



UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES
ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO (USTTB)



FACULTE DE MEDECINE ET
D'ODONTO-STOMATOLOGIE (FMOS)

Année Universitaire 2022-2023

N°.....

Thèse de Médecine

**Caractéristiques cliniques, facteurs pronostiques et
évolution de la leucémie myéloïde chronique (LMC) traitée
par l'imatinib mésylate (GLIVEC®) au Mali**

Présentée et soutenue publiquement le 14 Novembre 2023 devant la
Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)

Par :

M. COULIBALY Youssouf

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

(Diplôme d'Etat)

JURY

Présidente : *Madame KAYA Assétou SOUKHO (Professeure)*

Membre : *Monsieur Moussa BATHILY (Médecin)*

Directrice : *Madame MENTA Djénébou TRAORE (Maître de conférences agrégé)*

Co-directeur : *Monsieur Boubacari Ali TOURE (Assistant)*



DEDICACES

ET

REMERCIEMENTS

*Louange à ALLAH, le Clément, le
Miséricordieux, Seigneur de l'univers,
Maître du jour du jugement.*

*Paix et Salut sur le prophète
MOHAMED le messenger d'Allah, sur
toute sa noble famille, ses fidèles
compagnons et sur tous ceux qui le
suivent sur le droit chemin jusqu'au
jour du jugement dernier.*

DEDICACES

Nous dédions cette thèse...

A mes parents

Vous formez une même personne pour moi. Les mots me manquent pour exprimer mes sentiments et toute la richesse de la langue de Molière reste muette devant vous. Rien au monde ne vaut les sacrifices et les efforts fournis jour et nuit pour mon bien être et mon instruction. L'éducation que j'ai reçue de vous est un bien précieux. J'aimerais pouvoir vous rendre tout l'amour et la dévotion que vous m'avez offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas. J'espère au moins que ce travail y contribuera en partie.

Puisse le seigneur vous garder longtemps et vous accorder une longévité heureuse. Amen !!!

A ma famille

Pour l'espoir que vous gravez de jour en jour dans mon cœur ; Vous êtes tout ce que j'ai, ma seule richesse c'est vous. Je vous dédie tous ce travail en signe de mon amour pour vous.

Mes oncles

Vous êtes comme des pères pour moi, merci pour le soutien de tous les jours.

Mes tantes

Merci pour la sympathie, la joie, le respect et les prières que vous accordez à ma modeste personne.

Mes frères, sœurs, cousins et cousines

Merci pour le soutien. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, beaucoup de réussite. Que Dieu vous protège et vous assure une bonne santé et une heureuse vie. Qu'Allah nous garde à jamais unis dans la joie et la prospérité.

REMERCIEMENTS

Nous témoignons notre gratitude

En premier lieu, je tiens aujourd'hui à exprimer ma sincère reconnaissance à toutes les personnes bienveillantes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce projet. Il m'est impossible de dresser une liste exhaustive incluant mes parents, amis, connaissances, collègues et professeurs qui m'ont apporté un soutien moral, matériel et scientifique tout au long de mon cursus scolaire et universitaire. Je souhaite qu'ils trouvent ici l'expression de ma reconnaissance la plus profonde.

Au personnel du service d'hématologie et d'oncologie médicale

Apprendre à vos côtés a été un véritable honneur. Vous êtes une famille que je n'oublierais jamais.

Tout le corps professoral de la faculté de médecine et d'odonto-stomatologie

Toutes mes reconnaissances pour ma formation.

Mes camarades internes du service d'hématologie et d'oncologie médicale

Merci pour la bonne collaboration.

A mes amis

Plus que des amis vous êtes des frères.

A tous ces patients qui souffrent de cancers, d'hémopathies et en particulier de LMC

Puisse ce travail éclairer les chemins à explorer pour l'apaisement de vos maux.

HOMMAGES
AUX
MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Présidente du jury

Professeure KAYA Assétou SOUKHO

- Professeur titulaire du CAMES ;
- Première Femme agrégée en Médecine Interne au Mali ;
- Praticienne hospitalière dans le service de médecine interne du CHU Point G ;
- Spécialiste en Endoscopie digestive ;
- Titulaire d'une attestation en épidémiologie appliquée ;
- Spécialiste en médecine interne de l'université de Cocody (RCI) ;
- Cheffe du service de Médecine Interne du CHU Point G ;
- 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 ;
- Membre du bureau de la Société Africaine de Médecine Interne (SAMI) ;
- Présidente de la Société de Médecine Interne du Mali (SOMIMA).

Chère maître,

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse et nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu témoigner. Nous avons eu de la chance d'être compté parmi vos élèves et de profiter de l'étendue de votre savoir. Nous ne saurons jamais vous exprimer notre profonde gratitude. Vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre profonde admiration.

Nous vous prions de trouver dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance et l'assurance de nos sentiments respectueux. Chère maître, que Dieu vous accorde une longue vie pour les générations futures !

A notre Maître et Juge

Docteur BATHILY Moussa

- 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 été très touchés suite à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de siéger dans ce jury. Vous nous avez toujours manifesté un attachement et une sympathie auxquels nous n'avons jamais su répondre en totalité. Votre dévouement à l'enseignement, à la recherche, et votre disponibilité à aider les étudiants en leur donnant confiance ont eu un impact considérable sur mon expérience d'apprentissage. Les moments dont nous avons eu la chance de passer à vos côtés nous ont permis d'apprécier votre simplicité, votre souci de transmettre vos connaissances et votre rigueur scientifique rendant agréable l'apprentissage à vos côtés. Ce travail est surtout le vôtre.

Nous sommes incapables de trouver des mots qui rendent pleinement compte de la sincérité et de la profondeur du sentiment qui nous anime. Nous nous efforcerons de faire en sorte que tous vos multiples efforts ne soient pas vains, car c'est notre manière de vous exprimer notre gratitude, cher maître.

A notre Maître et Co-directeur de thèse

Docteur Boubacari Ali TOURE

- Assistant en hématologie à la FMOS ;
- Responsable de l'unité consultation hospitalisation au CRLD ;
- Membre de la SAFHEMA (Société Africaine Francophone d'Hématologie) ;
- Membre de la SO.MA.HO (Société Malienne d'Hématologie et d'Oncologie) ;
- Membre du Groupe des Référents Médicaux Ouest Africains et Malgaches de lutte contre la drépanocytose (GRAD6).

Cher maître,

Dès nos premiers cours d'hématologie, votre particularité nous a séduit et a dès lors suscité en nous le désir d'être compté parmi vos élèves. Votre simplicité, votre amour pour l'hématologie, votre rigueur scientifique font de vous un exemple à suivre dans ce domaine. Ce travail est le fruit de votre volonté de parfaire, votre disponibilité et surtout votre savoir-faire, toujours à l'écoute et à l'attention des autres.

Trouvez ici cher Maître le témoignage de notre sincère reconnaissance et de notre profonde gratitude.

A notre Maître et Directrice de thèse

Professeure MENTA Djénébou TRAORE

- Maître de Conférences Agrégé du CAMES ;
- Membre de la Société de Médecine interne du Mali (SOMIMA) ;
- Praticienne hospitalière au CHU du Point G ;
- Diplômée de l'université Paris VI sur la prise en charge du VIH ;
- Formation Post graduée en hépato- gastro-entérologie Mohamed V Maroc ;
- Diplôme universitaire (DU) en drépanocytose FMOS.

Chère maître,

C'est avec fierté et une joie infinie que nous avons travaillé sous votre direction. C'est avec spontanéité que vous nous avez accueillie et guidée durant ce travail, vous nous faites l'honneur de diriger ce travail. Vous avez accepté, avec promptitude, la direction de ce travail malgré vos nombreuses sollicitations et votre emploi du temps chargé. Votre rigueur scientifique et vos qualités pédagogiques et humaines sont, parmi tant d'autres, des qualités qui nous ont permis de mener à terme ce travail.

Veillez trouver dans ces quelques mots, chère Maître, le témoignage de notre profonde considération et nos remerciements les plus sincères.

SIGLES ET ABREVIATIONS :

<i>Abréviations</i>	<i>Significations</i>
ABL	Ableson
ACA	Anomalies Cytogénétiques Additionnelles
AcSDKP	Le tétrapeptide Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro
ADN	Acide désoxyribonucléique
AGP	Acide α -glucophorine
AID	Activation-Induced Desaminase
AKT	Activité Tyrosine Kinase
ALT	Alternative Lengthening of Telomeres
AML	Acute Myeloid Leukemia
ANN	Anémie Normochrome Normocytaire
ARN	Acide ribonucléique
ATK	Activité Tyrosine Kinase
ATM	Ataxia telangiectasia mutated
ATP	Adénosine Tri Phosphate
BCL-2	B-Cell Lymphoma 2
BCL-xL	Bcl-2-like protein 1
BCR	Breakpoint Cluster Region
BER	Base excision repair
BFU-E	Burst forming unit-erythroid
BH3	Homologie 3
BIM	BCL2-2-interacting mediator of cell death
CAS	CRISPR associated
CBL	Cas-Br-M (murine) ecotropic retroviral transforming sequence
CDKI	Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors
CFU	Colony Forming Unit
CFU-GEMM	Colony Forming Unit-Granulocyte, Macrophage
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CML	Chronic Myeloid Leukemia
COSMIC	Catalogue of Somatic Mutations in Cancer
CRKL	sarcoma virus CT10 oncogene homolog-like
CSF	Cell Stimulating Factor
CSH	Cellule souche hématopoïétique
DBL-Like	Duffy Binding-Like
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DNA BD	DNA Binding Domaine
ELN	European Leukemia Net
EPO	Erythropoïétine
ERK	Extracellular Regulated Kinase
EUTOS	European Treatment and Outcome Study for CML
FAK	Focal Adhesion Kinase
FGF	fibroblast growth factor
FISH	Fluorescence in situ hybridation
GAP	GTPases activating protein
GB	Globules Blancs
GDP	Guanosine diphosphate
GEF	Guanine nucleotide Exchange Factor

GIPAP	Glivec® International Patient Assistance Program
GIST	Gastro-Intestinal Stromal tumor
GLOBOCAN	Global cancer statistics
GTP	Guanosine triphosphate
GVH	Graph Versus Host Disease
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HTA	Hypertension artérielle
IAP	Inhibitor of Apoptosis Proteins
IFN α	Interféron Alpha
IM	Imatinib Mésylate
INF α	Interféron Alpha
IRC	Insuffisance Rénale chronique
IRIS	International Randomized Study of Interferon
ITK1	Inhibiteurs de tyrosine kinase première génération
ITK2	Inhibiteurs de tyrosine kinase deuxième génération
ITK3	Inhibiteurs de tyrosine kinase troisième génération
JAK	Janus Kinase 2
JNK	c-Jun N-terminal kinase
LAL	Leucémie aiguë lymphoblastique
LAM	Leucémie Aiguë Myéloïde
LIF	Leukemia Inhibitory Factor
LMC	Leucémie Myéloïde Chronique
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
MAS	Max Access Solutions
MDR	Multi-Drug Resistance
MEC	Matrice Extracellulaire
MFP	Myélo Fibrose Primitive
MMR	Mis Match repair
MPP	Multipotent Progenitor
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NER	Nucleotide excision repair
NES	Nuclear Export Signal
NFKB	Nuclear Factor kappa-B
NFS	Numération Formule Sanguine
NHEJ	Non Homologous End-Joining
NIK	NF κ B induced kinase
NLS	Nuclear Localisation Signal
NMPc	Néoplasmes Myéloprolifératifs chroniques
OCT	Organic Cation Transporter
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCR	Polymerase Chain Reaction
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptors
PKB	Protéine kinase B
PLC	Phospholipases C
PLQ	Plaquettes
PN	Polynucléaires Neutrophiles
PNB	Polynucléaires Basophiles
PNE	Polynucléaires Eosinophiles
PNN	Polynucléaires Neutrophiles
PTEN	Phosphatase and Tensin homologue

RAC	Rho family of GTPases
RCyC	Réponse cytogénétique complète
RCI	République de la Cote d'ivoire
RDC	Rez de chaussé
RGO	Reflux gastro - œsophagien
RHC	Rémission hématologique complète
RMC	Réponse moléculaire complète
RMM	Réponse moléculaire majeure
RNA	Ribonucleic acid
ROS	Reactive Oxygen Species
RTK	Récepteur Tyrosine Kinase
SCF	Stem Cell Factor
SCL	Stem Cell Leukemia
SEN	Signal d'exportation nucléaire
SLN	Signaux de localisation nucléaire
SMD	Syndromes myélo-dysplasiques
SMP	Syndromes myélo-prolifératifs
SOS	Son Of Sevenless
SPIRIT	STI571 ProspectIve RandomIzed Trial
SSP	Survie sans progression
STAT	Signal transducer and activator of transcription
ST-CSH	Short-term hematopoietic stem cell
STIM	Stopper le traitement à l'imatinib
TCMH	Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
TEM	Transition Epithélio-Mesenchymateuse
TGF	Transforming Growth Factor
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitor
TNFα	Tumor Necrosis Factor α
TPO	Thrombopoïétine
TRAIL	TNF-Related Apoptosis Inducing
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VGM	Volume Globulaire Moyen
VIH	Human Immunodeficiency Virus
WRN	Werner Syndrome

LISTE DES FIGURES :

FIGURE 1 : ASPECT DU FROTTIS MEDULLAIRE.	12
FIGURE 2: LE CHROMOSOME PHILADELPHIE, RESULTAT D'UNE TRANSLOCATION RECIPROQUE ENTRE LES CHROMOSOMES 9 ET 22.	13
FIGURE 3: IMAGE DE FISH SUR NOYAUX INTERPHASIQUES D'UN PATIENT PRESENTANT UNE LMC.	14
FIGURE 4: INTERACTION ENTRE L'IMATINIB ET LE DOMAINE KINASE DE BCR-ABL.....	23
FIGURE 5: EVOLUTION DU NOMBRE DE NOUVEAUX CAS SELON L'ANNEE.....	39
FIGURE 6: REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU SEXE.	40
FIGURE 7: REPARTITION DES PATIENTS SELON LA FLECHE HEPATIQUE.	44
FIGURE 8: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE GRADE DE L'ANEMIE.	45
FIGURE 9:REPARTITION DES PATIENTS SELON LE GRADE DE LA THROMBOPENIE.	46
FIGURE 10: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE MEDULLOGRAMME AU DIAGNOSTIC.	46
FIGURE 11: REPARTITION DES PATIENTS SELON L'EXAMEN DE CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC.....	47
FIGURE 12: REPARTITION DES PATIENTS SELON LA PRESENCE D'ANOMALIE CHROMOSOMIQUE AU CARYOTYPE.	47
FIGURE 13: REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DE LA PHASE DE LA MALADIE AU DIAGNOSTIC.	48
FIGURE 14: REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU TRAITEMENT DE DEPART.	49
FIGURE 15: REPARTITION DES PATIENTS SELON LA DOSE DE GLIVEC® DONNEE CHEZ LES ADULTES.	49
FIGURE 16: REPARTITION DES PATIENTS SELON LA DOSE DE GLIVEC® DONNEE CHEZ LES PATIENTS DE MOINS DE 18 ANS.....	50
FIGURE 17: REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DE LA REPONSE CLINIQUE A 3 MOIS DE TRAITEMENT.....	50
FIGURE 18: REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DE LA REPONSE HEMATOLOGIQUE A 3 MOIS DE TRAITEMENT.....	51
FIGURE 19: REPARTITION EN FONCTION DE LA TRANSFORMATION AIGUE.....	53
FIGURE 20: SURVIE GLOBALE DES PATIENTS SELON KAPLAN MEIER. ..	54
FIGURE 21: COURBE DE SURVIE EN FONCTION DE LA TRANCHE D'AGE.	55
FIGURE 22: COURBE DE SURVIE EN FONCTION DE LA PHASE AU DIAGNOSTIC.	55
FIGURE 23: COURBE DE SURVIE EN FONCTION DE L'INDICE DE SOKAL.	56

LISTE DES TABLEAUX :

TABLEAU I: INDICES PRONOSTIC DE LA LMC	20
TABLEAU II: REPONSE DES PATIENTS SOUS IMATINIB APRES 12 MOIS OU 60 MOIS DE TRAITEMENT D'APRES L'ESSAI IRIS.....	24
TABLEAU III: CRITERES DE REPONSE AU TRAITEMENT (37).....	26
TABLEAU IV: DEFINITION DE LA REPONSE A L'IMATINIB EN PREMIERE LIGNE, ELN 2009 (6).....	28
TABLEAU V: GRADE DE TOXICITE HEMATOLOGIQUE.....	36
TABLEAU VI: REPARTITION DES PATIENTS PAR TRANCHE D'AGE.....	40
TABLEAU VII: REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DE L'ORIGINE GEOGRAPHIQUE.	41
TABLEAU VIII: REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DE LA PROFESSION.	41
TABLEAU IX: REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU TYPE DE COMORBIDITES.	42
TABLEAU X: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE DELAI DE LA CONSULTATION ET DU DEBUT DE TRAITEMENT.....	42
TABLEAU XI: REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU MOTIF DE CONSULTATION ET / OU D'HOSPITALISATION.	43
TABLEAU XII: REPARTITION DES MALADES EN FONCTION DES SIGNES A L'ADMISSION.....	43
TABLEAU XIII: REPARTITION SELON LA TAILLE DE LA RATE.	44
TABLEAU XIV: REPARTITION DES PATIENTS SELON LES DONNEES DE L'HEMOGRAMME.....	45
TABLEAU XV: REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU SCORE PRONOSTIQUE DE SOKAL.....	48
TABLEAU XVI: REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DE LA REPONSE CYTOGENETIQUE.	51
TABLEAU XVII: REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU TYPE DE TOXICITE HEMATOLOGIQUE.....	52
TABLEAU XVIII: REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU TYPE DE TOXICITE NON HEMATOLOGIQUE	52
TABLEAU XIX: REPARTITION DES PATIENTS SELON L'EVOLUTION DE LA MALADIE SOUS TRAITEMENT.....	53
TABLEAU XX: REPARTITION EN FONCTION DU DEVENIR DES PATIENTS.	54
TABLEAU XXI: FACTEURS DE RISQUE DE DECES.....	56

TABLE DES MATIERES

SIGLES ET ABREVIATIONS :	I
LISTE DES FIGURES :.....	XIII
LISTE DES TABLEAUX :	XIV
TABLE DES MATIERES.....	XV
INTRODUCTION :	2
OBJECTIFS :.....	4
1. GENERALITES SUR LA LMC :	6
2. PATIENTS ET METHODES.....	32
3. RESULTATS :	39
4. COMMENTAIRES ET DISCUSSION :	58
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS :.....	67
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :	71
ANNEXES :	79
FICHE SIGNALITIQUE :.....	83
MATERIAL SAFETY DATA SHEET:.....	84

INTRODUCTION

INTRODUCTION :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne rare, classée parmi les 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 Murine Leukemia). Ce gène va coder pour une protéine à activité tyrosine kinase de 210 kDa [2]. La particularité de cette protéine est qu'elle a une activité phosphorylante plus importante que son homologue normal, la P145 *in vitro* et probablement, *in vivo*.

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 4 à 6 ans [3, 4].
- Une phase accélérée où la maladie évolue plus rapidement. Elle dure habituellement de 6 à 12 mois [3,5].
- 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 [3, 4].

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, 6].

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 [7]. 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 [8].

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 [9].

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 [10]. Il nous a donc paru nécessaire de faire le point de ce traitement après plus de 10 ans avec comme objectif :

OBJECTIFS :

OBJECTIF GENERAL :

- Evaluer le traitement par l'Imatinib mésylate dans la leucémie myéloïde chronique au Mali.

OBJECTIFS SPECIFIQUES :

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques des patients.
- Décrire les caractéristiques cliniques des patients.
- Identifier les facteurs pronostiques des malades.
- Analyser la réponse clinique, hématologique, cytogénétique et/ou moléculaire des patients.

GENERALITES

1 GENERALITES SUR LA LMC :

1.1 DEFINITION :

La LMC appartient au groupe des Néoplasmes Myéloprolifératifs chroniques (NMPc). Elle est caractérisée par une prolifération granuleuse prédominante, résultant de l'activation d'un progéniteur hématopoïétique pluripotent, par un processus d'oncogène.

La population cellulaire en cause porte une anomalie chromosomique caractéristique, la translocation t (9 ; 22), qui entraîne la mise en contact d'un oncogène, le gène (Abl) situé sur le chromosome 9 avec une région du chromosome 22 contenant le gène (Bcr) [11].

