,3%), d'acouphènes (17%) et de diarrhée (8,6%). Dans une étude de **Mauro**[34], les œdèmes prédominaient avec respectivement 55,5% suivis de nausées à 43,7%.

VI.7. DEVENIR :

Concernant le devenir des patients 32,1% de décès avaient été noté et 13,4% de perdus de vue dans notre étude. Nos résultats sont inférieurs à ceux retrouvés par **Sanogo** [36].

Nous avons enregistré une survie à 5 ans (60 mois) estimée à 68% contre 62% en Côte d'Ivoire [32]. Elle est inférieure à celle rapportée dans l'étude IRIS qui était de l'ordre 89% à 60 mois [35].

Les perdus de vue étaient probablement en rapport le plus souvent, avec l'arrêt volontaire du traitement par les malades qui, lorsque les manifestations cliniques disparaissent se croient guéris ou soit par des décès non enregistrés.

Quant aux décès observés, ils seraient liés à l'évolution de la maladie vers la phase de transformation aiguë. Cette différence des taux de décès entre les pays africains et européens, pourrait s'expliquer par le manque de moyens adéquats pour prendre en charge les transformations blastiques et les complications hématologiques qui nécessitent une chimiothérapie spécifique.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

VII. CONCLUSION :

Cette étude descriptive longitudinale avec recueil rétrospectif des données sur le devenir des malades sur Glivec® au CHU du Point G, montre que la LMC est diagnostiqué chez les sujets jeunes devant une hyperleucocytose à prédominance neutrophiles.

Une splénomégalie était présente chez pratiquement tous les patients.

Les patients en phase chronique prédominaient au diagnostic et recevait une dose initiale de 400mg de Glivec®.

Une rémission hématologique a été observée chez tous les patients à 3 mois.

La survie globale était de 6 mois à 96 %, à 1 an de 93% et à 5 ans de 68% avec un impact négatif de l'âge sur la survie. Une étude prospective avec survie des patients sur le plan paraclinique et surtout moléculaire permette de mieux évaluer la prise en charge des patients sur Glivec®.

VIII. RECOMMANDATIONS

Au terme de cette étude, nous formulons les recommandations suivantes :

➤ **Aux Autorités politiques et sanitaires :**

- S'impliquer dans la lutte contre les hémopathies en général considéré comme un problème de santé publique.
- Faciliter l'accès aux moyens de diagnostic.
- Mettre en œuvre une politique d'accès aux médicaments en dehors du GIPAP.
- Mettre en place un système de sécurité sociale performant aidant à la prise charge des patients souffrant d'hémopathie maligne.

➤ **Aux praticiens :**

- Intégrer systématiquement l'hémogramme dans tout bilan médical.
- Evoquer la LMC devant une splénomégalie, une hyperleucocytose avec présence de myélémie et référer rapidement le malade en Hématologie.

➤ **Au Service d'Hématologie-Oncologie Médicale et de Médecine Interne du CHU Point G :**

- Informatiser les dossiers médicaux pour faciliter leur conservation.
- Initier des études pour évaluer les rémissions cytogénétique et moléculaire de la LMC.

