

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTÉ DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024-2025

N° 25

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par Amina LAHLOU
Née le 28 juin 1998, à Tours

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16 MAI 2025

Leucémie Myéloïde Chronique, du diagnostic aux nouvelles
thérapeutiques

Intérêt du pharmacien dans la prise en charge à l'officine

JURY

Présidente : Professeur Claire POUPLARD, Pharmacien biologiste, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier - Faculté de pharmacie et CHRU de Tours (37)

Membres :

- Docteur Amélie FOUCAULT, Pharmacien biologiste, Maître de conférences et Praticien Hospitalier - Faculté de Pharmacie et CHRU de Tours (37),
- Docteur Clémence HAMÉON, Hématologue - CHRU de Tours (37),
- Docteur Olivier SÉNÉCHAL, Pharmacien d'officine - Pharmacie Sénéchal, Bourré (41).

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBault	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE

DENEVAULT
DOUZIECH-EYROLLES
DUMAS
GERMON
GLEVAREC
HERVE-AUBERT
JUSTE
LAJOIE
LANOUE
MARC
MAVEL
OUDIN
POUPET
PASQUALIN
PRIE
SAHLI
SIEROCKI
SOUCE
VERCOUILLIE
VERGER
VERGOTE
VIERRON
ZHANG

Caroline
Laurence
Jean-François
Stéphanie
Gaëlle
Katel
Matthieu
Laurie
Arnaud
Jillian
Sylvie
Audrey
Cyril
Côme
Gildas
Ramla
Pierre
Martin
Johnny
Alexis
Jackie
Emilie
Bei-Li

CHIMIE THERAPEUTIQUE
AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
CHIMIE ANALYTIQUE
PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
IMMUNOLOGIE
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
CHIMIE THERAPEUTIQUE
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PHARMACOLOGIE
CHIMIE ORGANIQUE
PHARMACOGNOSIE
CHIMIE ORGANIQUE
CHIMIE ANALYTIQUE
BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
PHARMACIE GALENIQUE
AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL

Mathilde

Filière Officine

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD
FOUCAULT
MARLET
POUPIN
VEYRAT DUREBEX

Laura
Amélie
Julien
Pierre
Charlotte

PHARMACIE CLINIQUE
HEMATOLOGIE
MICROBIOLOGIE
SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD
DOUEZ
TULOUP

Pierre
Emmanuel
Vianney

IMMUNOLOGIE
PHARMACIE GALENIQUE
PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN

Susan

ANGLAIS

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER

Soledad

ANGLAIS

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD
MEVELEC
MOIRE

Mathieu
Marie-Noëlle
Nathalie

INRAE
INRAE
INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 16/05/2025

Le Doyen de de la Faculté

L'étudiant

Professeur Denys BRAND

Amira LAHLOU

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de thèse, le Docteur Amélie FOUCAULT, pour le suivi et la correction de mon travail.

Je remercie les Docteurs Clémence HAMÉON et Olivier SÉNÉCHAL d'avoir accepté de faire partie de mon jury et le Professeur Claire POUPLARD, de le présider.

Je remercie également Aurélie SIMONNOT, de la scolarité, pour l'organisation de la soutenance.

Enfin, je remercie infiniment mon cercle proche pour son grand soutien durant toutes ces années d'études et d'écriture de thèse.

Mes autres remerciements s'adressent :

À Madame Bizon, Katia, Laure, Lucie, Marie, Méline et Soussène, de la pharmacie de Beaumer, pour leur accueil, leurs conseils et leur présence tout au long de mes études, durant mes stages de 2 et 6A, les étés et Noël passés à travailler en leur joyeuse compagnie.

À l'équipe de la pharmacie Sénéchal, à Bourré, pour son accueil bienveillant et chaleureux durant mes stages de quatrième année et notamment à Monsieur Sénéchal, avec qui ce fut un réel plaisir et un grand privilège de discuter de cardiologie et de pharmacologie.

Aux enseignants et personnel de la faculté de pharmacie Philippe Maupas.

À mes copines de pharma, en souvenir des CM à s'asseoir côte-à-côte, de l'entraide, des midis passés ensemble et des sorties champis. Pour la suite, je leur souhaite une belle route.

À Hélène, ma professeure de violon, pour son soutien lors des périodes de partiels, sa confiance absolue et inébranlable en ma réussite, mais plus encore, pour toutes ces années, tous ces cours, toutes les pièces travaillées et toutes nos discussions.

J'ai également une pensée pour la faculté de biologie qui m'a offert, durant ces deux années, une belle et douce entrée dans le monde universitaire et m'a permis la passerelle « Alter-Paces », ainsi que pour mon externat, mon année à l'hôpital, pour ce que j'y ai appris et les rencontres que j'y ai faites.