1.2 HISTORIQUE :

L'histoire de la LMC est indissociable de celle des leucémies en général. C'est au XIX^{ème} siècle que la première description de la maladie « leucémie » fut donnée. Considérée comme étant une maladie incurable, la LMC ou leucémie myélogène fut caractérisée en 1845 par Bennett chez deux patients présentant une rate énorme avec un leucocytémie. Virchow proposa ensuite le nom de leucémie à une série de cas identiques et différencie deux types de leucémies : l'une dite splénique avec une grosse rate et globules blancs de grandes tailles, l'autre dite lymphatique avec polyadénomégalie et petits globules blancs [12]. En 1951, William Dameshek, décrit quatre pathologies différentes ayant presque les mêmes caractéristiques clinico-biologiques et les regroupe dans un même syndrome, le syndrome myéloprolifératif (SMP), Il s'agit de la Polyglobulie de Vaquez (PV), la Myélo Fibrose Primitive (MFP), la Thrombocytémie Essentielle (TE) et la LMC. Ce n'est qu'en en 1960 que la compréhension de la pathogénèse de la maladie débute, Peter C. Nowell et David Hungerford en observant des cellules en division, font entre la maladie et la présence d'une anomalie non constitutionnelle récurrente du caryotype en mettant en évidence un chromosome anormalement petit nommé le Ch-Ph1 en l'honneur de leur ville de résidence [13]. Ce chromosome fut ensuite caractérisé par Janet Rowley en 1973. Il s'agissait d'un chromosome 22 raccourci (22q-) résultant d'un échange réciproque de fragment entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 : c'est la translocation t(9 ;22) (q34 ;q11). Il est à souligner que le Ch-Ph1, retrouvé chez la

plupart des patients atteints de LMC, a été la première anomalie chromosomique découverte dans les affections malignes.

Grace aux connaissances en biologie moléculaire, Bartram et Groffen identifient les gènes responsables de cette translocation qui sont le gène ABL1 (décrit par Abelson pour son rôle dans les leucémies chez la souris), localisé sur le bras long du chromosome 9 et le gène BCR (break point cluster region) qui représente la zone de cassure sur le chromosome 22 et apportent des éléments importants à la compréhension du rôle centrale d'une fusion entre ces deux gènes (la partie centromérique 5' du gène BCR est en mise en continuité avec la partie C-terminale 3' du proto oncogène ABL1).

Dès 1984 il a été démontré que l'anomalie moléculaire présente chez les patients atteints de LMC est à l'origine d'une activité tyrosine kinase (TK) dérégulée.

Le pouvoir oncogénique de cette protéine de fusion BCR-ABL1 dans la leucémogénèse a été mise en évidence par l'équipe de George Daley qui a reproduit en 1990 dans un modèle de souris, un SMP évoluant vers une leucémie aiguë [14].

En 1996, un inhibiteur de la croissance des cellules transformées par l'oncogène BCR-ABL, L'IM, a été décrit, puis grâce à la compréhension moléculaire de la pathogénèse, Drucker et al, permettent en inhibant l'activité tyrosine kinase (ATK) d'ABL, de cibler pharmacologiquement la protéine BCR-ABL1, ce qui a révolutionné l'approche thérapeutique de la LMC [15].

1.3 EPIDEMIOLOGIE :

La LMC est une maladie rare représentant environ 15-20 % des leucémies nouvellement diagnostiquées de l'adulte. Elle affecte les deux sexes, avec une légère prédominance masculine, le sex-ratio Homme / Femme est estimé à 1,3. Son incidence est relativement faible, estimée entre 1 et 1.5 / 100 000 habitants. Cependant sa prévalence est en augmentation en raison des progrès observés en termes de survie après l'introduction des ITK dans le traitement. Elle augmente avec l'âge, passant d'un cas pour 1 million d'enfants de moins de 10 ans, à plus de 30 pour 1 million d'individus après 60 ans. L'âge médian au moment du diagnostic est variable selon les séries et se situe entre 30 et 60 ans [16].

1.4 ETIOLOGIES :

La cause de la LMC comme celle des autres leucémies, n'est pas connue, mais divers facteurs étiologiques peuvent favoriser l'apparition de la maladie.

Actuellement, seules les radiations ionisantes sont reconnues comme seuls facteurs prédisposant de LMC. En effet, le rôle des radiations ionisantes dans l'apparition des leucémies a été le premier à être décrit, à partir de la cohorte des survivants de Hiroshima et Nagasaki, chez lesquels un excès de cas de leucémie a été retrouvé. Néanmoins, une méta-analyse portant sur 14 études publiées entre 1984 et 2004 a permis de confirmer une association possible entre une exposition aux pesticides (herbicides phénoxyacétiques) et le développement d'une LMC chez les agriculteurs ou fermiers [17].

Des facteurs génétiques héréditaires ont été incriminés dans la survenue de la translocation. En effet, plusieurs SNP (single nucleotide polymorphisms) ont été identifiés comme pouvant être associés à une prédisposition à développer une LMC [18].

1.5 PATHOGENIE :

Elle comporte deux points essentiels :

- L'existence d'une anomalie chromosomique
- L'origine monoclonale de la maladie

1.5.1 L'ANOMALIE CHROMOSOMIQUE ET SES CONSEQUENCES :

La LMC est régulièrement associée à une anomalie chromosomique, le chromosome Philadelphie ou Phi du nom de la ville où il a été décrit pour la première fois en 1960 par NOWELL et HUNGERFORD. Le chromosome Philadelphie a été défini comme étant une délétion intéressant le bras long d'un des deux chromosomes 22 ; en fait, il ne s'agit pas d'une simple délétion mais d'une translocation dite réciproque $t(9;22)$ cassée respectivement en q^{34} et q^{11} selon ROWLEY, le fragment détaché du chromosome 22 étant transféré sur le bras long d'un autre chromosome, le plus souvent le chromosome 9, lui-même amputé d'un segment.

1.5.2 L'ORIGINE MONOCLONALE DE LA MALADIE :

Le chromosome Philadelphie, élément de la translocation t(9 ;22), est retrouvé au caryotype humain dans tous les cas. Il est observé dans les mitoses des cellules des lignées granuleuses neutrophiles, et basophiles ; ainsi que, dans celles des autres lignées myéloïdes monoblastiques, érythroblastiques, mégacaryocytaires et aussi dans les lymphocytes B [19].

1.6 PHYSIOPATHOLOGIE :

Les dysrégulations induites par l'activité tyrosine kinase, sont responsables d'une hyperplasie myéloïde globale, prédominant sur les granulocytes. La prolifération granuleuse et l'envahissement du sang par les cellules médullaires, sont à l'origine d'une hyperleucocytose avec myélémie. Lors des phases initiales de la maladie, les cellules conservent leur potentiel de maturation, d'où la présence d'excès de neutrophiles d'aspect normal. Cette hyperleucocytose associée à la thrombocytose augmente le risque thrombotique par augmentation de l'hyperviscosité sanguine.

Les anomalies de répartition des glycoprotéines de synthèse de la thromboxane A2, ainsi que la réduction des granules denses et alpha sont responsables de la thrombopathie acquise avec risques hémorragiques.

La métaplasie myéloïde de la rate est responsable de la splénomégalie, d'une hyperleucocytose avec myélémie sans hiatus et de l'expansion des autres lignées (basophilie, thrombocytose).

La susceptibilité aux infections est liée aux anomalies de la bactéricidie des polynucléaires neutrophiles.

Les modifications métaboliques et ioniques sont :

- Une hypervitaminémie B12 secondaire à une augmentation de la transcobalamine I.
- Une hyper uricémie en rapport avec une accélération du « turn over » des acides nucléiques.
- Une hyperhistaminémie liée à l'augmentation des polynucléaires basophiles.
- Une hyperkaliémie secondaire à la libération du potassium plaquettaire.

- Une hypoglycémie est possible du fait de la consommation excessive du glucose in vitro par les granuleux anormalement nombreux.

Au cours des phases évolutives, la perte de la capacité de différenciation est secondairement responsable d'un excès de cellules immatures, le plus souvent myéloïdes que lymphoïdes [20].

1.7 TDD LMC EN PHASE CHRONIQUE :

1.7.1 CIRCONSTANCE DE DECOUVERTE :

Les circonstances diagnostiques de la LMC sont variées :

- Soit des signes d'appels de l'hypocondre gauche à type de pesanteur douloureuse ou non, le malade pouvant lui-même percevoir souvent la masse abdominale.
- Parfois, le diagnostic est déclenché par la découverte d'anomalies sur une numération formule sanguine (NFS) effectuée dans le cadre d'un bilan de santé.
- Plus rarement, la LMC est révélée par la survenue d'une complication inaugurale : crise de goutte ; thrombose veineuse ; priapisme ; hémorragie. Un syndrome de leucostase révèle exceptionnellement la LMC lorsque la maladie est en phase chronique [21].

1.7.2 CLINIQUE :

1.7.2.1 SIGNES GENERAUX :

A la phase chronique ou myélocytaire, l'état général du malade est le plus souvent conservé sans fièvre, sans adénopathie et ni douleurs osseuses. L'altération de l'état général est un signe de mauvais pronostic.

1.7.2.2 SIGNES PHYSIQUES :

La splénomégalie est le principal signe retrouvé à l'examen physique ; elle est de type variable, parfois très volumineuse. Elle est isolée, sans hypertension portale, ni adénopathie. Dans certains cas cependant, une hépatomégalie modérée peut s'observer. Parfois l'examen clinique est strictement normal [3].

1.7.3 BIOLOGIE :

1.7.3.1 HEMOGRAMME ET FROTTIS SANGUIN :

L'hémogramme met en évidence une hyperleucocytose d'importance variable, souvent supérieure à 25000/mm³, constituée de polynucléaires neutrophiles et d'une myélémie harmonieuse en phase chronique, c'est-à-dire essentiellement composée de métamyélocytes, myélocytes éventuellement de quelques promyélocytes et de rares blastes. Une basophilie et une éosinophilie sont fréquentes et évocatrices. Une

thrombocytose d'intensité variable est fréquente 30-50% des cas. L'hémoglobine est normale ou modérément abaissée [22].

1.7.3.2 MYELOGRAMME :

L'analyse du frottis médullaire montre une hyperplasie importante de la lignée myéloïde granuleuse dépassant 80% des éléments (Figure 1). Un excès de basophiles et d'éosinophiles peut être présent, parallèle à celui présent dans le sang. Le nombre de mégacaryocytes peut être augmenté [22]. La proportion de blastes et de promyélocytes doit être inférieure à 10% de l'ensemble des cellules pour définir la phase chronique de la maladie [23].

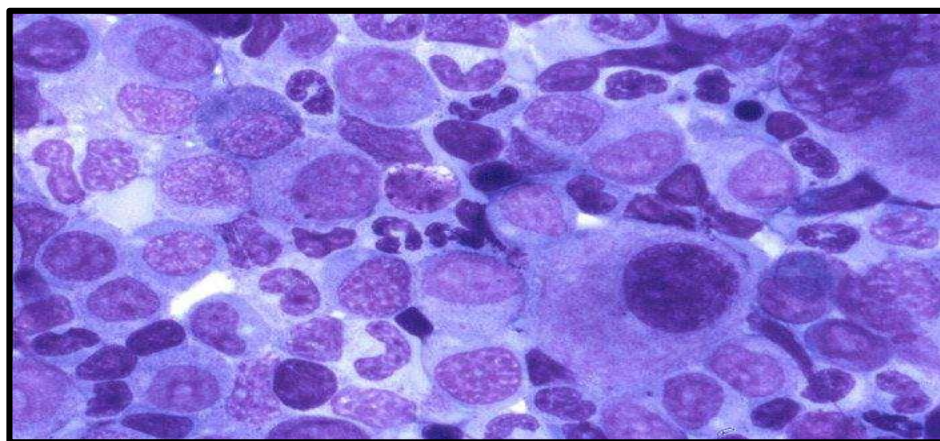


Figure 1 : Aspect du frottis médullaire.

1.7.3.3 CYTOGENETIQUE :

1.7.3.3.1 CARYOTYPE STANDARD :

Cet examen réalisé sur au moins 20 métaphases, est essentiel car il permet non seulement de confirmer le diagnostic en montrant dans plus de 90 % des cas, la translocation classique réciproque t (9 ; 22) (q34.1 ; q11.2) (Figure 2), mais également d'identifier dans moins de 10% des cas, les translocations variantes t(9 ;22 ;v) impliquant plusieurs autres chromosomes partenaires, ou la présence d'éventuelle anomalies cytogénétiques additionnelles (ACA) (ACA Ph+). Il faut toutefois garder en mémoire que ce réarrangement chromosomique n'est pas visible dans environ 5 % des cas de LMC atypique (a-LMC) (LMC Ph1 négatif), dans ces cas, il faut savoir avoir recours à d'autres techniques, de type FISH ou RT-PCR [24].

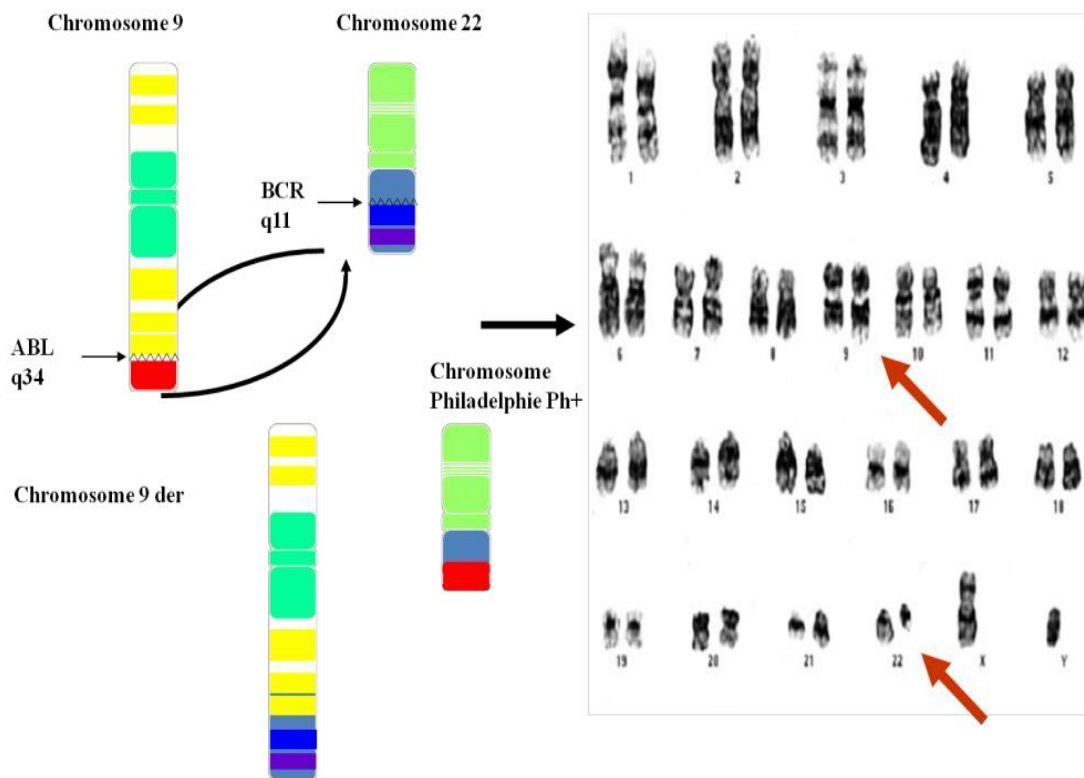


Figure 2: Le chromosome Philadelphie, résultat d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22.

1.7.3.3.2 LES TECHNIQUES FISH :

Il s'agit d'une technique qui se réalise par hybridation de sondes génomiques fluorescentes complémentaires des gènes BCR (sonde rouge) et ABL1 (sonde verte). Elle permet de visualiser directement la fusion sur des métaphases ou des noyaux cellulaires en interphases. La fusion BCR-ABL1 est visualisée sous forme d'un signal ou spot jaune résultant de la fusion des deux couleurs (Figure 3) [23].

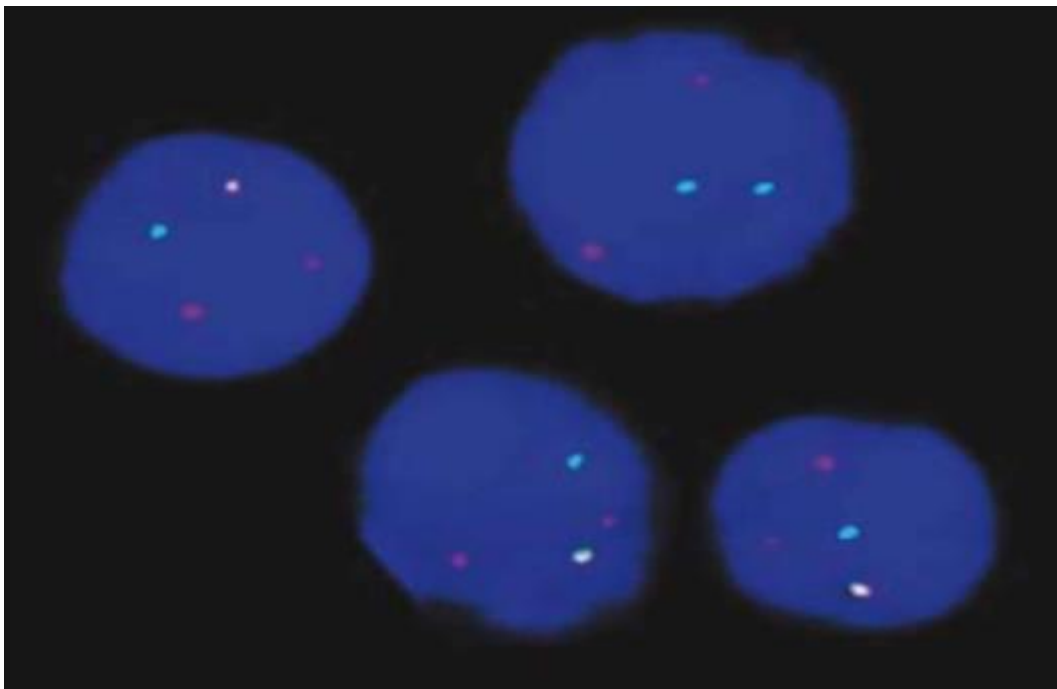


Figure 3: Image de FISH sur noyaux interphasiques d'un patient présentant une LMC.

1.7.3.4 BIOLOGIE MOLECULAIRE :

L'étude par biologie moléculaire est parmi les techniques les plus sensibles actuellement disponibles pour l'identification de la fusion BCR et ABL1. Elle est actuellement considérée comme un outil indispensable au diagnostic de LMC.

La fusion des gènes BCR et ABL1 est mise en évidence sur un extrait d'ARN totaux (ARNt), par amplification génique par une technique de Polymerase Chain Reaction (PCR) qualitative après transcription inverse (TI). Elle confirme le diagnostic en mettant en évidence le transcrite de fusion BCR-ABL1 dans les cellules médullaires ou, plus facilement, à partir d'un prélèvement sanguin. Elle permet aussi de définir l'isoforme moléculaire produit en fonction du point de cassure sur le gène BCR.

L'identification claire du type de transcrite permet un suivi fiable par quantification du taux résiduel de ce transcrite au cours du temps « Monitoring de la maladie résiduelle (MRD) ». Cependant, la difficulté de ce diagnostic moléculaire réside dans le fait que certains patients expriment des transcrits variants, le recours donc à une amplification multiplexe capable d'amplifier la plupart de ces transcrits est fortement recommandé [25].

1.7.3.4.1 AUTRES BILANS BIOLOGIQUES :

Ils ne sont pas nécessaires au diagnostic positif.

1.7.3.4.1.1 BIOPSIE OSTEOMEDULLAIRE :

Indiquée lorsque le médullogramme n'est pas contributif, elle montre une hyperplasie myéloïde ainsi que la présence de mégacaryocytes groupés en amas, sans myélofibrose.

1.7.3.4.1.2 BILAN D'HEMOSTASE :

Il objective un allongement du temps de saignement, un trouble de l'adhésivité et de l'agrégation plaquettaire. Une baisse du facteur V est parfois observée.

1.7.3.4.1.3 BILAN BIOCHIMIQUE :

Il montre un taux de phosphatase alcaline leucocytaire effondré. Plusieurs autres paramètres biochimiques sont augmentés : acide urique, uricosurie, lactate-déshydrogénase, Vitamine B12, transcobalamine I et lysozyme.

1.7.3.4.1.4 GLYCEMIE ET KALIEMIE :

L'hypercellularité entraîne de fausses hypoglycémies et hypokaliémies [26].