➤ **A la population :**

- Fréquenter le plus tôt possible les structures sanitaires en cas de maladie.
- Respecter les prescriptions et le programme de suivi de leur maladie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Rea D, Cayuela J-M.**
Leucémie myéloïde chronique. EMC-Hématologie. 2014 ;9(4):411-22.
2. **Aissaoui Z, Lai J, Fenaux P, Kerckaert JP.**
Chronic myeloid leukemia: from cytogenetics to molecular biology. Rev Med Interne. 1990;11(4):308-12.
3. **Leguay T, Cony-Makhoul P, Faberes C, Boiron J, Bilhou-Nabera C, Praloran V, et al.**
Hematological and cytogenetic response to imatinib (STI571) in chronic phase patients with CML in a single center: Results and predictive factors. Blood, 2001;99(10):3530-9.
4. **Maiga O.**
Les hémopathies malignes au Mali : A propos de 73 observations. These: Med: ENMP, Bamako, 1983; N°4.
5. **Kane B.**
Les leucémies myéloïdes chroniques dans le service de médecine interne du CHU du PG. Thèse : Med : Université du Mali, FMPOS, Bamako,1996 ; N°51.
6. **Labussière H, Hayette S, Tigaud I, Michallet M, Nicolini FE.**
Treatment of chronic myeloid leukemia in 2007. Bull Cancer.2007 94(10) :863-9.
7. **Camara D.G.**
Le traitement de la leucémie myéloïde chronique par l'imatinib mesylate « Glivec® ». A propos de 16 cas observés dans le service d'hématologie-oncologie médicale du Chu du Point G du 1er janvier 2005 au 31 décembre 2008.
Thèse : Med, Université de Bamako, FMPOS, Bamako, 2011 ; N°189
8. **Coulibaly Y.**
Caractéristiques cliniques, facteurs pronostiques et évolution de la leucémie myéloïde chronique (LMC) traitée par l'imatinib mésylate (GLIVEC®) au Mali. Thèse : Med : FMOS, Bamako, 2023 ; N°422
9. **Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al.**
The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood,2009;114(5):937-51.
10. **Elsevier Masson SAS, 2021, 4^{ème} édition, 391 pages.**
11. **Guillot F.** Leucémie myéloïde chronique : diagnostic et traitement, Rev Prat 1993, 43(17) : 1268-2263.
12. **Hélène Labussière, Sandrine Hayette, Isabelle Tigaud, Mauricette Michallet, Franck-Emanuel Nicolini**

Le traitement de la leucémie myéloïde chronique en 2007. *Bull Cancer* 2007 ; 94 (10): 9-863.

13. **Najman A, Verdy E, Proton G, Isnard F.**

Hématologie (Précis des maladies du sang). Tom II. Ellipses Paris, 1994: 6-435

14. **Sokal JE, Gomez G A**

Prognostic significance of additional cytogenetic abnormalities at. Diagnosis of philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia; *Am j Med* 1990, 88, P 1-8.

15. **Kantarjian HM, Smith TL**

Chronic myelogenous leukemia multivariate analysis of the association of patients. characteristics and therapy with survival, *BLOOD* 1985; 1326- 1335, N° 143.

16. **Sokal J E, Cox EB, Baccharini M, Tura E.**

And the Italian cooperative CML Study group. Prognostic discrimination in "good risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63: 789-799.

17. **Briere J**

Thrombocytose : orientation diagnostique, *Rev Prat*, 1998, 48 : 1143.

18. **Reiffers J, Montastruc M, Bilhou- Nabera C**

Leucémie myéloïde chronique : Diagnostic, évolution, pronostic et Traitement, *Rev Prat*, 1990 ; 40(20) : 1879-1885.

19. **L.Zalta, M. R, Dahméne ; M. Yachkour ; Y. Rahal ; W. Sfaoui ; K.Taibi ; Féhal ; H. Touhami.**

La leucémie myéloïde chronique : prise en charge à Oran. Service d'hématologie, 2009. CHU d'Oran, Algérie. Hématologie. N° spécial 1vol 15. 115P.

20. **Briere J**

La leucémie myéloïde chronique, *conf Méd* 1978, 1020 (32) : 497-498.

21. **F.S.D.N'Diaye, S.Fall**

Bilan d'évaluation après 33mois, de traitement par imatinib des patients suivis pour leucémie myéloïde chronique au CHU le Dantec au Sénégal. *Hématologie*, 2009 N°spécial 1 vol 15.112P.

22. **F. Ben Moussa ; H. Ben Mechlia ; M. Bedoui;S.Menif;F.Ben Abderrazak. Makhoulouf ; H. Sennana ; A. Saad ; M. Hassine : M. Kortas ; M.A. Laatiri.**

Traitement de la leucémie myéloïde chronique par l'imatinib mésylate : à propos d'une nouvelle série tunisienne. *Hématologie*, 2009, N°spécial 1 vol 15.117p.