1.7.4 DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS :

1.7.4.1 POLYGLOBULIE DE VAQUEZ :

C'est une hémopathie maligne monoclonale caractérisée par une prolifération médullaire prédominante de la lignée érythroblastique. Elle est évoquée devant la présence d'une splénomégalie. L'hématocrite est le critère le plus évocateur de la maladie. Le diagnostic de polyglobulie est certain lorsque son taux est supérieur à 60% pour un homme et à 56% pour une femme et un taux d'hémoglobine supérieur à 18,5 grammes par décilitre (g/dl) chez l'homme et 16,5 g/dl chez la femme, 17 g/dl avec 2 g/dl de plus après une supplémentation. La vitesse de sédimentation globulaire est basse. La présence de la mutation JAK2 dans 95% des cas et l'absence de chromosome Philadelphie [27].

1.7.4.2 THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE (TE) :

Elle survient le plus souvent aux alentours de la soixantaine. Les signes sont un amaigrissement, des sueurs nocturnes, un syndrome anémique clinique, une splénomégalie, une hépatomégalie, des thromboses et/ou des hémorragies (épistaxis ; gingivorragies, hémorragies digestives). La découverte peut être fortuite à l'hémogramme car 20% des patients sont asymptomatiques. L'hémogramme montre une thrombocytose majeure pouvant dépasser 1000 G/L. Les analyses cytogénétiques montrent un chromosome absent et la présence des mutations Janus Kinases (JAK2) (50%), Myéloproliférative Leukemia (MPL) (5%) et Calreticuline (CALR) (25%) [27].

1.7.4.3 MYELOFIBROSE PRIMITIVE OU SPLENOMEGALIE MYELOÏDE (MFP OU SPM) :

C'est une hémopathie maligne clonale caractérisée par une prolifération médullaire prédominante des lignées mégacaryocytaires et granulocytaires. Elle se développe plus couramment chez les sujets âgés de plus de 60 ans. Evoquée devant la splénomégalie qui est importante et la leucocytose qui est modérément augmentée (10-30 G/L), elle se distingue de la LMC par l'existence d'une érythromyélie très caractéristique (10-15%) associée à une dystrophie érythrocytaire avec poïkylocytose et d'une fibrose collagène et /ou réticulinique très caractéristique rendant difficile la réalisation du myélogramme. Son diagnostic est posé devant l'absence de chromosome Philadelphie et la présence de la mutation JAK2 (50% des cas) et celle du gène MPL (moins de 10% des cas) [27].

1.7.5 EVOLUTION ET COMPLICATION :

1.7.5.1 EVOLUTION :

1.7.5.1.1 PHASE ACCELEREE :

Elle correspond à la transition entre la phase chronique et la phase blastique. Sa durée est de 6 à 12 mois en moyenne. Elle peut cependant être quasi inexistante, la phase blastique étant alors « explosive » (environ 20 % des cas) [54]. Elle est marquée par l'apparition de signes généraux tels qu'une altération de l'état général avec perte de poids, des sueurs nocturnes, une fièvre, une asthénie, une réapparition de la splénomégalie et des douleurs osseuses [21].

1.7.5.1.2 PHASE D'ACUTISATION OU CRISE BLASTIQUE :

Sa survenue est inéluctable avec un délai médian de 4 ans en l'absence de traitement. Elle est marquée par une majoration des signes cliniques associant des signes généraux importants (fièvre spécifique, sueurs, amaigrissement) et une splénomégalie importante. Il existe habituellement des signes d'insuffisance médullaire tels qu'une anémie, des hémorragies, et des infections à répétitions. Un syndrome tumoral peut être présent associant une hépatomégalie, des adénopathies et des douleurs osseuses. Des localisations blastiques extramédullaires peuvent également se voir, notamment une atteinte méningée ou des chloromes des tissus mous [28].

1.7.5.2 COMPLICATIONS :

On distingue deux grands types de complications :

1.7.5.2.1 COMPLICATIONS EVOLUTIVES :

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

1.7.5.2.2 COMPLICATIONS NON EVOLUTIVES :

A côté des complications évolutives inéluctables de la L.M.C, des complications non évolutives peuvent survenir et aggraver le pronostic.

1.7.5.2.2.1 COMPLICATIONS METABOLIQUES :

LE SYNDROME DE LYSE :

Le syndrome de lyse tumoral 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 hyperuraturie. L'acide urique urinaire en milieu acide précipite au niveau des tubules distaux et des tubules collecteurs avec un risque d'insuffisance rénale aiguë anurique. La libération de phosphate intracellulaire dépasse les capacités rénales d'excrétion et conduit à une hyperphosphorémie. La libération de potassium peut être responsable d'hyperkaliémie.

L'HYPERURICEMIE :

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.

L'hypercalcémie :

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

L'HYPOGLYCEMIE :

Elle est possible du fait de la consommation excessive, in vitro, par les granuleux anormalement nombreux.

1.7.5.3 LES COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES :

LES THROMBOSES :

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

LES HEMORRAGIES :

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

1.7.5.4 COMPLICATIONS RHEOLOGIQUES :

LA LEUCOSTASE :

Elle s'observe dans les formes très hyperleucocytaires de la LMC en phase myélocytaire. Elle peut s'observer aussi au moment de la transformation dans les grandes hyperleucocytoses blastiques. Sur le plan clinique, elle réalise deux tableaux assez fréquents : le poumon hyperleucocytaire, un tableau neurologique avec trouble de la conscience

LES INFARCTUS ET LES RUPTURES DE RATE :

La rupture de rate est rare et se traduit par un abdomen aigu chirurgical type hémopéritoine. L'indication chirurgicale ne se discute pas. Les infarctus se manifestent par des douleurs aiguës ou subaiguës de l'hypochondre gauche [29].

1.7.6 FACTEURS PRONOSTICS :

1.7.6.1 INDICE DE SOKAL :

Le score de Sokal a été établi sur une cohorte de patients traités par l'interféron (INF) en 1984 pour évaluer le risque d'accélération ou d'accutisation. Néanmoins, il reste valable à l'ère de l'IM où il est toujours utilisé au diagnostic comme reflet de la masse tumorale et du potentiel évolutif.

L'indice de Sokal discrimine mieux les patients traités par IM en termes de rémission cytogénétique complète (RCyC) et de survie sans progression (SSP) à 1 an.

Il est basé sur une analyse multi variée à partir de quatre facteurs pronostics indépendants : l'âge (en Années), la taille de la rate (débord costal en cm), le pourcentage de blastes sanguins et la numération plaquettaire (en milliers/mm³).

Il définit trois niveaux de risque d'évolution vers la transformation avec une médiane de survie significativement différente : survie médiane de 32 mois pour un risque élevé, 45 mois pour un risque intermédiaire et 60 mois pour un risque faible [30].

1.7.6.2 INDICE DE HASFORD :

En 1998, Hasford et al, ont proposé un nouvel indice (Indice de Hasford ou Euroscore) en démontrant après une étude réalisée sur une cohorte de patients, que l'indice de Sokal n'était pas suffisamment adapté au traitement par l'INF. Cet indice est basé sur les facteurs suivants l'âge, la taille de la rate, le pourcentage de blastes circulants, l'éosinophilie, la basophilie et le taux de plaquettes. Trois groupes sont ainsi formés avec une médiane de survie significativement différente [31].

1.7.6.3 SCORE EUTOS:

Ce score nouvellement établi à l'ère de la thérapie ciblée par les ITK sur une population d'adulte, a été publié en 2011. Il n'intègre que deux paramètres, la taille de la rate et le pourcentage de basophilie sanguine. Il permet de définir la probabilité du patient de ne pas être en RCyC à 18 mois de traitement. Un patient est considéré comme ayant un risque élevé quand son score EUTOS est supérieur à 87 [32].

Tableau I: Indices pronostic de la LMC

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

1.7.7 PRISE EN CHARGE :

1.7.7.1 BUT :

Le but est d'obtenir une rémission hématologique et moléculaire durable si possible d'éradiquer le clone d'oncogène (ph1) gage de la guérison.

1.7.7.2 AVANT INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE (ITK) :

a. LA CHIMIOThERAPIE CONVENTIONNELLE :

Plusieurs médicaments ont été utilisés :

- ***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.

- ***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.

- ***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].

b. IMMUNOTHERAPIE :

- ***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 5.106 UI/m² /Jr par voie sous cutanée. L'Interféron-alpha pégylé, 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 mnésiques, 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.

1.7.7.3 TRAITEMENT PAR ITK (thérapeutiques ciblée) :

1.7.7.3.1 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 BcrAbl en entrant en compétition avec l'ATP sur le site de liaison de l'ATP du domaine catalytique de l'oncogène [33].

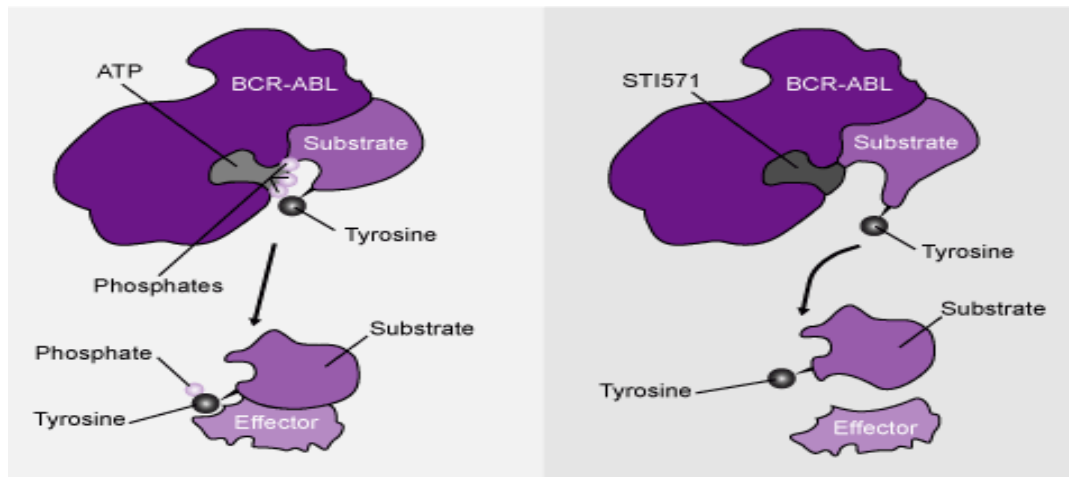


Figure 4: Interaction entre l'imatinib et le domaine kinase de Bcr-Abl.

Bien que l'imatinib inhibe Abl avec une très bonne efficacité ($IC_{50} = 2.5nM$), il peut également cibler les récepteurs PDGFR (Platelet-Derived Growth Factor Receptors) et c-Kit avec la même efficacité. La forme constitutivement active de ces récepteurs retrouvée dans les lignées cellulaires **GIST** (Gastro-Intestinal Stromal Tumor) très résistantes aux chimiothérapies et qui sont caractérisées par une mutation de c-Kit, est également sensible à cet ITK. En effet, 54% des patients répondent partiellement à l'imatinib, la maladie est stabilisée dans 28 % des cas et 14% résistent à la thérapeutique.

Jusqu'à présent l'**oxydoréductase NQO2** est la seule cible non tyrosine kinase décrite de l'imatinib. L'imatinib n'est donc pas spécifique de la protéine Abl, d'autres cibles pourraient intervenir dans son effet sur la cellule leucémique.

L'interaction entre l'imatinib et Bcr-Abl n'est possible que dans une conformation inactive et déphosphorylée de l'oncogène. Ceci permet de stabiliser l'oncogène sous sa forme inactive et donc de bloquer l'autophosphorylation de l'enzyme puis la transmission du signal. Ainsi l'imatinib est capable de réduire de 90% la formation de colonies myélocytaires et érythrocytaires de cellules LMC mais pas des cellules normales. Ce blocage de la prolifération *in vitro* des cellules de souris et humaines est corrélé à une augmentation de l'expression de la protéine p27 et de Chk2 (Check point protéine) au niveau du cycle cellulaire [34, 35].

Bien que l'efficacité de l'imatinib soit fortement réduite lors de la phase blastique, 96 % des patients en phase chronique ont une RHC à 12 mois et 69 % une

RCyC avec une très bonne tolérance à la thérapeutique. L'essai IRIS (International randomized study of interferon versus STI571), a permis de confirmer la supériorité du traitement ciblé sur l'activité de la kinase Bcr-Abl (imatinib) par rapport à l'interféron α .

Tableau II: Réponse des patients sous imatinib après 12 mois ou 60 mois de traitement d'après l'essai IRIS.

	12 mois	60 mois
RHC	96%	98%
RCyC	69%	87%
RMC	40%	70%

En 2003, une étude comparative entre l'efficacité de la thérapeutique à l'imatinib et de la combinaison entre l'INF α + Cytarabine met en évidence la supériorité de l'imatinib au niveau des réponses RHC, RCyC et RMC (97% vs 56% pour la RHC, 74% vs 8% pour la RCyC et 85% vs 22% pour la RMC) [34, 35].

1.7.7.3.2 ITK DE SECONDE GENERATION :

La meilleure compréhension des mécanismes de résistance a permis le développement d'autres ITK dits de seconde génération pour pallier aux résistances à l'imatinib.

Depuis 2007, le dasatinib et le nilotinib ont fait leur apparition et permettent 40 à 50% de rémission cytogénétique. Jusqu'à présent, ils étaient préconisés en seconde intention en cas de résistance à l'imatinib ou dans la phase blastique de la maladie. Cependant des essais de phase III très récents montrent que les ITK de seconde génération sont plus efficaces que l'imatinib lorsqu'ils sont donnés en première intention aux patients atteints de LMC. En effet, il a été observé que 100% des patients traités au nilotinib obtenaient une RCyC à 6 mois et 55% une RMM (Réponse Moléculaire Majeure) avec une survie sans évènement bien supérieure à celle obtenue après le traitement à l'imatinib. Même si cela reste à confirmer, le même type d'observation a été fait sur des patients traités au dasatinib en première intention [34, 35].

1.7.7.3.3 ITK DE TROISIEME GENERATION :

Les mutations dans le domaine kinase entraîne une forte résistance des cellules à la thérapeutique, en particulier la mutation T315I. La mutation T315I se situe dans la poche catalytique de l'oncogène ce qui rend les ITK de premières et secondes générations inadaptées.

Il a donc été développé récemment de nouveaux inhibiteurs ciblant une région extérieure au domaine catalytique. Le **ponatinib (AP24534)** a été synthétisé pour bloquer Bcr-Abl avec une efficacité telle qu'il bloque toutes les formes de Bcr-Abl y compris les formes mutées comme la T315I. Il inhibe également les Src kinases et le PDGFR. *In vitro*, sur des cellules Bcr-Abl+, il permet de bloquer la prolifération et d'induire l'apoptose des cellules. Son efficacité a également été démontrée dans le modèle animal et sur des cellules primaires de patients possédant ou pas la mutation T315I. En phase I, le ponatinib donne une RCyC chez 50% des patients en phase chronique et chez 100% des patients ayant une mutation T315I. Cependant, les patients en phases plus avancées semblent moins bien répondre ce qui suggère de possibles nouvelles mutations. Actuellement, le ponatinib est en phase II clinique et aucune mutation conférant une résistance n'a été observée [36].

1.7.8 REPONSE AU TRAITEMENT :

L'évaluation des résultats à long terme (la survie globale et la survie sans progression) prend de nombreuses années et ne permet pas d'adapter ni d'optimiser le traitement de chaque patient. Par conséquent, il est nécessaire d'évaluer les réponses hématologiques, cytogénétique, et moléculaire (Tableau III), comme marqueur de substitution précoce de l'évolution à long terme. La première étape est la réponse hématologique (RH) définie l'absence de splénomégalie, un taux de leucocytes $< 10 \times 10^9/L$, un taux de basophiles $< 5\%$ et un taux de plaquettes $< 500 \times 10^9/L$. Elle doit être obtenue dans les 3 premiers mois. L'utilité de l'évaluation de la RH est entravée par la grande utilisation de l'hydroxyurée avant l'ITK. Ainsi toute absence de RH complète à 3 mois, pour une raison quelconque, doit être considérée comme un échec, exigeant alors un changement de traitement.

La deuxième étape est la réponse cytogénétique (RCy) qui est définie par le pourcentage de chromosome Ph. Elle est dite complète lorsqu'en l'absence de Ph ;

Caractéristiques cliniques, facteurs pronostiques et évolution de la leucémie myéloïde chronique (LMC) traitée par l'imatinib mésylate (GLIVEC®) au Mali.

partielle lorsque $0 < Ph \leq 35\%$; mineure si $36 \leq Ph \leq 65\%$ et minime si $66 \leq Ph \leq 95\%$. Elle est majeure lorsque qu'elle est complète et partielle, et absente lorsque le pourcentage est $> 95\%$.

Enfin la troisième étape est la réponse moléculaire (RM) qui est définie par le ratio des copies de Bcr-Abl sur les copies du gène de contrôle. Elle est majeure lorsque le ratio est $< 0,1\%$ et profonde lorsque le transcrit Bcr-Abl est indétectable ou le ratio $< 0,01\%$. La correspondance entre la RCy et la RM n'est pas absolue, mais est assez bonne. Chaque fois qu'il est possible, les deux réponses doivent être considérés, pour la meilleure évaluation de la réponse [37, 38].

Tableau III: Critères de réponse au traitement (37).

Réponse hématologique complète (RHC)	Réponse cytogénétique (RCy)	Réponse moléculaire (RM)
Plaquettes $< 500 \times 10^9/L$ Leucocytes $< 10 \times 10^9/L$ Basophiles $< 5\%$ Pas de splénomégalie	Complète (RCyC) Ph+ 0% Partielle (RCyP) Ph+ 1-35% Mineure (RCym) Ph+ 36-65% Minime Ph+ 66-95% Aucune Ph+ $>95\%$ Majeure = complète + partielle (RCyM)	Ratio Bcr-Abl/gène de contrôle *RMM $< 0,1\%$ **RMC : - RMC ⁴ $< 0,01\%$ - RMC ^{4,5} $< 0,0032\%$ - RMC ⁵ $< 0,001\%$
Suivi Tous les 15 jours jusqu'à obtention de la RHC Puis tous les 3 mois	Suivi Au diagnostic à 3 mois et 6 mois Tous les 6 mois jusqu'à RCyC	Suivi Tous les 3 mois jusqu'à RMM Puis tous les 6 mois
Recherche de mutation : en cas d'échec, de réponse suboptimale, d'augmentation significative du transcrit, et avant tout changement de traitement.		

L'ELN avait en 2006 défini les réponses à l'imatinib en distinguant des réponses optimales, des réponses suboptimales, des échecs, et des situations d'alarme, selon le niveau de réponse hématologique, cytogénétique et moléculaire obtenu à 3, 6, 12 et 18

mois. En 2009 ces recommandations ont été révisées (Tableau IV).

La réponse optimale à tout traitement de première intention ITK est défini à :

- ✓ 3 mois par une RH complète
- ✓ 6 mois par une RCy partielle ou complète
- ✓ 12 mois par une RCy complète
- ✓ 18 mois par un RM majeure

A tout moment la RCy et la RM doivent rester stables. Dans ces cas, il n'y a aucune indication pour un changement de traitement.

L'échec est défini à :

- ✓ 3 mois par l'absence de toute RCy (Ph +> 95%) et / ou un niveau de transcription de plus 10% de Bcr-Abl
- ✓ 6 mois par l'absence d'une RCy partiel (RCy, Ph +> 35%) et / ou une transcription du gène Bcr-Abl Niveau> 10%
- ✓ 12 mois par l'absence d'une RCy complète (RCyC, Ph + = 0) et / ou une transcription Bcr-Abl de plus de 1%

Dans tous ces cas, un changement de traitement est obligatoire. Toutes les situations intermédiaires entre réponse optimale et échec sont décrites sous le nom de réponse suboptimale, ce qui signifie que, dans ces cas, la surveillance doit être plus fréquente. Au cours de l'évolution, toute perte de RH complète ou de RCy complète est synonyme d'échec, de même que l'apparition d'une mutation T315I dans le domaine kinase [37, 38].

Tableau IV: Définition de la réponse à l'imatinib en première ligne, ELN 2009 (6).

	Réponses optimales	Réponses suboptimales	Echecs
Mois 3	RHC et au moins RCy mineure	Pas de RCy	< RHC
Mois 6	Au moins RCyP	<RCyP	Pas de RCy
Mois 12	RCyC	RCyP	<RCyP
Mois 18	RMM	< RMM	<RCyC
Tout le temps	RMM à RMC	Perte de RMM Mutation encore sensible à l'imatinib	Perte de RHC Perte de RCyC Mutations peu sensibles à l'imatinib *ACC/Ph+

RESISTANCE :

La résistance à l'imatinib peut être primaire ou secondaire. La résistance primaire est définie par l'absence de réponse hématologique complète (RHC) à 3 mois, de réponse cytogénétique partielle (RCyP) à 6 mois, de réponse cytogénétique complète (RCyC) à 1 an, et de réponse moléculaire majeure (RMM) à 18 mois. La résistance secondaire correspond à la perte d'une réponse hématologique ou cytogénétique, ou la réascension du taux de Bcr-Abl.

INTOLERANCE :

L'imatinib est très rarement responsable d'une toxicité sévère de grades 3 ou 4 justifiant l'arrêt du traitement et la prescription d'un ITK2. Les cytopénies sont transitoires, survenant au cours des premières semaines de traitement. La persistance d'une anémie peut nécessiter la prescription d'érythropoïétine. La chronicité de certains effets secondaires de grade 1 ou 2 (crampes musculaires, diarrhées, lésions cutanées, rétention hydrique) peut devenir invalidante et nécessiter l'arrêt du traitement si les traitements symptomatiques sont inefficaces et son remplacement par un ITK2. Les toxicités croisées entre imatinib et ITK2 sont rares [6, 39].

1.7.9 SURVEILLANCE DES ITK :

Les modalités de surveillance sous Imatinib sont résumées dans les recommandations pour le suivi des patients selon l'ELN (Tableau IV).

1.7.9.1 SUIVI CYTOGENETIQUE :

L'obtention de la rémission cytogénétique complète est, quel que soit le traitement, une étape indispensable. Celle-ci est définie par 0% de cellules Ph1+, tandis que la réponse majeure est définie par moins de 35% de cellules Ph1+, et la réponse mineure entre 36 et 65%. Le but est l'obtention de la réponse cytogénétique complète durable. Cette appréciation doit se faire sur au moins 30 mitoses. Si le nombre de mitoses est inférieur à 30, une étude par Fish interphasique est nécessaire.

Chez les patients traités par Imatinib, un caryotype tous les 6 mois la première année est indispensable, puis tous les ans. Un des buts de cet examen est la détection de l'émergence d'anomalies cytogénétiques clonales décrites avec l'Imatinib dans les cellules Ph1-.

Une étude à 3 mois par cytogénétique conventionnelle ou FISH peut également être envisagée permettant de détecter les réponses précoces [40].

Pour les patients recevant un autre traitement à l'exclusion de l'allogreffe, un caryotype tous les 6 mois jusqu'à l'obtention d'une RCyC est recommandé puis tous les ans si la RCyC est obtenue.

Concernant le suivi d'une greffe allogénique, les indications de la cytogénétique restent à préciser et pourraient se discuter en cas de positivité persistante de la RQ-PCR.

1.7.9.2 SUIVI MOLECULAIRE :

Pour démontrer l'obtention d'une rémission moléculaire, la quantification du transcrit par RQ-PCR est nécessaire. Cela est réalisé en mesurant le rapport entre l'expression du transcrit Bcr-Abl et un gène de référence. La valeur de ce ratio est exprimée le plus souvent par rapport à une lignée de référence. En pratique, l'efficacité du traitement est mesurée par la diminution de ce rapport jusqu'à des chiffres pouvant atteindre $10^{-5}/10^{-6}$. Cette valeur correspond de manière arbitraire à la présence d'une

cellule d'une lignée de référence sur $10^{-5}/10^{-6}$. La surveillance moléculaire des patients est indispensable et doit comporter un prélèvement au diagnostic puis ensuite un prélèvement au mieux tous les 3 mois dans le sang périphérique pour l'analyse quantitative de l'expression du transcrite. La surveillance moléculaire par RQ-PCR au cours du traitement par imatinib est apparue récemment particulièrement importante. Elle a un triple intérêt :

- ✓ C'est le seul outil qui permet de suivre des malades en RCyC. Au moment de la RCyC, les patients ont un taux d'expression très hétérogène pouvant varier de plusieurs logs justifiant des examens successifs qui vont permettre l'étude de l'évolution de cette maladie résiduelle ;
- ✓ Elle permet de dépister précocement les patients résistants au traitement (non-répondeurs et en rechute) justifiant les recherches de mutations du gène abl qui pourraient guider l'attitude thérapeutique ;
- ✓ Elle permet de définir parmi les patients ceux qui sont de bons pronostics [absence d'évolution chez les patients ayant eu une diminution supérieure ou égale à 3 logs après 12 mois de traitement **[41]**].

La surveillance moléculaire après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est également particulièrement importante, car une réponse moléculaire complète est la règle (absence de transcrite Bcr-Abl). Elle s'effectue de façon systématique et régulière tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois. La rechute moléculaire est définie par la réapparition du signal Bcr-Abl à partir d'un niveau de positivité de l'ordre de 10^{-4} , vérifié sur deux examens successifs effectués à un mois d'intervalle. En cas de persistance ou de réapparition du transcrite Bcr-Abl, détecté par la surveillance moléculaire régulière, un traitement sera proposé, qu'il s'agisse d'IFN- α , d'imatinib ou d'injection de lymphocytes du donneur. L'efficacité du traitement sera confirmée par le suivi en RQ-PCR. Un essai en cours du groupe FICMC étudie l'intérêt de l'Imatinib après rechute post-greffe **[41]**.

PATIENTS

ET

METHODES

2 PATIENTS ET METHODES

2.1 TYPE D'ETUDE ET PERIODE D'ETUDE :

Il s'agissait d'une étude descriptive, analytique avec recueil rétrospectif des données portant sur les dossiers médicaux des malades. Notre étude a porté sur une période de 16 ans, du 1^{er} Janvier 2005 au 31 Décembre 2020.

2.2 LIEU DE L'ETUDE OU CADRE D'ETUDE :

L'étude s'est réalisée dans le service d'hématologie et d'oncologie médicale du CHU du point G, situé à 7,8 kilomètres du centre-ville de Bamako constitue la plus grande formation hospitalière du pays. Ce service a été créé en juin 1998. Le bâtiment accueillant le service est un bâtiment en étage. Il est situé entre le service de cardiologie A et le service de maintenance de l'hôpital du Point G au Sud-Est, le bâtiment de l'ex-service de médecine interne à l'Ouest, le service de cardiologie A au Nord et l'unité de consultation de rhumatologie et le service de maintenance au sud.

Le RDC comporte neuf salles d'hospitalisation pour une capacité de 15 lits d'hospitalisation (ordinaire et chimiothérapie), les bureaux (du chef de service d'oncologie et du major), la salle des infirmières, deux salles de consultations externes, une salle d'attente, deux salles de consultation pour chimiothérapie, une salle de stabilisation, une salle de pansement, une salle de consultation pour soins palliatifs et de support, une salle de réunion et un bureau de coordination des activités.

L'étage comporte 3 salles de chimiothérapie du jour comprenant 19 places (7 lits et 12 fauteuils), le bureau du chef de service d'hématologie, deux bureaux pour médecin, le bureau du secrétaire, le bureau des internes, une salle de stock de Glivec® et une salle pour préparation des produits de chimiothérapie équipée d'une hotte.

Les activités principales du service sont l'octroi des soins curatifs et / ou palliatifs à travers des consultations externes et la prise en charge des patients hospitalisés, la formation des étudiants en cycle de spécialisation, mais également ceux suivant le cursus de médecine générale.

2.3 POPULATION D'ETUDE :

Il s'agissait patients traités par le GLIVEC® durant la période du 1^{er} janvier 2005 au 31 décembre 2020 pour LMC.

2.3.1 CRITERES D'INCLUSION :

Il s'agissait de patients chez qui le diagnostic de LMC a été confirmé par biologie moléculaire ou par cytogénétique en phase chronique ou accélérée, qui sont inscrits dans le programme GIPAP (MAS) également suivi avec un dossier complet.

2.3.2 CRITERES DE NON INCLUSION :

N'étaient pas inclus :

- ✓ Les patients en phase de transformation aigue ou accutisation.
- ✓ Patients sous Glivec® avec dossier incomplet ou non disponible

2.4 VARIABLES ETUDIEES :

Les paramètres sur lesquels notre étude a porté étaient :

- ✓ Les données sociodémographiques : âge, sexe, ethnie, occupation, résidence habituelle.
- ✓ Les données cliniques : motif de consultation ou d'hospitalisation, signes de l'examen clinique, état général (OMS), splénomégalie/taille, hépatomégalie/taille, adénopathie/taille, comorbidités.
- ✓ Les données para cliniques : NFS, myélogramme, caryotype, biologie moléculaire.
- ✓ Les données évolutives, pronostiques et thérapeutiques
 - Phases de la maladie (phase chronique et accélérée)
 - Score pronostique (Sokal)
 - Thérapeutique = traitements reçus
 - Evolution sous traitement

2.5 DEFINITIONS OPERATIONNELLES :

2.5.1 PARAMETRES CLINIQUES :

Ils comportaient la recherche :

- Délai diagnostique qui le temps entre le premier signe de la maladie au diagnostic
- Antécédents du patient qui l'ensemble des maladies et problèmes de santé dont avait souffert le patient.
- Altération de l'état général (asthénie, anorexie et amaigrissement)
- Splénomégalie, une rate accessible à la palpation.
- Signes d'hyperviscosité sanguine que sont l'acouphène, les vertiges, les céphalées.
- Thrombose : thrombophlébite, priapisme,
- Syndrome infectieux,
- Syndrome tumoral associé que sont des adénopathies et une hépatomégalie
- Leucémides.

2.5.2 PARAMETRES PARACLINIQUES :

A l'hémogramme :

- Hyperleucocytose définie par un nombre de globules blancs supérieur à 10 000/mm³.
- Thrombocytose définie par un nombre de plaquettes supérieur à 450 000/mm³
- Anémie évaluée à partir du taux d'hémoglobine. Elle était considérée comme profonde si le taux d'hémoglobine était inférieur à 6g /dl ; sévère si ce taux était compris entre [6g et 9g/dl [et modérée si le taux d'hémoglobine était compris entre [9 et 12g /dl [.
- Thrombopénie définie par un nombre de plaquettes inférieur à 150 000/mm³.
- Myélémie définit par la présence d'éléments sanguins immatures dans le sang.

Au médullogramme

Nous avons défini la richesse, le pourcentage des blastes et la phase de la maladie.

Au caryotype

La recherche de la translocation t (9 ;22) ou la présence d'éventuelles anomalies chromosomiques.

Biologie moléculaire

La recherche de la fusion BCR-ABL1

2.5.3 PARAMETRES THERAPEUTIQUES :

La posologie, la durée de prescription ainsi que les effets secondaires de l'imatinib ont été étudiés.

2.5.4 PRONOSTIC DE LA MALADIE :

L'indice de SOKAL selon la formule définie en 1984 permet de classer les malades en trois groupes selon le risque de progression vers la phase blastique :

- Risque élevé (indice de SOKAL > 1,2)
- Risque intermédiaire (indice de SOKAL \geq 0,8 mais \leq 1,2)
- Risque faible (indice de SOKAL < 0,8)

2.5.5 PARAMETRES EVOLUTIFS :

Les modalités évolutives étudiées étaient :

- Une réponse clinique définit par une disparition de tous les symptômes et signes cliniques de la maladie, en particulier de la splénomégalie. La réponse clinique était évaluée entre 2 et 3 mois.
- Une réponse complète hématologique définit par une normalisation de la numération formule sanguine, associée à un taux de plaquettes \leq 450000/mm³ et une réponse clinique. La réponse hématologique était évaluée entre 2 et 3 mois.

- Absence de réponse cytogénétique (Persistance de plus de 95% de mitoses Ph+).
- La réponse cytogénétique partielle (Présence de 1 à 34% de cellules Ph+).
- La réponse cytogénétique complète (Pas de cellule Ph+). La réponse cytogénétique était évaluée à 6, 12 et 18 mois.
- L'accélération qui est définie par une blastose médullaire supérieure à 15% mais inférieur à 30%.
- L'accutisation qui est définie par une blastose médullaire $\geq 30\%$.

2.5.6 Devenir :

- Les perdus de vue, sont définis par l'absence de consultation au-delà d'un an.
- La date de décès était précisée.

2.5.7 TOXICITES HEMATOLOGIQUES :

Tableau V: Grade de toxicité hématologique

	Neutropénie	Anémie	Thrombopénie
Grade I	1.5 à 2 G/L	9,5 à 10,9 g/dl	75 à 99 G/L
Grade II	1 à 1,5 G/L	8 à 9,4 g/dl	50 à 74 G/L
Grade III	0,5 à 1 G/L	6,5 à 7,9 g/dl	25 à 49 G/L
Grade IV	< 0,5 G/L	< 6,5 g/dl	< 25 G/L

2.5.8 SURVIE GLOBALE :

Correspond à la durée de vie du patient depuis l'apparition des premiers signes de la maladie. Elle a été évaluée en année par la méthode de Kaplan Meier.

L'estimateur de Kaplan-Meier :

Egalement connu sous le nom de l'estimateur produit-limite, est un estimateur pour estimer la fonction de survie d'après des données de durée de vie. En recherche médicale, il est souvent utilisé pour mesurer la fraction de patients en vie pour une certaine durée après leur traitement.

2.6 RECUEILS ET ANALYSE DES DONNEES :

Les données ont été collectées pour chaque patient sur une fiche d'enquête individuelle et enregistrées sur le logiciel SPSS version 27 pour analyse et interprétation. Les tableaux et les figures ont été réalisés à l'aide du logiciel IBM SPSS version 27 pour Windows.

2.7 CONSIDERATION ETHIQUE :

- Notre étude a démarré après approbation du protocole de thèse.
- Les droits de propriété intellectuelle des différents acteurs ont été respectés. En effet, nous n'avons en aucun cas modifié les informations recueillies dans les documents consultés.
- Les patients n'ont bénéficié aucune retombée financière pour cette étude.

RESULTATS

3 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 du Point G de Janvier 2005 à Décembre 2020 soit une période de seize ans.

3.1 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ET SOCIODEMOGRAPHIQUES :

3.1.1 POPULATION D'ETUDE :

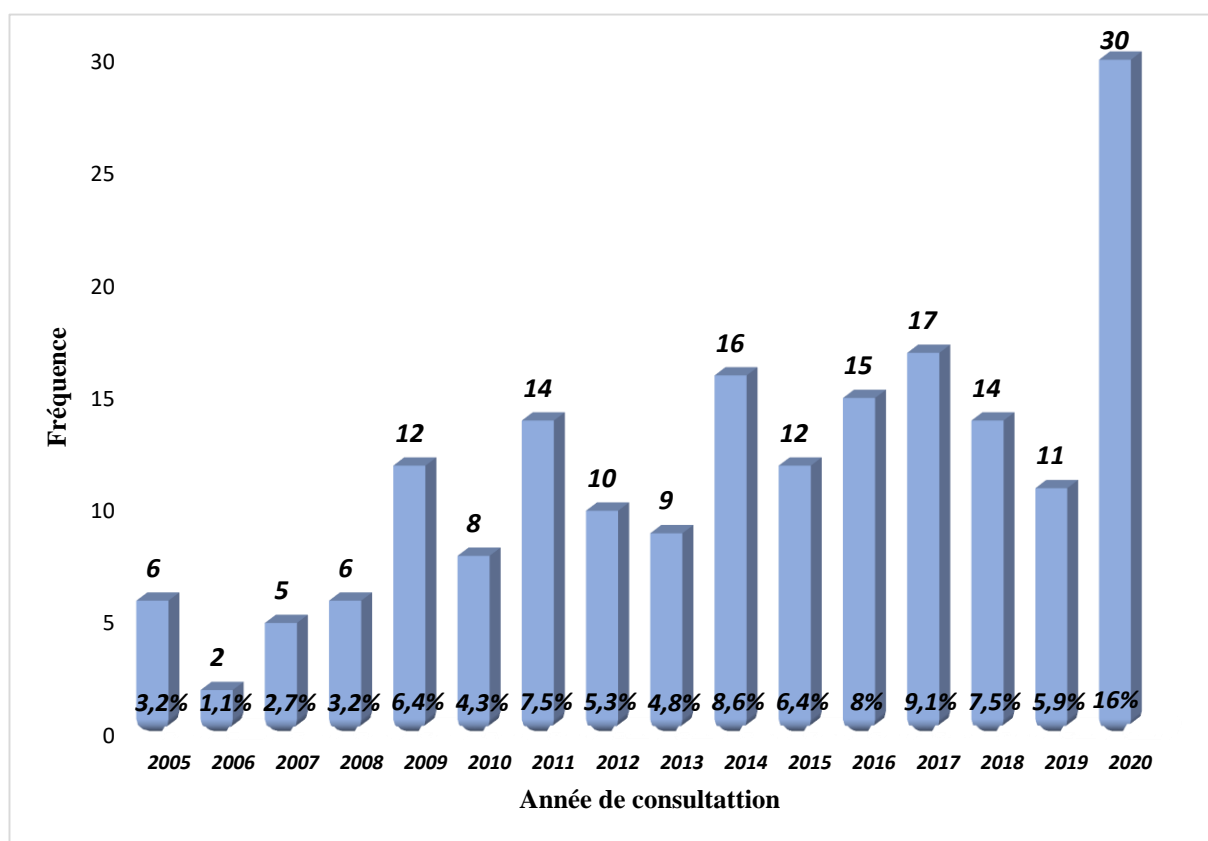


Figure 5: Evolution du nombre de nouveaux cas selon l'année.

Le nombre moyen de patients par année était de 12 ± 6 patients. Le plus grand nombre de patients a été recruté en 2020 avec 30 patients soit 16%.

3.1.2 AGE :

Tableau VI: Répartition des patients par tranche d'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 à 45 ans avec 38 %.

3.1.3 SEXE :

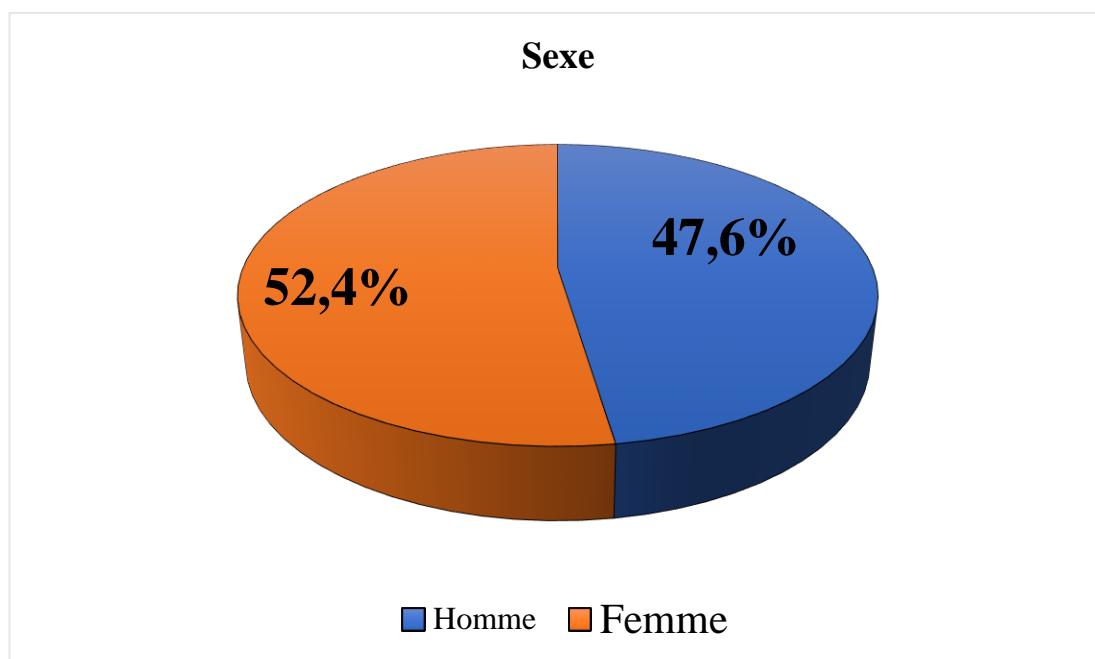


Figure 6: Répartition des patients en fonction du sexe.

Nous avons noté une prédominance féminine (52,4 %) avec un sex-ratio de 0,90.

3.1.4 PROVENANCE :

Tableau VII: répartition des patients en fonction de l'origine géographique.

Résidence	Effectif (n)	Pourcentage
Bamako	112	59,9
Kayes	30	16,0
Sikasso	12	6,4
Ségou	11	5,9
Koulikoro	7	3,7
Mopti	7	3,7
Tombouctou	2	1,1
Gao	1	0,6
Hors Mali	5	2,7
Total	187	100

La majorité de nos patients était de Bamako soit 59,9%. Nous avons retrouvé 5 patients provenant hors du Mali :4 de la Guinée Conakry et 1 de la Côte d'ivoire.

3.1.5 PROFESSION :

Tableau VIII: Répartition des patients en fonction de la profession.