23. **Tea D. N, Yao T, Rain J, Abisse A. S, Danho B. J, Anglow M.**

La leucémie myéloïde chronique (LMC) en Côte d'Ivoire. A propos de 69 observations. *Publications médicales africaines*. 1993(125) :48-50.

24. **Nacoulma E.W.C.**

Les leucémies myéloïdes chroniques au chu-vo de Ouagadougou. These: Med: Université Joseph Ki Zerbo, UFR SDS, Ouagadougou 1997, N° 56.

25. **Guillot F**

Chronic myeloid leukemia. Diagnosis, treatment. Rev Prat. 1993;43(17):8-2263.

26. **Reiffers J, Montastruc M, Bilhou-Nabera C.**

Leucémie myéloïde chronique : diagnostic, évolution et pronostic, traitement. La Revue du praticien (Paris). 1990 ;40(20) :85-1879.

27. **Kantarjian H.M, Smith T.L, McCredie K.B, Keating M.J, Walters R.S, Talpaz M, et al.**

Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. Blood 2007; 110: 6-3540.

28. **Guillot F, Tanzer J, Brizard A, Dreyfus B, Huret J, Desmarest M.**

Traitement de la leucémie myéloïde chronique par interféron alpha recombinant et hydroxyurée. La Presse médicale (1983). 1988 ;17(29).

29. **Tauchi T, Okabe S, Miyazawa K, Ohyashiki K.**

The tetramerization domain-independent Ras activation by BCR-ABL oncoprotein in hematopoietic cells. Int J Oncol. 1998;12(6):345-1269.

30. **Anoun S, Cherkaoui S, Igala M, Tissir R, Qachouh M, Madani A, et al.**

Traitement de la leucémie myéloïde chronique par imatinib. Expérience casablancaise à propos de 192 cas. 2013 Mar 27-29 ; Paris, France.

31. **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):43-1336.

32. **Koffi K, Nanho D, N'dathz E, Kouehion P, Dissieka R, Attia A, et al.**

The effect of imatinib mesylate for newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive, chronic-phase myeloid leukemia in sub-Saharan African patients: the experience of Côte d'Ivoire. Adv Hematology. 2010; 25, 22-27.

33. **Marin D, Marktel S, Bua M, Szydlo R, Franceschino A, Nathan I, et al.**

Prognostic factors for patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate after failure of interferon alfa. Leukemia. 2003;17(8):53-1448.

34. **Mauro M.J, Deininger M.W.**

Management of drug toxicities in chronic myeloid leukemia. Best practice & research clinical hematology. 2009;22(3):29-409.

35. **O'Brien SG, Guillot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al.**

Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2003;348(11):994-1004.

36. **Sanogo I, Ayemou R, Koffi K, Kouakou B, Meit N, Nanho D et al.**

Impact thérapeutique de l'interféron alpha dans la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. Mali méd. 2010 ; (1) :7-22.

37. **LUC Y.D**

Impact pronostique des anomalies cytogénétiques additionnelles au cours de la leucémie myéloïde chronique à la clinique médicale I du CHU Le Dantec. Thèse : Med : Université Cheikh Anta Diop, Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie ; Dakar ; 2010, N°106.

ANNEXES :

FICHE SIGNALIQUE :

Nom : DIAKITE

Prénom : MAMA

Titre de mémoire : Devenir des 187 premiers patients atteints de LMC traités sous Imatinib dans le service d'Hématologie-Oncologie médicale du CHU Point G.

Pays : Mali

Courriel : laviellediakiss38@gmail.com

Ville de soutenance : Bamako

Année de soutenance : 2022-2023

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)

Résumé :

L'imatinib a révolutionné la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique (LMC).

Au Mali, des patients ont accès à cette molécule depuis 2005. Nous rapportons l'évaluation de 187 premiers patients atteints de LMC sous cette molécule.