Profession	Effectifs (n)	Pourcentage
Ménagère	68	36,4
Commerçant	27	14,4
Etudiant/Elève	21	11,2
Agriculteur	16	8,6
Ouvrier/Technicien	13	6,9
Profession libérale	8	4,3
Enseignant	6	3,2
Professionnel de la santé	6	3,2
Agent financier	5	2,7
Militaire	5	2,7
Autres	12	6,4
Total	187	100

Parmi les professions connues, il y'avait une prédominance des ménagères avec une fréquence 36,4 % suivies des commerçants 14.4 %.

Les autres = 2 ingénieurs, 1 agronome, 1 journaliste, 1 administrateur, 1 secrétaire, 1 vendeuse, 1 marabout, 1 maitre coranique, 1 pêcheur, 1 éleveur et 1 retraité.

3.2 ASPECTS CLINICO-BIOLOGIQUES AU DIAGNOSTIC :

3.2.1 COMORBIDITES :

Tableau IX: Répartition des patients en fonction du type de comorbidités.

Comorbidité	Effectif (n = 32)	Pourcentage
HTA	13	40,63
Hépatite B	7	21,9
Diabète	3	9,38
Tuberculose pulmonaire	2	6,25
Drépanocytose SS	1	3,12
Hépatite C	1	3,12
HIV	1	3,12
IRC	1	3,12
Lupus systémique	1	3,12
Maladie de Parkinson	1	3,12
Tuberculose Osseuse	1	3,12

Il a été retrouvé chez 6 patients (18,75%) une pathologie dysimmunitaire dont 3 cas de Diabète, 1 cas de Drépanocytose homozygote SS, 1 cas de VIH et 1 cas de Lupus. L'HTA était présente chez 40,63% et l'hépatite B était retrouvé chez 21,9% de nos patients ayant une comorbidité.

3.2.2 DELAI DIAGNOSTIC :

Tableau X: Répartition des patients selon le délai de la consultation et du début de traitement.

	Délai entre 1 ^{er} signe et 1 ^{ère} consultation	Délai entre 1 ^{ère} consultation et le diagnostic	Délai entre 1 ^{ère} consultation et début du traitement par glivec
Moyenne	14,72 mois	2,13 mois	5,23 mois
Minimum	1 mois	0,30 mois	0,62 mois
Maximum	49 mois	37,62 mois	76,58 mois

Nous avons constaté que le délai moyen, entre le premier signe et la première consultation était de 14,72 mois, avec des extrêmes de 1 et 49 mois ; le délai moyen entre la première consultation et la confirmation du diagnostic de 2,13 mois avec des extrêmes de 0,3 et 37,62 mois et le début du traitement par imatinib (Glivec®) de 5,23 mois avec des extrêmes de 0,62 et 76,58 mois.

3.2.3 MOTIF DE CONSULTATION ET / OU D'HOSPITALISATION :

Tableau XI: Répartition des patients en fonction du motif de consultation et / ou d'hospitalisation.

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

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%.

3.2.4 SIGNES CLINIQUES A L'ADMISSION :

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

Signes à l'admission	Effectif (n=187)	Pourcentage
Splénomégalie	170	90,9
Pâleur cutanéomuqueuse	50	26,7
Hépatomégalie	40	21,3
Céphalées	39	20,8
Vertiges	38	20,3
Adénopathie	34	18,2
Hypoacousie	25	13,4
Vision trouble	22	11,8
Acouphène	17	9,1
Dyspnée	14	7,5
Surdité	10	5,4
Nodules sous cutanés	8	4,3
Priapisme	3	1,6

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

3.2.5 TAILLE DE LA RATE :

Tableau XIII: Répartition selon la taille de la rate.

Taille de Splénomégalie en cm à partir du rebord costal gauche	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%. La taille moyenne de la rate était de $14,80 \pm 7,06$ cm avec des extrêmes de 1 et 30 cm.

3.2.6 HEPATOMEGALIE :

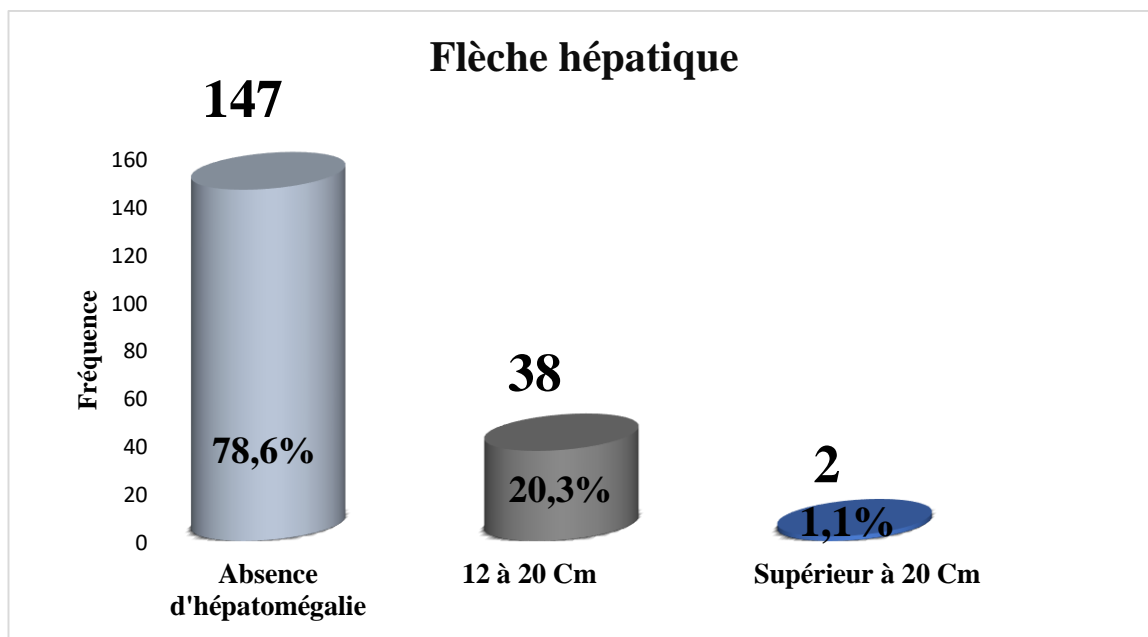


Figure 7: Répartition des patients selon la flèche hépatique.

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.

3.2.7 DONNEES BIOLOGIQUES :

3.2.7.1 HEMOGRAMME :

Tableau XIV: Répartition des patients selon les données de l'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%.

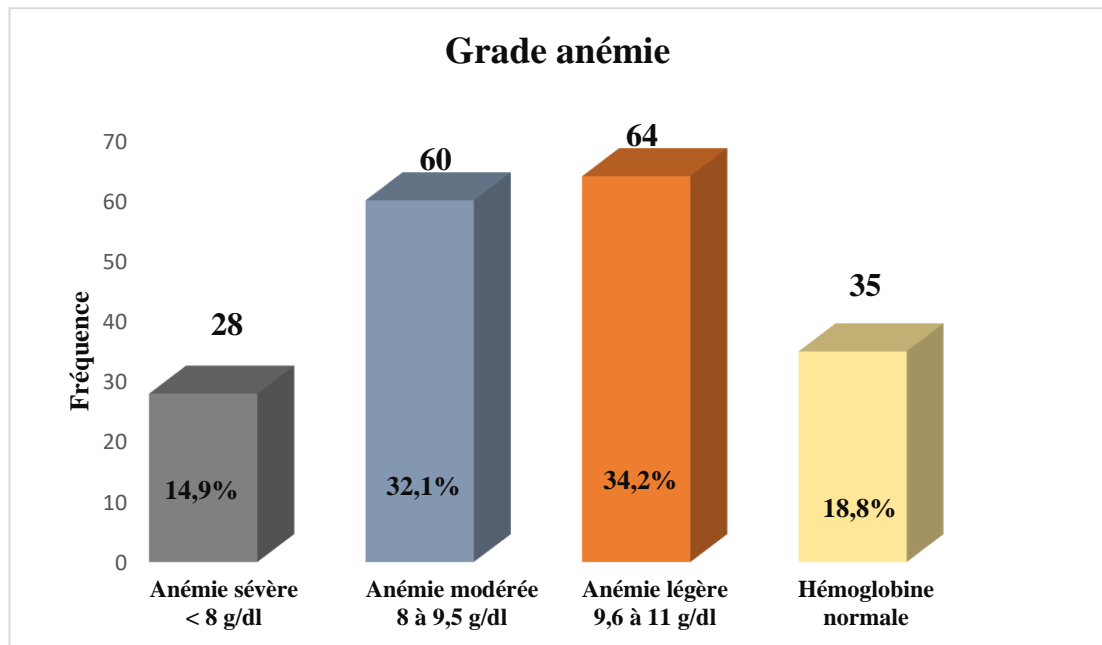


Figure 8: Répartition des patients selon le grade de l'anémie.

L'anémie était dans la plupart des cas une anémie légère avec 34,2%.

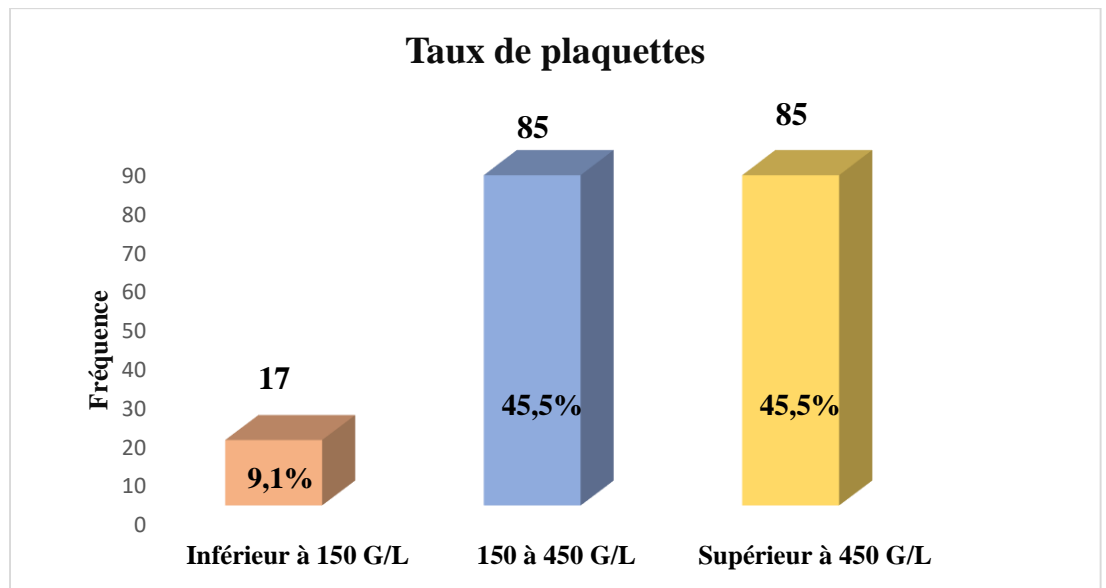


Figure 9: Répartition des patients selon le grade de la thrombopénie.

Dans notre série 9,09% des malades présentaient une thrombopénie et 45,5% une thrombocytose.

3.2.7.2 MEDULLOGRAMME :

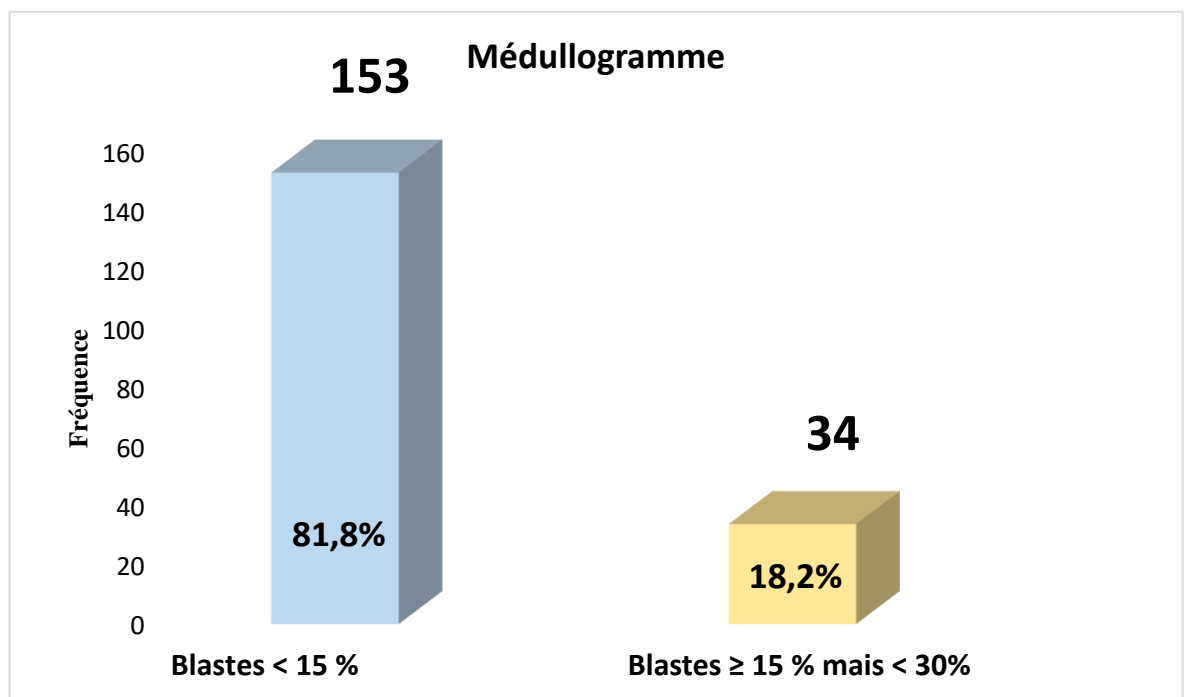


Figure 10: Répartition des patients selon le médullogramme au diagnostic.

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

3.2.7.3 EXAMEN DE CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC :

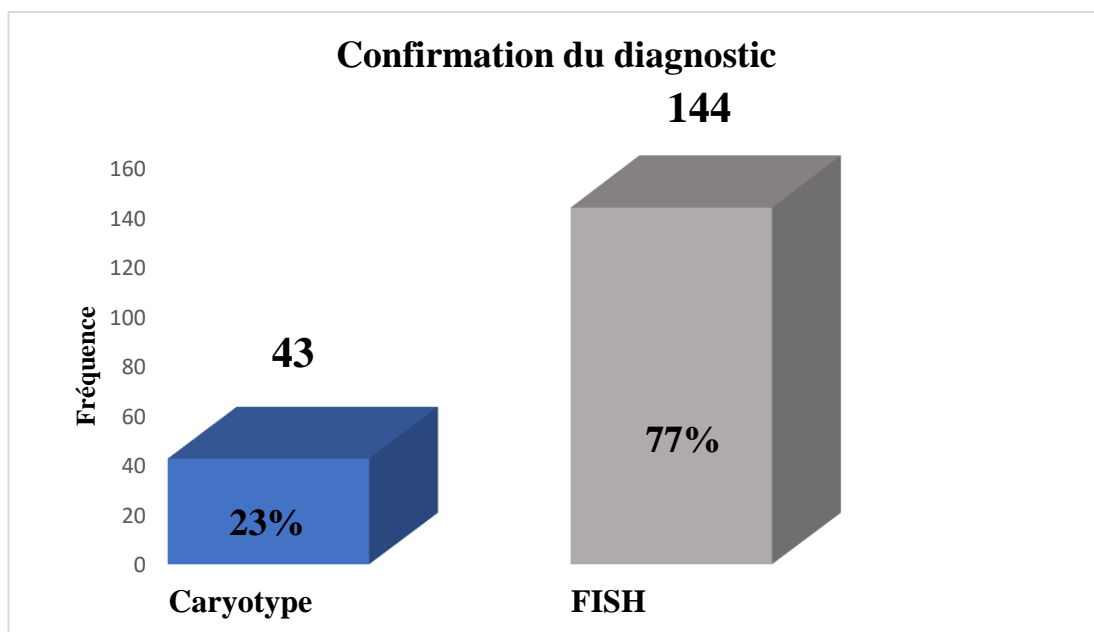


Figure 11: Répartition des patients selon l'examen de confirmation du diagnostic.

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

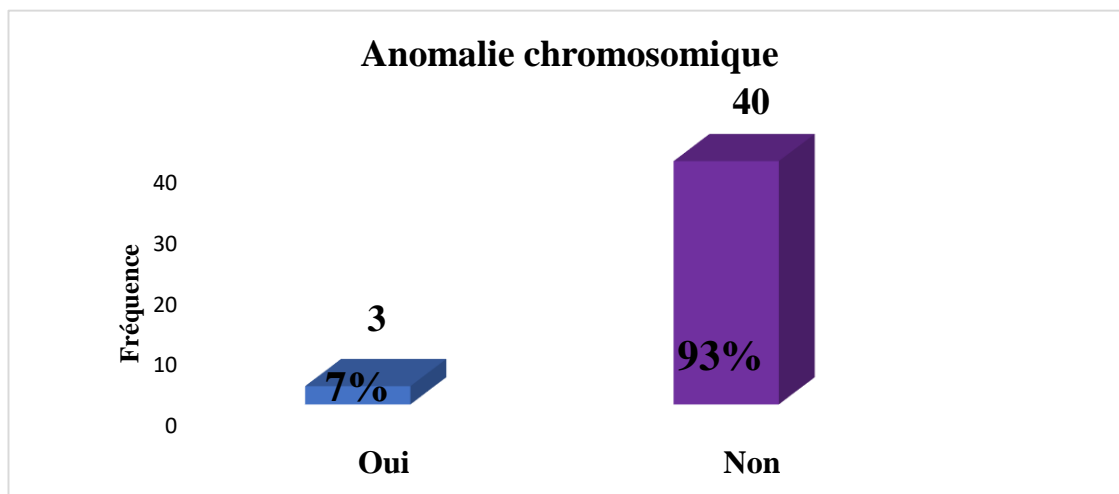


Figure 12: Répartition des patients selon la présence d'anomalie chromosomique au caryotype.

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

3.2.8 STADE DE LA MALADIE :

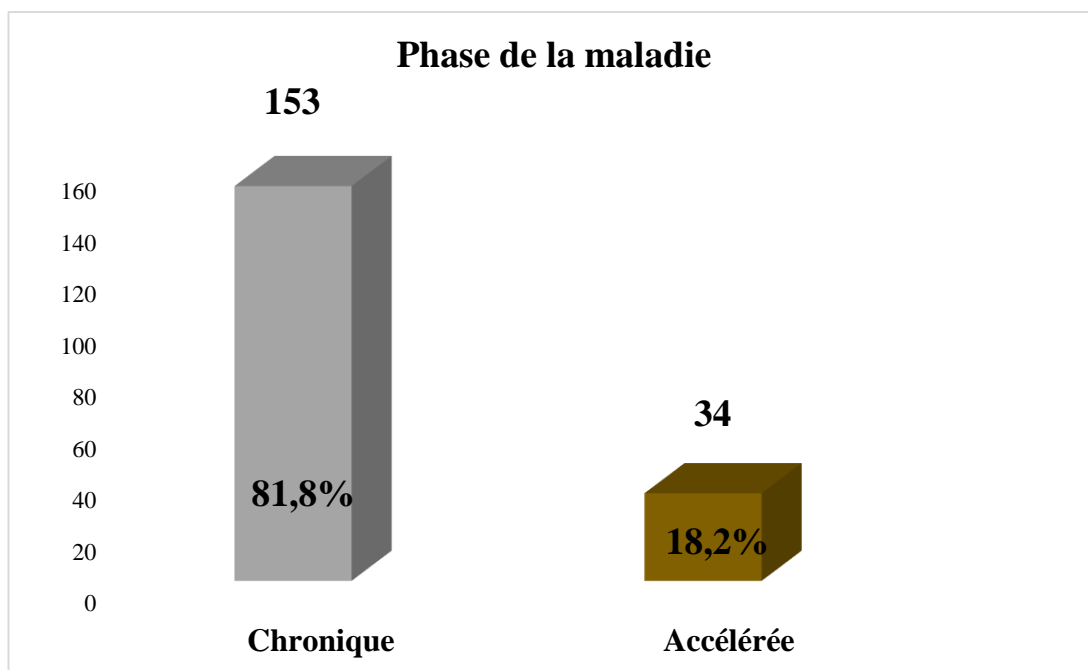


Figure 13: Répartition des patients en fonction de la phase de la maladie au diagnostic.

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

3.2.9 PRONOSTIC DE LA MALADIE :

Tableau XV: 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.

3.3 DONNEES THERAPEUTIQUES :

3.3.1 LE TYPE DE TRAITEMENT AVANT LE GLIVEC® :

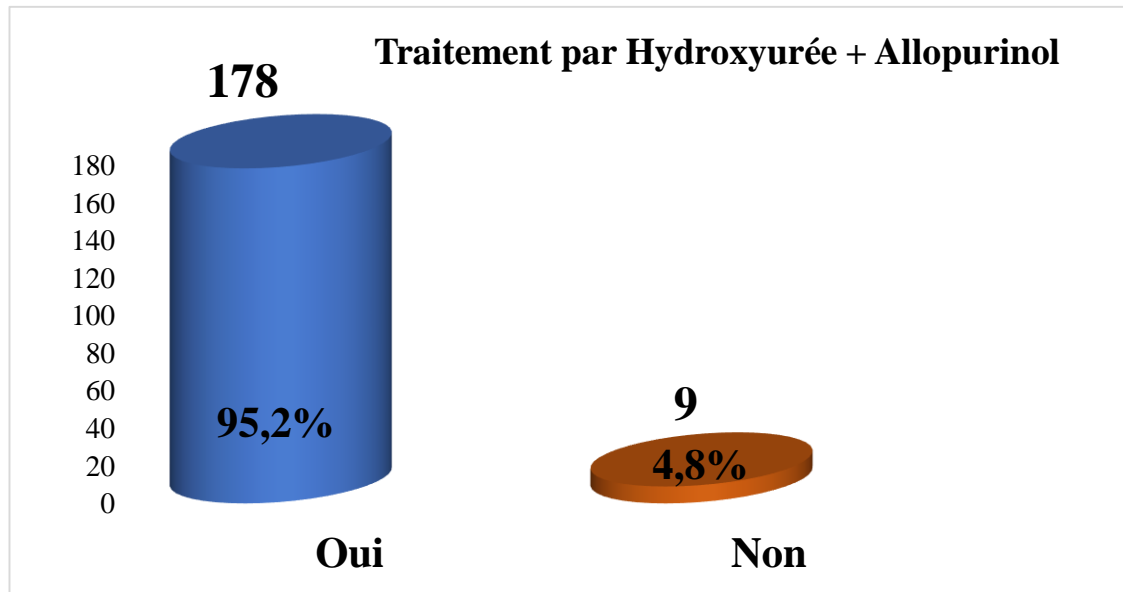


Figure 14: Répartition des patients en fonction du traitement de départ.

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

3.3.2 TRAITEMENT PAR GLIVEC® :

3.3.2.1 DOSE DE GLIVEC® AU DEBUT DU TRAITEMENT :

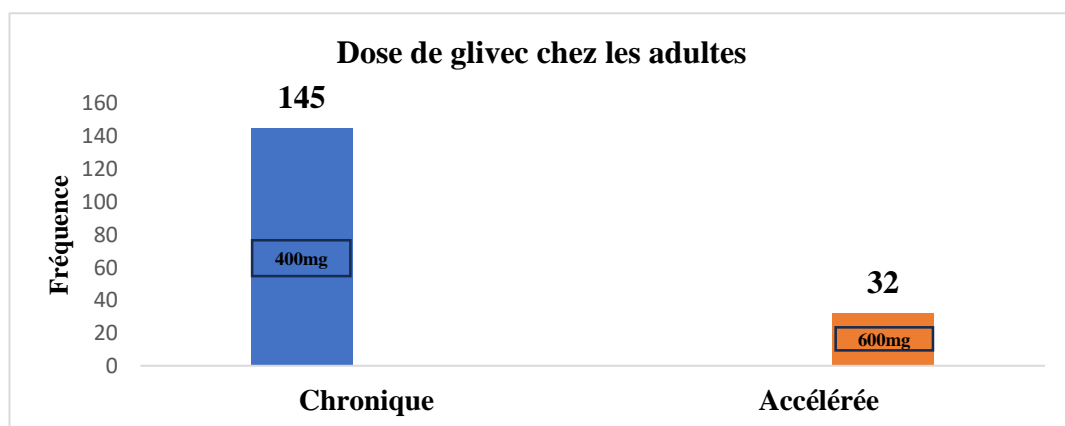


Figure 15: Répartition des patients selon la dose de Glivec® donnée chez les adultes.

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

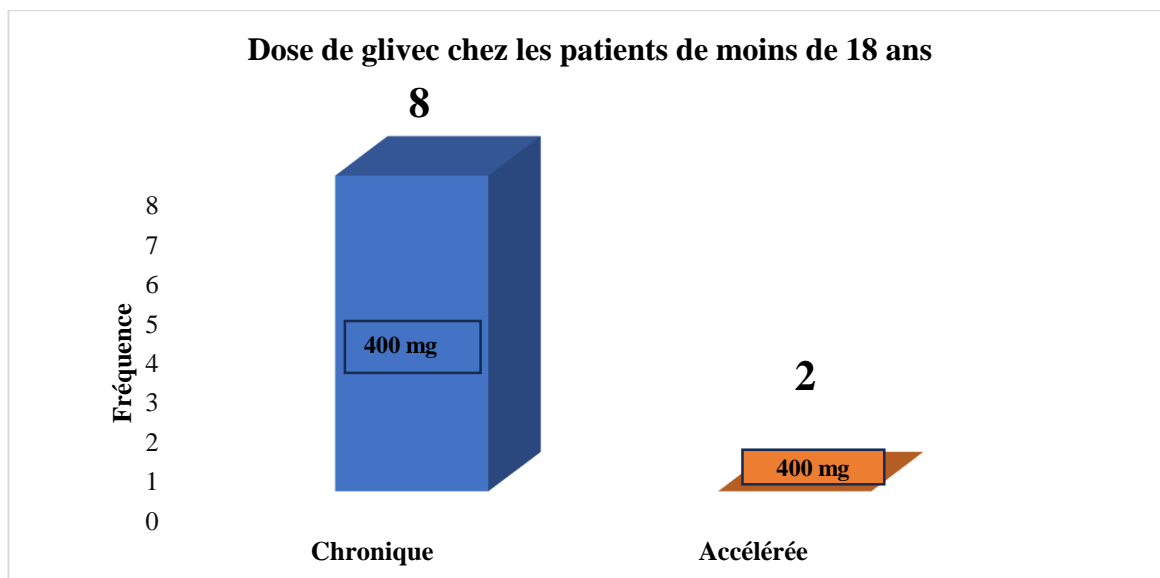


Figure 16: Répartition des patients selon la dose de Glivec® donnée chez les patients de moins de 18 ans.

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.

3.3.3 LES TYPES DE REPONSES AU TRAITEMENT PAR IMATINIB MESYLATE :

3.3.3.1 REPONSE CLINIQUE :

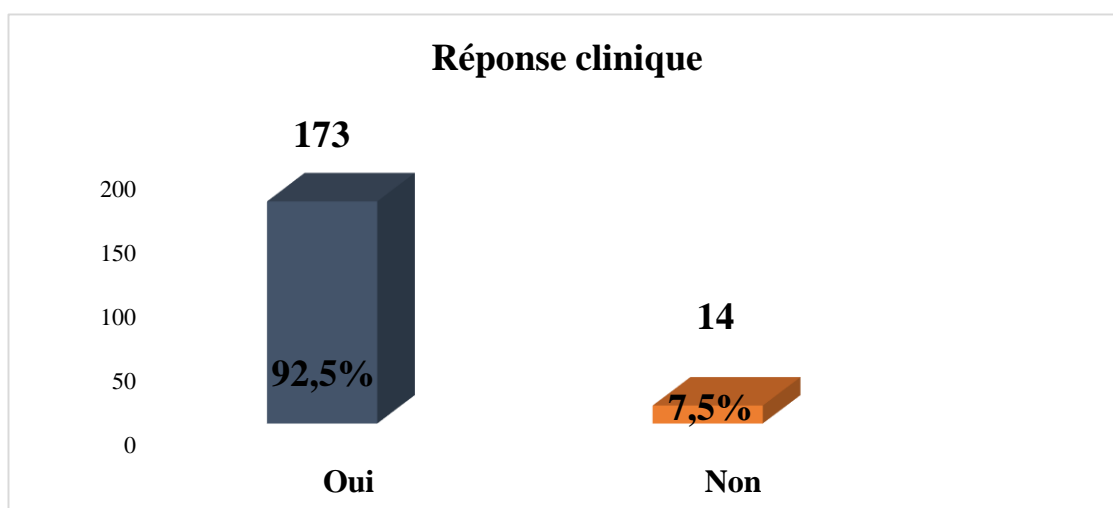


Figure 17: Répartition des patients en fonction de la réponse clinique à 3 mois de traitement.

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

3.3.3.2 REPONSE HEMATOLOGIQUE :

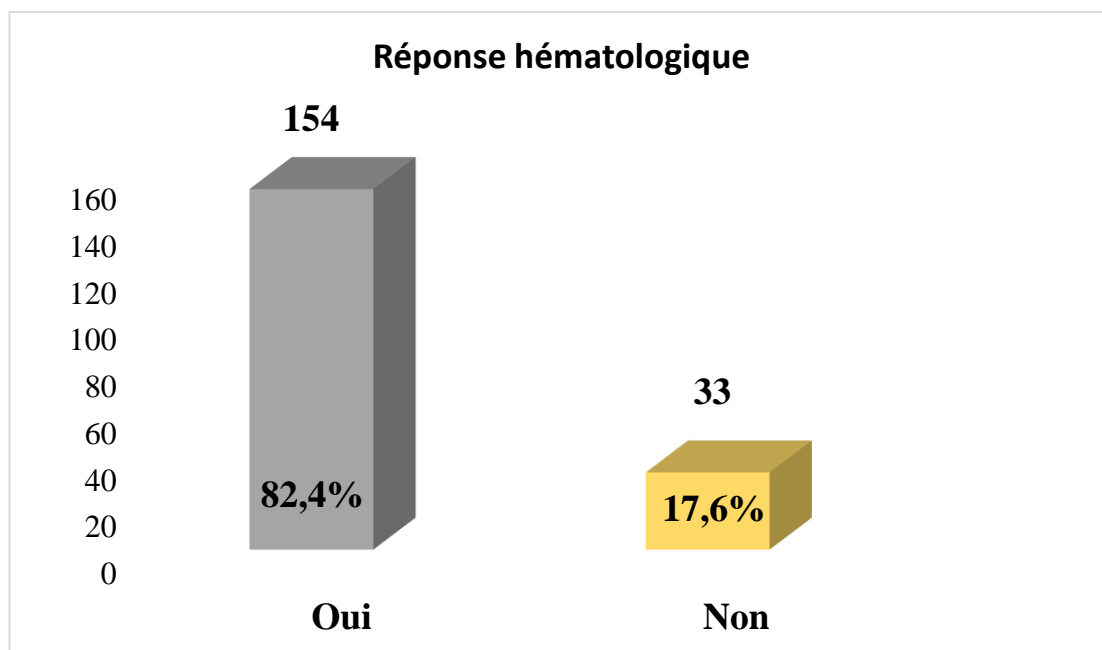


Figure 18: Répartition des patients en fonction de la réponse hématologique à 3 mois de traitement.

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

3.3.3.3 REPONSE CYTOGENETIQUE :

Tableau XVI: 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.

3.3.4 TOLERANCE AU TRAITEMENT :

3.3.4.1 TOXICITE HEMATOLOGIQUE :

Tableau XVII: Répartition des patients en fonction du type de 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.

3.3.4.2 TOXICITE NON HEMATOLOGIQUE :

Tableau XVIII: 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.

3.4 EVOLUTION DE LA MALADIE :

3.4.1 CLINIQUE :

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

Statut	Effectif (n = 35)	Pourcentage
Accélération	13	37.1
Accutisation	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.

3.4.2 TYPE DE TRANSFORMATION AIGUE :

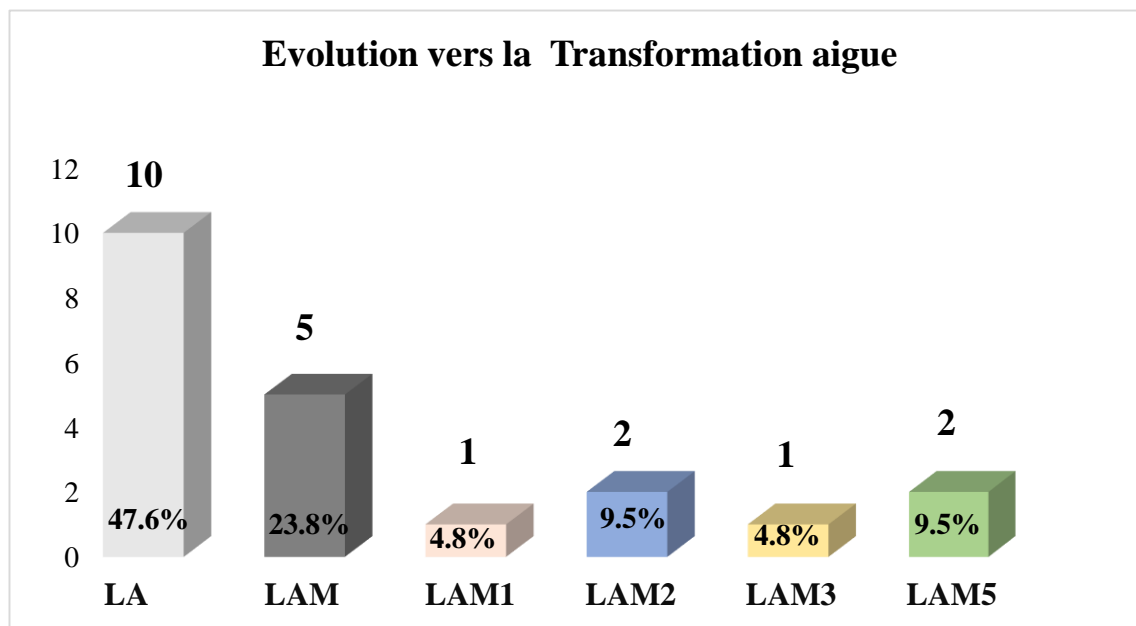


Figure 19: Répartition en fonction de la transformation aigue.

Dans notre cohorte nous avons noté 21 cas 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.

3.4.3 DEVENIR :

Tableau XX: 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.

3.4.4 SURVIE :

3.4.4.1 SURVIE GLOBALE :

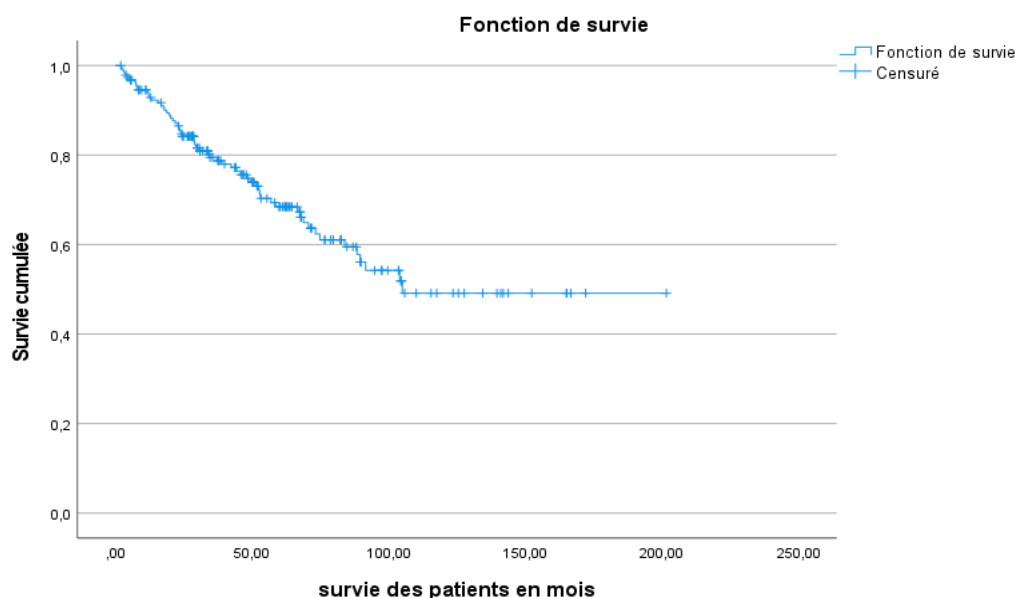


Figure 20: Survie globale des patients selon Kaplan Meier.

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%.

La courbe ne tombe pas à zéro cela signifie que certains patients de notre cohorte sont toujours en vie au-delà de notre date de point.

3.4.4.2 SURVIE EN FONCTION DE LA TRANCHE D'ÂGE :

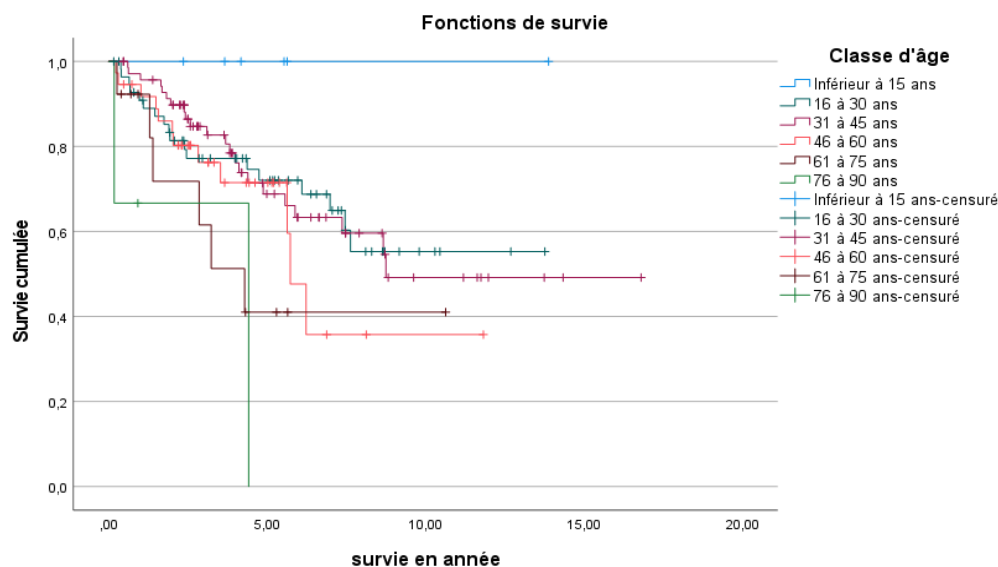


Figure 21: Courbe de survie en fonction de la tranche d'âge.

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

3.4.4.3 SURVIE EN FONCTION DE LA PHASE AU DIAGNOSTIC :

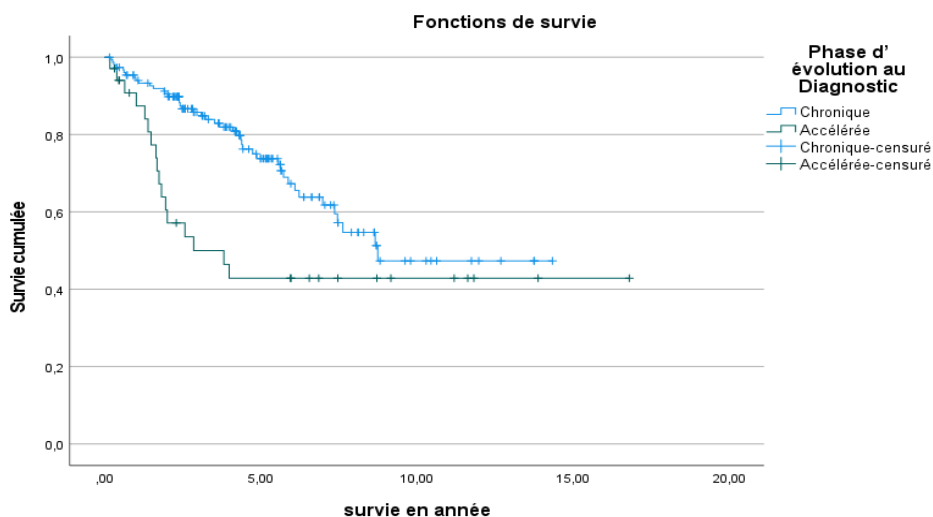


Figure 22: Courbe de survie en fonction de la phase au diagnostic.

Nous avons noté un lien statistiquement significatif entre la survie et la phase de la maladie au diagnostic ($p < 0,01$).