Il s'est agi d'une étude longitudinale avec recueil rétrospectif des données, qui a été menée entre 01 janvier 2005 et 31 décembre 2020. Tous les patients ont eu un suivi clinique et paraclinique sous le traitement à la dose de 400 à 600mg par jour selon la phase de la maladie. L'âge moyen de nos patients était de 38±14,12 ans (extrême de 12 et 81 ans), le sexe féminin prédominait avec un sex ratio de 0,9. La splénomégalie était présente dans 90,9% des cas, la leucocytose moyenne était de 256,43±200,23 G/L, la moyenne des plaquettes était de 498,46±332,22 G/L et celle de l'hémoglobine 09,61±2,0 g/dl. 81,89% étaient en phase chronique et 18,19% en phase accélérée. Une rémission clinique dans 92,5% et hématologique dans 82,4% a été obtenue au bout de 3 mois de traitement. Une évaluation cytogénétique a été réalisée chez 54 patients dont 17 étaient en rémission cytogénétique complète, 27 en réponse partielle. 35 patients ont évolué leur maladie : 13 en accélération, 21 en transformation blastique, 1 en myélofibrose.

La survie globale à 6mois était de 96%, à 1 an 93% et à 5 ans de 68%. Nous avons enregistré 32,1% de décès et 13,4% de perdus de vue.

Une amélioration de la survie moyenne des patients traités par Imatinib plaide en faveur de son efficacité dans notre contexte.

Mots clés : LMC, Imatinib, survie, Bamako-Mali

FICHE D'ENQUÊTE :

DEVENIR DES 187 PREMIERS PATIENTS ATTEINTS DE LMC TRAITES PAR IMATINIB DANS LE SERVICE D'HEMATOLOGIE-ONCOLOGIE MEDICALE DU CHU POINT G

Numéro de dossier

Caractéristiques socio-démographiques :

- Age : ans
- Sexe : Féminin Masculin
- Ethnie :
- Profession :
- Résidence :

Motif de consultation :

Présentations cliniques et hématologiques :

CLINIQUES :

Splénomégalie	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Hépatomégalie	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Adénopathie (s)	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Nodules cutanés	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Pâleur cutanéomuqueuse	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Ictère	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Syndrome hémorragique	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Œdème des membres inférieurs	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

HEMATOLOGIQUES :

- **NFS** : GR : _ , HB : _ , HT : _ , VGM : _ , TCMH : _ ; GB : _ , PNN : _ , PE : _ , PB : _
Lymphocytes : _ , Monocytes : _ , Plaquettes : _ ,
- **Myélogramme** :
- **FISH** :

● **Caryotype :**

TRAITEMENT

Si oui :

- Date de début :, doses initiales : 400 mg/j 600mg/j 800mg/j
- Réduction de la dose initiale : OUI NON Si OUI, nombre de fois
Raison(s) de la réduction de dose :
- Augmentation de la dose initiale : OUI NON Si OUI nombre de fois
Raison(s) de l'augmentation de dose initiale :

Caryotype : Fait Non Fait Si Fait résultat

Biologie moléculaire : Fait Non Fait Si fait résultat

EVOLUTION :

Rémission complète clinique	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Rémission complète hématologique	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Rémission cytogénétique	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Accélération	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Acutisation	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Myélofibrose	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Décès	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Perdu de vue	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>

PHASE DE LA MALADIE :

- Phase chronique :
- Phase accélérée :

PRONOSTIC :

- Score de Sokal :
- Score de Kantarjian :

EFFETS SECONDAIRES LIES AU TRAITEMENT :

Cliniques

Céphalées	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Vertiges	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Insomnie	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Hypopigmentation	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
RGO	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Ictère	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Diarrhées	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Dermatite	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Œdème périorbitaire	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Prurit	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Nausées/vomissements	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Epistaxis	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Prurit	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Crampes musculaires	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>

Biologiques :

Neutropénie	grade 1	<input type="checkbox"/>	grade 2	<input type="checkbox"/>	grade 3	<input type="checkbox"/>	grade 4	<input type="checkbox"/>
Thrombopénie	grade 1	<input type="checkbox"/>	grade 2	<input type="checkbox"/>	grade 3	<input type="checkbox"/>	grade 4	<input type="checkbox"/>
Anémie	grade 1	<input type="checkbox"/>	grade 2	<input type="checkbox"/>	grade 3	<input type="checkbox"/>	grade 4	<input type="checkbox"/>

i