3.4.4.4 SURVIE EN FONCTION DE L'INDICE DE SOKAL :

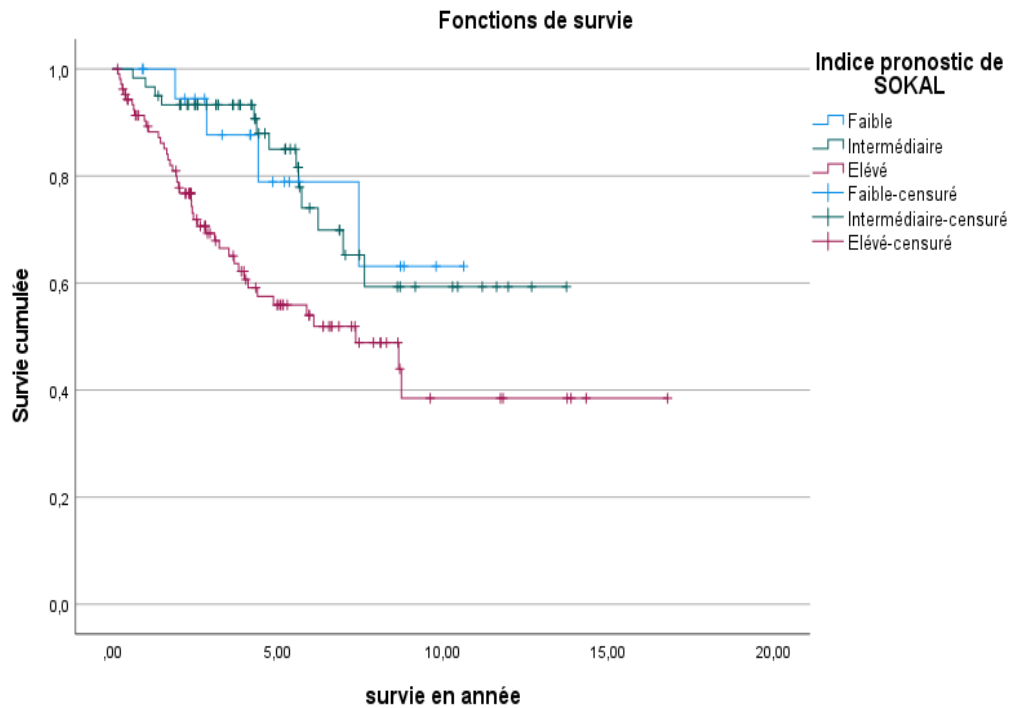


Figure 23: Courbe de survie en fonction de l'indice de SOKAL.

Il existait un lien statistiquement significatif entre la survie et le niveau de l'indice de SOKAL ($p < 0,004$).

3.4.5 Facteurs de mauvais pronostic :

Tableau XXI: Facteurs de risque de décès

Paramètres	P-value
Score de SOKAL > 0,8	P < 0,004
Phase avancée au diagnostic	P < 0,01
Présence d'hépatomégalie au diagnostic	P < 0,04
Absence RHC à 3 mois	P < 0,001
Absence de RCyC à 12 mois	P < 0,005

Le lien entre le décès et la réponse au traitement (absence de RHC à 3 mois et absence de RCyC à 12 mois) était statistiquement significatifs. Ce risque de décès était aussi en rapport avec la phase avancée de la maladie au diagnostic.

COMMENTAIRES
ET
DISCUSSION

4 COMMENTAIRES ET DISCUSSION :

4.1 LIMITES DE LA METHODOLOGIE :

Au cours de notre étude nous avons rencontré certaines difficultés :

- La difficulté de conservation et d'exploitation des dossiers,
- Le coût élevé des examens devenu un handicap pour un suivi régulier des patients.

4.2 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ET SOCIODEMOGRAPHIQUES :

4.2.1 AGE :

L'âge moyen des patients de notre étude était de 38 ± 14.12 ans avec un pic de fréquence entre 31 et 45 ans. Nos données sont comparables à celles de **Kane [8]** au Mali (36,6 ans), **Tea [47]** en Côte d'Ivoire (35 ans) et **Hesou [48]** au Benin (32,5ans). Elles sont aussi comparables à celles de **Briere [42]**, **Guilhot [43]**, **Maigre [44]**, **Petit [45]**, **Teillet [20]**, ainsi que **Reiffers [46]** qui avaient retrouvé une moyenne d'âge se situant autour de 41 ans en Europe.

4.2.2 SEXE :

Nous avons noté une prédominance féminine avec un sex-ratio de 0,94. Notre résultat est comparable à celui de **Zatla [49]** en Algérie avec un sex-ratio de 0,90 mais contraire à ceux de rapporté par la littérature où le sexe masculin prédominait [3, 50].

4.2.3 PROVENANCE :

La majorité de nos patients (59,9%) résidait à Bamako. Ce résultat est comparable à celui de **Camara [10]** en 2011 (56,25%). Ce constat pourrait s'expliquer par le fait que le seul centre de prise en charge se trouvait à Bamako la capitale du pays avec plus de faciliter d'accès que pour les patients venant des régions.

4.2.4 PROFESSION :

Les femmes au foyer et les commerçants étaient les plus représentés dans notre série respectivement 36,4% et 14,4%. Ce résultat est comparable au 42,4% de femmes au foyer de **Kane [8]**.

4.3 ASPECTS CLINICO-BIOLOGIQUES AU DIAGNOSTIC :

4.3.1 COMORBIDITE :

Une comorbidité était présente chez 32/187 de nos patients, avec l'HTA dans 40,63% des cas. Ce qui est superposable aux données du registre **EUTOS**, ces comorbidités ont été relevées dans 55,5% des cas, dont 41,9% étaient d'origine cardiovasculaires [51].

4.3.2 DELAI DIAGNOSTIQUES :

Les examens complémentaires demandés dans le cadre du diagnostic de la LMC avaient souvent un coût trop élevé pour être réalisés rapidement. Cela explique le retard au diagnostic rencontré dans notre série, en moyenne 2,13 mois avec des extrême de 0,3 et 37,62 mois. Ce même retard de diagnostic, a également été constaté au Sénégal (3,22mois) par **Sangare** [52].

4.3.3 MOTIF DE CONSULTATION ET / OU D'HOSPITALISATION :

Les motifs de consultations étaient dominés dans notre série, par l'hyperleucocytose à l'hémogramme avec 46 %, suivie de la splénomégalie avec 28,9 %. La pesanteur de l'hypochondre gauche imputable à la splénomégalie a été notée par plusieurs auteurs comme étant le motif de consultation le plus fréquent : **Chemegni** (75,3%) [53] et **Tea** (90 %) [54].

L'hyperleucocytose comme motif de consultation le plus fréquent, est probablement due à la demande quasi systématique de l'hémogramme au décours des bilans de santé.

4.3.4 SYNDROME TUMORAL A L'ADMISSION :

La splénomégalie était le signe physique le plus représenté dans notre série avec 90,9% des cas. Les études réalisées par **Kane** [8] et **Nacoulma** [55] rapportaient respectivement 92 et 74% de splénomégalie.

L'hépatomégalie avait été retrouvée chez seulement 20,3 % des patients. Ce résultat est proche de celui des données africaines et européennes. En effet **Linhard** [56] au Sénégal et **Ayemou** [57] en Côte d'Ivoire ont trouvé respectivement

chez 18 et 20% d'hépatomégalie dans leur série respective. Certains auteurs européens ont rapporté entre 10 et 30% d'hépatomégalie **Baccarani [38]** et **Kantarjian [58]**.

Des adénopathies périphériques ont été retrouvées chez 18,2% de nos patients. Ce résultat était proche de celui retrouvé aussi par **Broustet [26]** avec 14% d'adénopathies, mais inférieur à celui retrouvé par **Tea [47]** avec 27% d'adénopathies. Dans les séries européennes par contre, on avait remarqué une absence d'adénopathies : **Tanzer [59]**, **Guilhot [4]** et **Teillet [20]**. Cette présence des adénopathies dans les séries africaines serait probablement due au fait du retard à la consultation et au diagnostic, donc traduit une phase avancée de la maladie [26, 47].

4.3.5 HEMOGRAMME :

4.3.5.1 NOMBRE DE GLOBULES BLANCS :

Dans notre série, la leucocytose était presque constante avec un nombre moyen de GB à $256,43 \pm 200,23$ G/L. 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 $147,18 \pm 114,01$ G/L. **Kane [8]** 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 [47]** en Côte d'Ivoire et **Nacoulma [55]** 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 **Guilhot [4]** et **Kantarjian [60]** 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.

4.3.5.2 TAUX D'HEMOGLOBINE :

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 [47, 55]. Par contre les données de la littérature européenne mettaient en exergue une anémie discrète [43, 46].

4.3.5.3 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 [61]** et **Tea et al [47]** 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 [59]**, **Brière [42]** et **Tauchi [62]** le nombre de plaquettes pouvait être normal ou élevé. Exceptionnellement, on retrouve des thrombopénies, comme rapporté dans notre étude et certains auteurs africains comme **Konan** et **Tea [47,61]**.

4.3.5.4 MEDULLOGRAMME :

Dans notre série 81,8% des patients avaient un taux de blastes inférieur à 15%. Notre résultat est comparable au 81,25% de **Camara [10]** au Mali.

4.3.6 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 du plateau technique au Mali et le manque de moyens financiers des patients pour la réalisation de cet examen. Selon **Kantarjan [58]**, l'identification des patients par 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 [58]**.

4.3.7 CYTOGENETIQUES :

L'hybridation in situ a été effectuée chez 77 % des patients avec présence de la mutation Bcr-Abl dans tous les cas.

Il y'a donc une corrélation entre ces deux méthodes diagnostiques. Ainsi, dans les nombreux cas de caryotypes non contributifs à cause d'un échec de culture, la cytogénétique est un recours fiable permettant de rattraper le diagnostic.

4.3.8 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 était fait dans 81,82% des cas à la phase chronique contre 67% en Côte d'Ivoire [63]. En Europe 94,3% des patients étaient en phase chronique [51].

4.3.9 PRONOSTIC DE LA MALADIE :

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** [64], 33% au Maroc par **Anoun** [65], et 24,7% en Europe par **Hoffmann** [51]. Ce risque élevé au moment du diagnostic démontre une fois de plus l'agressivité de la symptomatologie chez nos patients en rapport avec le retard de confirmation du diagnostic précédemment sus-cité.

4.4 DONNEES THERAPEUTIQUES :

4.4.1 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** [66]. 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.

4.4.2 LES TYPES DE REPONSES :

Dans notre série d'observation 92,5% de nos patients ont obtenu une réponse clinique. La réponse hématologique complète était obtenue chez 82,2 % des patients. Le délai moyen d'obtention de cette réponse se situait entre 2 et 3mois. Il n'y avait pas de réponse hématologique complète chez les malades sous hydroxyurée. Ce résultat reste inférieur à ceux obtenu par **Camara [10]** au Mali et **Fall [67]** au Sénégal qui étaient respectivement de 97,3 et 94% de réponse hématologique complète et supérieurs à ceux de **Tea [47]**, **Kourouma [68]**, **Kane [8]** et **Hessou [48]** qui étaient autour de 66%.

Dans la littérature américaine et européenne nous avons constaté que cette rémission hématologique complète avoisine les 90% **Reiffers [46]**, **Broustet [69]**, **Guilhot [43]**.

Dans notre série 54 patients sur 187 ont réalisé une cytogénétique d'évaluation à 1 an. Sur ces 54 patients 50 % étaient en réponse cytogénétique partielle et 32 % en réponse cytogénétique complète. Nos résultats sont supérieurs au 17 % de réponse cytogénétique complète obtenu par **Koffi [64]** et **Kouamé [70]** en Côte d'Ivoire mais inférieurs au 45% de **Anoun [65]** au Maroc. Un patient a progressé sous traitement dans notre étude.

4.4.3 TOLERANCE 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 [40]. Rappelons que 18,18% de nos patients étaient diagnostiqués en phase accélérée contre 5,7% en Europe [51].

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 [71], les œdèmes prédominaient avec respectivement 55,5% suivis des nausées 43,7%.

4.4.4 FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC AU COURS DU TRAITEMENT :

Au cours de notre étude, le risque de décès était corrélé à une phase avancée au diagnostic ($p < 0,013$), l'indice de Sokal élevé ($p < 0,004$), une absence de réponse hématologique au traitement ($p < 0,01$) et une absence de réponse cytogénétique ($p < 0,005$).

Ces taux de réponses bas pourraient s'expliquer par plusieurs raisons :

La symptomatologie de nos patients était plus ou moins agressive au diagnostic et il existait également un retard diagnostique et thérapeutique ce qui pouvait réduire la probabilité de réponse. En effet, le délai moyen entre le diagnostic et le début du traitement était relativement long 5,23 mois contre 2,7 mois dans les pays développés [72]. Ce retard thérapeutique était également signalé dans les séries ivoiriennes [64] et nigérianes [73] qui retrouvaient respectivement 9,41 mois et beaucoup moins 3,6 mois au Nigeria sur une durée de suivi médian de 25 mois.

Dix-huit virgule dix-huit pourcent (18,18%) des patients étaient diagnostiqués à une phase accélérée et 1,6% présentait des anomalies cytogénétiques [74].

La réalisation des examens complémentaires (cytogénétique et la biologie moléculaire) pour l'évaluation de la réponse au traitement constituait un fardeau pour nos patients face à des difficultés financières expliquant le faible taux d'évaluation cytogénétique (44/187 patients).

4.4.5 DEVENIR :

Concernant le devenir des patients, 32,1% de décès avaient été notés et 13,4% de perdus de vue dans notre étude. Nos résultats sont inférieurs à ceux retrouvés par **Sanogo [75]** qui rapportaient 37,5% de décès et supérieurs à ceux retrouvés par **Cortes** avec 3,33% de décès sous imatinib [76].

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 réanimation en unité spécialisée.

Dans notre étude, la survie à 5 ans (60 mois) était estimée à 68% contre 62% en Côte d'Ivoire [64]. Elle est inférieure à celle rapportée dans l'étude IRIS qui était de l'ordre 89% à 60 mois [50].

CONCLUSION

ET

RECOMMANDATIONS

CONCLUSION :

Notre étude était descriptive et analytique avec recueil rétrospectif sur les patients atteints de LMC dans le service d'HOM du CHU Point G traité par l'imatinib mésylate (GLIVEC®) sur une période de seize ans.

Au terme de notre étude nous avons noté que la LMC était diagnostiquée chez les sujets jeunes avec un retard dans un contexte de splénomégalie importante et d'hyperleucocytose. L'accès à l'imatinib a été rendu possible grâce à l'appui du programme GIPAP devenu MAS. Le risque de décès était corrélé à un indice de SOKAL élevé, une mauvaise réponse au traitement (absence de RHC à 3 mois et RCyC à 12 mois), une phase avancée au diagnostic et la présence d'une hépatomégalie. Ce travail révèle le retard diagnostique et par conséquent celui de la prise en charge des patients atteints de LMC.

La recherche de la rémission cytogénétique et moléculaire chez tous les patients au cours de la LMC doit s'imposer à tous les hématologues pour mieux apprécier l'efficacité de l'Imatinib (GLIVEC®) au Mali.

RECOMMANDATIONS :

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

Aux autorités politiques et administratives :

- Former des spécialistes en hématologie, dans l'optique de décentraliser les structures de diagnostic et de prise en charge des affections hématologiques gage d'un diagnostic et d'une référence précoces ;
- Faire la promotion de la formation continue des professionnels de la santé ;
- Equiper le service d'Hématologie et d'Oncologie Médicale d'une unité de réanimation pour une meilleure prise en charge des malades grabataires ;

Au personnel du service d'Hématologie et d'Oncologie Médicale du CHU Point G

- S'assurer du réarrangement de la salle des archives et de la bonne conservation des dossiers ;
- Mettre en place une salle d'archivage numérique pour éviter les pertes des dossiers ou leur dégradation avec le temps ;

Au personnel de la sante

- Réaliser un bon examen clinique de tous les patients, mesurer les organomégalies et consigner dans les dossiers
- Evoquer l'hypothèse d'une LMC devant toute hyperleucocytose avec myélémie afin de réduire le délai diagnostique ;
- Savoir référer à temps les malades en cas de suspicion d'une hémopathie.
- Adopter un schéma de suivi des patients selon nos moyens disponibles ;

Aux patients :

- Consulter tôt un centre de santé dès l'apparition des premiers signes fonctionnels, même mineurs, car de cette précocité dépendent le stade clinique et le pronostic ;
- Respecter un suivi médical régulier ainsi que les recommandations du médecin traitant.

Au programme Max Access Solution (MAS)

- Faciliter l'accès à d'autres médicaments pour la prise en charge des hémopathies.
- Contribuer à la réalisation des examens pour la cytogénétique et la biologie moléculaire.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

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, The Journal of the American Society of Hematology. 2001;99(10):3530-9.
4. **Guilhot F.**
Chronic myeloid leukemia. Diagnosis, treatment. Rev Prat. 1993;43(17):2263-8.
5. **Rousselot P.**
Diagnosis and treatment of chronic myelogenous leukemia. Rev Prat. 2005;55(15):1647-57.
6. **Tulliez M.**
Traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en 2011. Revue Francophone des Laboratoires. 2011 ;2011(433):33-40.
7. **Maiga O .**
Les hémopathies malignes au Mali : A propos de 73 observations. These: Med : ENMP, Bamako, 1983; N°4.
8. **Kane B.**
Les leucémies myéloïdes chroniques dans le service de médecine interne du CHU du PG. These : Med : Université du Mali, FMPOS, Bamako,1996 ; N°51.
9. **Labussière H, Hayette S, Tigaud I, Michallet M, Nicolini FE.**
Treatment of chronic myeloid leukemia in 2007. Bull Cancer.2007 94(10) :863-9.
10. **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. These : Med, Université de Bamako, FMPOS, Bamako, 2011 ; N°189
11. **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, The Journal of the American Society of Hematology. 2009;114(5):937-51.

12. **Tefferi A.**
The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. *Leukemia*. 2008;22(1):3-13.
13. **Nowell PC.**
A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science*. 1960;132:1497.
14. **Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D.**
Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210 bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science*. 1990;247(4944):824-30.
15. **Bj D, Talpaz M, Dj R, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al.**
Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2001;344:1031-7.
16. **Castagnetti F, Gugliotta G, Baccarani M, Breccia M, Specchia G, Levato L, et al.**
Differences among young adults, adults and elderly chronic myeloid leukemia patients. *Ann Oncol*. 2015;26(1):185-92.
17. **Van Maele-Fabry G, Duhayon S, Mertens C, Lison D.**
Risk of leukaemia among pesticide manufacturing workers: a review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Res*. 2008;106(1):121-37.
18. **Bruzzoni-Giovanelli H, González JR, Sigaux F, Villoutreix BO, Cayuela J.M, Guilhot J, et al.**
Genetic polymorphisms associated with increased risk of developing chronic myelogenous leukemia. *Oncotarget*. 2015;6(34):36269.
19. **Deininger MW, Goldman JM, Melo JV.**
The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *BLOOD-NEW YORK*-. 2000;96(10):3343-56.
20. **Teillet F, Thiebaud M.**
Leucémie myéloïde chronique: étiologie, épidémiologie, physiopathologie. *Encycl Med Chir(Paris France) sang*, 13011 (B20). 1986;7.
21. **Leguay T, Mahon F-X.**
Leucémie myéloïde chronique. *EMC-Hématologie*. 2005;2(3):187-205.
22. **Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian H.**
The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 164- 72.
23. **Cayuela J-M, Huguet F.**
Chronic myeloid leukemia (CML) diagnosis in 2012. *Oncologie*. 2012;14(10-11):561-8.
24. **Baccarani M PS, Steegmann J-L, Muller M, Soverini S, Dreyling M, et al.**
Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23(suppl 7):vii72-vii7.

25. **Burmeister T, Reinhardt R.**
A multiplex PCR for improved detection of typical and atypical BCR–ABL fusion transcripts. *Leuk Res.* 2008;32(4):579-85.
26. **Eveline NDT, Cedric N, Françoise NS, Bernard C, Mbong AA, Dora M, et al.**
Chronic Myeloid Leukaemia: Epidemiological, clinical and paraclinical aspects in two hospitals in Cameroon (DGH and YGH) over 8 years. *The Journal of Medical Research.* 2017;3(5):250-4.
27. **Chomel J-C, Sorel N, Mayeur-Rousse C, Turhan A.**
Les syndromes myéloprolifératifs. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée.* 2009;24(2):69-85.
28. **Sébahoun G.**
Leucémie myéloïde chronique. *Hématologie clinique et biologique.* 2ème éd. Paris : Arnette ; 2006. p. 215-33.
29. **De Klein A, Van Kessel AG, Grosveld G, Bartram CR, Hagemeijer A, Bootsma D, et al.**
A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature.* 1982;300:765.
30. **Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al.**
Prognostic discrimination in good-risk chronic granulocytic leukemia. *Blood.* 1984 Apr;63(4):789-99.
31. **Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan N.C, Baccarani M, Kluin-Nelemans J.C, et al.**
A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 1998;90(11):850-9.
32. **Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, et al.**
Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2011;118(3):686-92.
33. **Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al.**
Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr–Abl positive cells. *Nat Med.* 1996;2(5):561-6.
34. **Deininger M.W, Goldman J.M, Lydon N, Melo J.V.**
The tyrosine kinase inhibitor CGP57148B selectively inhibits the growth of BCR-ABL–positive cells. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 1997;90(9):3691-8.

35. **Komatsu N, Watanabe T, Uchida M, Mori M, Kirito K, Kikuchi S, et al.**
A member of Forkhead transcription factor FKHRL1 is a downstream effector of STI571-induced cell cycle arrest in BCR-ABL-expressing cells. *J Biol Chem.* 2003;278(8):6411-9.
36. **Eiring A.M, Khorashad J.S, Morley K, Deininger M.W.**
Advances in the treatment of chronic myeloid leukemia. *BMC Med.* 2011;9(1):1-6.
37. **Tulliez M.**
Traitement de la leucémie myéloïde chronique en 2007. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2007;2007(395):25-9.
38. **Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Rosti G.**
Treatment recommendations for chronic myeloid leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014;6(1):e2014005-e.
39. **Bhamidipati P.K, Kantarjian H, Cortes J, Cornelison A.M, Jabbour E.**
Management of imatinib-resistant patients with chronic myeloid leukemia. *Therapeutic advances in hematology.* 2013;4(2):103-17.
40. **Marin D, Marktel S, Bua M, Szydlo R, Franceschino A, Nathan I, et al.**
Prognostic factors for patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase treated with imatinib mesylate after failure of interferon alfa. *Leukemia.* 2003;17(8):1448-53.
41. **Hughes T.P, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley M.L, et al.**
Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;349(15):1423-32.
42. **Briere J.**
La leucémie myéloïde chronique, conf Méd 1978, 1020 (32) : 497-498.
43. **Guilhot F.**
Leucémie myéloïde chronique: diagnostic, traitement. *La Revue du praticien (Paris).* 1993;43(17):2263-8.
44. **Maigre M, Harousseau J.**
Leucémie myéloïde chronique: acquisitions récentes. *Concours médical (Paris).* 1990;112(19):1760-9.
45. **Petit T, Maloisel F, Lioure B, Oberling F.**
Aspects thérapeutiques de la leucémie myéloïde chronique en 1992. *J Med Strasb.* 1992;23(1):19-23.
46. **Reiffers J, Montastruc M, Bilhou-Nabera C.**
Leucémie myéloïde chronique: diagnostic, évolution et pronostic, traitement. *La Revue du praticien (Paris).* 1990;40(20):1879-85.

47. **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.
48. **Hessou A.**
Contribution de l'étude de la leucémie myéloïde chronique de l'adulte au CNHU de Cotonou à propos de 16 cas. These : Med:, Université d'Abomey-Calavi, FSS, Cotonou, 1982, N°18.
49. **Zalta L, Dahméne M.R Yachkour M, Rahal Y, Sfaoui W, Touhami K.**
La leucémie myéloïde chronique : prise en charge à Oran. Service d'hématologie, CHU d'Oran, Algérie. Hématologie. 2009;N° spécial 1vol 15.2009.115P.
50. **O'Brien SG, Guilhot 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.
51. **Hoffmann V, Baccarani M, Hasford J, Lindörfer D, Burgstaller S, Sertic D, et al.**
The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. Leukemia. 2015;29(6):1336-43.
52. **Sangare M.**
La leucémie myéloïde chronique au Sénégal : étude multicentrique a propos de 297 cas. These : Med, Université Universite Cheikh Anta Diop, FMPO, Dakar, 2016 ; N°226
53. **Chemegni B.C, Nlend M.N, Dime P.N, Ndom P.**
Survie des Patients Atteints de Leucémie Myéloïde Chronique sous Traitement par Imatinib à Yaounde. HEALTH SCIENCES AND DISEASE. 2016;17(3).
- 54.
55. **Tea D.N, Yao T, Rain J.D, Abisse A.S, Danho B.J, Anglow M, et al.**
La leucémie myéloïde chronique en Côte d'ivoire. A propos de 69 observations. Publications médicales Africaines 1993, pp48-50
56. **Nacoulma E.W.C.**
Les leucémies myéloïdes chroniques au chu-yo de ouagadougou. These : Med :, Université Joseph Ki Zerbo, UFR SDS, Ouagadougou 1997, N° 56.
57. **Linhard J, Diop B.**
Les leucoses chez le Noir Africain. Med. d'Afrique noire. 1971;18:351-8.
58. **Ayemou R, Koffi K, Kouakou B, Kouamenan G, Kouehion P, Meite D, et al.**
L'hepatomegalie est-elle un facteur pronostic de la LMC du noir africain? Mali méd(En ligne).19-22.

59. **Kantarjian H.M, Giles F.J, Bhalla K.N, Pinilla-Ibarz J, Larson R.A, Gattermann N, et al.**
Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2011;117(4):1141-5.
60. **Guilhot 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).
61. **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 : 3540-6.
62. **Konan S.**
Bilan d'activité des hémopathies malignes expérience du service d'hématologie du CHU de Yopougon. These : Med : Abidjan, 1999, N°143
63. **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):1269-345.
64. **Aïssata TD, Sawadogo D, Nanho C, Kouakou B, Emeuraude ND, Roméo A, et al.**
Imatinib mesylate effectiveness in chronic myeloid leukemia with additional cytogenetic abnormalities at diagnosis among Black Africans. *Adv Hematol.* 2013;2013.
65. **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 Hematol.* 2010; 25, 22-27
66. **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. Congrès de la société française d'hématologie. 2013 Mar 27-29 ; Paris, France.
67. **Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al.**
European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2013;122(6):872-84.
68. **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, N°spécial 1 vol 15.* 2009.112P.

69. **Kourouma N O.**
Aspects thérapeutique et résultats de la leucémie myéloïde chronique. A propos de 50 cas au CHU de Yopougon. These : Med : Abidjan, 1999. N°106
70. **Broustet A, Najman A, Verdy E, Potron G, Isnard F.**
LMC in Najman Ed. Ellipses pris des malades du sang tome II 1994;6:55-65.
71. **BC Kouame.**
Impact Impact de l'imatinib mesylate sur la réponse thérapeutique et la survie des patients atteints de leucémie myéloïde chronique en Afrique Noire : cas de la Côte d'Ivoire. These : Med : Université Cheikh Anta Diop, Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontologie, Dakar ; 2011, N°193.
72. **Mauro M.J, Deininger M.W.**
Management of drug toxicities in chronic myeloid leukaemia. Best practice & research clinical haematology. 2009;22(3):409-29.
73. **Mitra D, Trask P.C, Iyer S, Candrilli S.D, Kaye J.A.**
Patient characteristics and treatment patterns in chronic myeloid leukemia: evidence from a multi-country retrospective medical record chart review study. Int J Hematol. 2012;95:263-73.
74. **Durosinmi MA, Faluyi J.O, Oyekunle A.A, Salawu L, Adediran I.A, Akinola N.O, et al.**
The use of Imatinib mesylate in Nigerians with chronic myeloid leukemia. Cell Ther Transplant. 2008;1(2):58-62.
75. **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. These : Med : Université Cheikh Anta Diop, Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie; Dakar ; 2010, N°106.
76. **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(En ligne). 2010 ; (1) :22-7.
77. **Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al.**
Long-term follow-up of ponatinib efficacy and safety in the phase 2 PACE trial. Blood. 2014;124(21):3135.

ANNEXES

5 ANNEXES :

Fiche d'enquête

N° de dossier /__/_/__/

Caractéristiques sociodémographiques

- âge : /__/_/ ans - sexe : M /__/, F /__/

- ethnie :

- régime matrimonial : marié (e) /__/, célibataire /__/, divorce (e) /__/, veuve /__/
enfant /__/

- occupation

- résidence principale :

- revenu annuel (F CFA) :

Motif de consultation :

4- Présentations cliniques et hématologiques

4.1- cliniques

- Splénomégalie OUI /__/, NON /__/

- hépatomégalie OUI /__/, NON /__/

- adénopathie OUI /__/, NON /__/

- Nodules cutanés OUI /__/, NON /__/

- Pâleur cutanéomuqueuse OUI /__/, NON /__/

- ictère OUI /__/, NON /__/

- syndrome hémorragique OUI /__/, NON /__/ SI OUI spécifié

- œdème des membres inférieurs OUI /__/, NON /__/

4.2- Hémogramme initial :

GR : _____ ; HB : _____ ; HT _____ VGM : _____ ; TCMH : _____ ;

CCMH _____ Plaquettes : _____ ;

GB : _____ ; PN : _____ ; PE : _____ ; PB : _____

Lymphocytes : _____ ; Monocytes : _____ Blastes : _____ ;

Myéloblastes : _____

Myélocytes : _____ ; Métamyélocytes : _____ ; Erythroblastes : _____

Réticulocytes (/mm³) : /__/_/__/

4.3- Myélogramme initial.

Richesse médullaire : /__/(une croix =1 ; deux croix =2 ; trois croix =3 ; quatre croix =4)

Caractéristiques cliniques, facteurs pronostiques et évolution de la leucémie myéloïde chronique (LMC) traitée par l'imatinib mésylate (GLIVEC®) au Mali.

Hémoblastes : _____ ; Myéloblastes : _____ ; Promyélocytes : _____

Myélocytes : _____ ; Métamyélocytes : _____ ; PN : _____

PE : _____ ; PB : _____ ; Monocytes : _____ ; Plasmocytes : _____ ;

Lymphocytes : _____

Proérythroblastes : _____ ; ER basophiles : _____ ; ER

polychromatophiles : _____

ER acidophiles : _____ ; Mégacaryocytes : présents /___/ Absents /___/

5-Biologie au diagnostic

Uricémie /___/___/ (umo1/1), Glycémie /___/___/ (mmo1/1), Ferritine sérique /___/___/___/ (ng/ml),

Vitamine B12 /___/___/___/ (pg/ml), Folates sériques /___/___/ (ng/ml), ALAT /___/___/___/ (U1/1)

ASAT /___/___/___/ (U1/1) Bilirubine, T /___/___/___/ (mmol/l), Bilirubine libre /___/___/___/ (mmol/l)

Bilirubine conjuguée /___/___/___/ (mmol/l) PAL /___/___/___/ (UI/l), LDH /___/___/___/,

Protides taux /___/___/___/ (g/l), chlorémie /___/___/___/ créatininémie /___/___/___/ (µmol/l)

6-Complications

- infections OUI /___/, NON /___/

Si infection OUI, spécifier nature de l'infection :

- poumons de leucostase OUI /___/, NON /___/

Crise de goutte OUI /___/, NON /___/

Priapisme OUI /___/, NON /___/

Hypoacousie OUI /___/, NON /___/

Surdité OUI /___/, NON /___/

Thrombose vasculaire OUI /___/, NON /___/

Si thrombose vasculaire : artérielle /___/ veineuse /___/, siège

Infarctus splénique OUI /___/, NON /___/

Rupture de rate OUI /___/, NON /___/

Si complication préciser

Complication_1 :

A : traitement :

B : évolution

Complication_2 :

A : traitement :

B : évolution

Complication_3 :

A : traitement :

B : évolution

Complication_4 :

A : traitement :

B : évolution

7-Date du diagnostic : /__/_/__/__/_/__/__/_/

8-Phase d'évolution au diagnostic :

- chronique /__/, accélérée /__/, accutisée /__/

9-Traitement :

- Hydroxyurée seule /__/, début /__/_/__/__/_/__/__/_/, fin /__/_/__/__/_/__/__/_/

- Hydroxyurée puis Imatinib /__/, début /__/_/__/__/_/__/__/_/, fin /__/_/__/__/_/__/__/_/

- Imatinib (Glivec) seul /__/, début /__/_/__/__/_/__/__/_/, fin /__/_/__/__/_/__/__/_/

- Pas de traitement /__/, (écrire la raison)

10-Caryotype : Fait /__/, Non Fait /__/, Si fait résultat

11-Biologie moléculaire : Fait /__/, Non fait résultat

.....

12-Traitement par Imatinib : OUI /__/, NON /__/, si NON raison

Si OUI :

a) date de début /__/_/__/__/_/__/__/_/, doses initiales : 400mg/j /__/, 600mg/j /__/, 800mg/j /__/, 200mg/j /__/, 300mg/j /__/, Autre /__/

(préciser.....)

b) réduction de la dose initiale : OUI /__/, NON /__/ (Si OUI, nombre de fois/ __ : __/,

durée en jours / __ /__, Raison (s) de la réduction de dose :

.....

c) augmentation de la dose initiale : OUI /__/, NON /__/ (Si OUI nombre de fois /__ /__,

durée en jours/ __ /__, Raison (s) de l'augmentation de dose initiale :.....

13 – Evolution

- rémission complète clinique OUI /__/, date/ __ /__/ __ /__/ __ /__, NON /__/

- rémission complète hématologique OUI /__/, date/ __ /__/ __ /__/ __ /__, NON /__/

- rémission clinique et hématologique OUI /__/, date/ __ /__/ __ /__/ __ /__, NON /__/

- évolution vers l'accélération OUI /__/, NON /__/

- évolution vers l'accélération OUI /__/, NON /__/

- décès NON /_/, OUI/_/(date/_/_/_/_/_/_/_/)
- circonstance de décès.....
- durée d'évolution depuis le diagnostic (années):/_/_/

14- Effets secondaires liés au traitement :

A – Cliniques

- céphalées OUI /_/, NON/_/, - sensations vertigineuses OUI /_/, NON/_/,
- vertiges OUI /_/, NON/_/, - acouphènes OUI /_/, NON/_/,
- insomnie OUI /_/, NON/_/, - conjonctivite OUI /_/, NON/_/,
- Vision trouble OUI /_/, NON/_/, - hypopigmentation OUI /_/, NON/_/,
- hyperpigmentation OUI /_/, NON/_/, - ictère OUI /_/, NON/_/,
- ulcérations buccales OUI /_/, NON/_/, - sécheresse de la bouche
- alopecie OUI /_/, NON/_/, - prurit : dermatite OUI /_/, NON/_/,
- peau sèche OUI /_/, NON/_/, - pétéchies/purpura OUI /_/, NON/_/,
- érythème OUI /_/, NON/_/, - ongles cassants OUI /_/, NON/_/,
- Œdème périorbitaire OUI /_/, NON/_/,
- prise de poids OUI /_/, NON/_/, si OUI % d'augmentation de poids/_/_/%
- asthénie sexuelle OUI /_/, NON/_/, - nausées, vomissements OUI /_/, NON/_/,
- anorexie OUI /_/, NON/_/, - augmentation de l'appétit OUI /_/, NON/_/
- diarrhée OUI /_/, NON/_/, - ballonnement/ flatulence OUI /_/, NON/_/,
- Constipation OUI /_/, NON/_/, - reflux gastro œsophagien OUI /_/, NON/_/
- épistaxis OUI /_/, NON/_/, - dyspnée OUI /_/, NON/_/,
- toux OUI /_/, NON/_/, - épanchement pleural OUI /_/, NON/_/,
- douleur pharyngolaryngée OUI /_/, NON/_/, - pollakiurie OUI /_/, NON/_/,
- hématurie OUI /_/, NON/_/, - gynécomastie OUI /_/, NON/_/,
- crampes musculaires OUI /_/, NON/_/,

B) – Biologiques

- transaminases 2 fois la normale OUI /_/, NON/_/,
- bilirubinémie 2 fois la normale OUI /_/, NON/_/,
- neutropénie : grade 1 /_/, grade 2 /_/, grade3/_/, grade4/_/
- thrombopénie : grade 1 /_/, grade 2 /_/, grade3/_/, grade4/_/
- anémie sévère (Hb 7g/dl) OUI /_/, NON/_/,

FICHE SIGNALITIQUE :

Nom : COULIBALY

Prénom : Youssouf

Email : *yousoufcoulibaly2005@yahoo.fr*

Titre : Caractéristiques cliniques, facteurs pronostiques et évolution de la leucémie myéloïde chronique (LMC) traitée par l'imatinib mésylate (GLIVEC®) au Mali.

Année universitaire : 2022 -2023

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'odontostomatologie (FMOS), Faculté de la Pharmacie (FAPH).

Secteur d'intérêt : Hématologie.

RESUME

Introduction : L'imatinib mésylate est utilisé dans le traitement de la LMC depuis les années 2000 avec des résultats variés selon les séries. Au Mali, il est disponible surtout par l'intermédiaire du programme MAS qui permet son accès gratuit.

Objectif : Notre travail avait pour objectif général d'évaluer le traitement par l'Imatinib mésylate dans la leucémie myéloïde chronique au Mali.

Méthodologie : Nous avons mené une étude descriptive et analytique avec recueil rétrospectif qui avait porté sur les données de 187 patients souffrant de LMC du 1er janvier 2005 au 31 décembre 2020. Etaient inclus les patients chez qui le diagnostic de LMC a été confirmée par biologie moléculaire ou par cytogénétique en phase chronique ou accélérée, qui sont inscrits dans le programme GIPAP (MAS) également suivi avec un dossier complet. Le pronostic initial était déterminé grâce au calcul du score Sokal avant tout traitement. L'évaluation de la maladie portait sur les réponses clinique (RC) et hématologique (RH) à 3 mois ; la réponse cytogénétique (RCy) à 12 mois. La survie selon la méthode de Kaplan Meier.

Résultats : Dans notre étude l'âge moyen étaient de 38 ± 14.12 ans, avec un sexe ratio de 0,94. Cliniquement la splénomégalie était présente chez 90,9% de nos patients. Tous les patients ont bénéficié d'un hémogramme, myélogramme, caryotype ou une recherche du transcrit BCR-ABL par cytogénétiques. Le myélogramme a montré une moelle riche avec un taux de blaste <15% dans 81,82% des cas définissant la phase chronique. Au caryotype (22,9%), tous ces patients avaient la translocation t(9 ; 22). La FISH (77,1%) a détecté le transcrit BCR-ABL dans 100% de ces cas. Selon le score pronostique de SOKAL, 57,2% de nos patients étaient à haut risque. Nous avons noté chez nos patients, une RHC chez 82,2%, une RCP chez 14% et une RCyC chez 9,1%. La survie à 5 ans était de 68 %. Concernant le devenir des patients, 32,1% de décès avaient été noté et 13,4% de perdus de vue.

Conclusion : La recherche de la rémission cytogénétique et moléculaire chez tous les patients au cours de la LMC doit s'imposer à tous les hématologues pour mieux apprécier l'efficacité de l'Imatinib (GLIVEC®) au Mali.

Mots clés : *Imatinib mésylate, LMC, Indice de Sokal, CHU Point G*

MATERIAL SAFETY DATA SHEET:

Name: COULIBALY

First name: Youssouf

Email: *youssoufcoulibaly2005@yahoo.fr*

Title: Clinical characteristics, prognostic factors and evolution of chronic myeloid leukemia (CML) treated with imatinib mesylate (GLIVEC®) in Mali

Academic year: 2022 -2023

City of defense: Bamako

Country of origin: Mali

Drop-off location: Library of the Faculty of Medicine and Odontostomatology (FMOS), Faculty of Pharmacy (FAPH).

Focus Area: Hematology.

SUMMARY

Introduction: Imatinib mesylate has been used in the treatment of CML since the 2000s with varying results depending on the series. In Mali, it is available mainly through the MAS program, which allows free access.

Objective: The overall objective of our work was to evaluate the treatment of Imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia in Mali.

Methods: We conducted a descriptive, analytical, retrospective study of data from 187 CML patients from January 1, 2005 to December 31, 2020. Included were patients who were confirmed by molecular biology or chronic or accelerated cytogenetics, who are enrolled in the GIPAP (MAS) program and are also followed with a complete record. The initial prognosis was determined by calculating the Sokal score before any treatment. Disease assessment included clinical (CR) and haematological (HR) responses at 3 months; cytogenetic response (CYR) at 12 months. Survival according to Kaplan Meier's method.

Results: In our study the mean age was 38 ± 14.12 years, with a sex ratio of 0.94. Clinically, splenomegaly was present in 90.9% of our patients. All patients underwent a blood count, myelogram, karyotype or BCR-ABL transcript testing by cytogenetics. The myelogram showed a rich marrow with a blast rate $<15\%$ in 81.82% of cases defining the chronic phase. On karyotype (22.9%), all of these patients had t(9; 22) translocation. FISH (77.1%) detected the BCR-ABL transcript in 100% of these cases. According to SOKAL's prognostic score, 57.2% of our patients were at high risk. In our patients, we noted HRC in 82.2%, CPR in 14% and RCyC in 9.1%. 5-year survival was 68%. Regarding the outcome of the patients, 32.1% of deaths were noted and 13.4% of patients were lost to follow-up.

Conclusion: The search for cytogenetic and molecular remission in all patients during CML should be a must for all hematologists to better assess the efficacy of Imatinib (GLIVEC®) in Mali.

Keywords: *Imatinib mesylate, CML, Sokal's index, CHU Point G*

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !*

Je le jure !