Enfin, puisque cette thèse marque la fin de mes études et conclut un long chapitre, j'ai une petite pensée pour tous les professeurs que j'ai eu le bonheur de croiser durant mon cursus scolaire. Certains m'ont marquée à jamais ; merci de m'avoir donné le goût d'apprendre.

Table des matières

Table des abréviations	8
Table des figures	13
Table des tableaux.....	15
Introduction.....	16
PARTIE I : Leucémie Myéloïde Chronique	17
1) Hématopoïèse normale	17
1.1. Os et moelle osseuse	17
1.2. Moelle osseuse rouge et hématopoïèse	18
1.3. Lignée leucocytaire	19
2) Leucémie Myéloïde Chronique	22
2.1. Historique des découvertes	22
2.2. Épidémiologie	24
2.3. Facteurs de risque	26
2.4. Physiopathologie de la LMC Ph ⁺	26
2.5. LMC sans chromosome Philadelphie	36
2.6. Symptomatologie	36
2.7. Diagnostic	36
2.8. Pronostic.....	41
2.9. Suivi	45
2.10. Évolution de la maladie.....	46
2.11. LMC pédiatrique	48
PARTIE II : Prise en charge de la LMC	49
1) Historique des traitements de la LMC.....	49
1.1. Arsenic	49
1.2. Radiothérapie	49
1.3. Moutardes azotées.....	50
1.4. Busulfan	51
1.5. Hydroxyurée.....	52
1.6. Greffe de cellules souches hématopoïétiques	52
1.7. Interféron- α (IFN- α).....	52
1.8. ITK	53
2) Inhibiteurs de Tyrosine Kinase	53
2.1. Développement de l'imatinib, premier ITK.....	53
2.2. Chimie thérapeutique et pharmacodynamie de l'imatinib	56
2.3. Résistances à l'imatinib	58

2.4. Développement des ITK de 2 ^{ème} et 3 ^{ème} générations	59
2.5. Résistance aux ITK de 2 ^{ème} et 3 ^{ème} générations	64
2.6. Comparaison des différents ITK	64
2.7. Autre ITK : l'asciminib.....	65
2.8. Mutations.....	66
2.9. Protocoles d'utilisation des ITK et autres traitements	66
2.10. Adaptations posologiques	68
2.11. Pharmacocinétique des ITK	69
2.12. Interactions médicamenteuses (IAM)	70
2.13. Effets indésirables des ITK	71
2.14. Surveillance en cours de traitement	74
2.15. Conditions de prescription des ITK	75
3) Traitement de la LMC	76
3.1. Stratégie thérapeutique.....	76
3.2. Greffe de cellules souches hématopoïétiques	77
3.3. Grossesse et allaitement	79
3.4. En pédiatrie	80
3.5. Traitements complémentaires aux ITK.....	81
3.6. Molécules agréées dans d'autres pays et recherches en cours	82
PARTIE III : LMC à l'officine	83
1) Prise en charge et remboursement des traitements	83
2) Entretiens pharmaceutiques	83
3) Conseils de prise et règles hygiéno-diététiques.....	85
3.1. Conseils sur la prise du médicament.....	85
3.2. Règles hygiéno-diététiques	86
4) Intérêt des produits de comptoir et précautions à prendre	88
4.1. Précautions d'emploi	89
4.8. Exemples de conseils	92
Conclusion	95
Bibliographie	96

Table des abréviations

% : pour cent

ABL : *Abelson*

ACA : *Additionnal Chromosomic Aberrations*

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AKT = PKB : Protéine Kinase B

ALD : Affection Longue Durée

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

ARN : Acide RuboNucléique

ATP : Adénosine TriPhosphate

AVK : Antivitamine K

BAD : *Bcl-2-Associated Death promoter*

BCL-2 : *B-Cell Lymphoma 2*

BCL-xL : *B-Cell Lymphoma-extra Large*

BCR : *Breakpoint Cluster Region*

BCRP : *Breast Cancer Resistance Protein*

BOM : Biopsie Ostéo-Médullaire

BRCA-1 : *BReast CAncer 1*

C/EBP α ou ε : *CCAAT-Enhancer Binding Protein α / ε*

CD : Cluster de Différenciation

CDK : Cycline Dépendante des Kinases

CLP : *Common Lymphoid Progenitor* = Progéniteur Lymphoïde Commun

Cm : centimètre(s)

C_{max} : Concentration maximale

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité (=HLA)

CMP : *Common Myeloid Progenitor* = Progéniteur Myéloïde Commun

CMV : Cytomégalovirus

CRAT : Centre de Référence des Agents Tératogènes

CRKL : *CRK-like*

CRP : Protéine C-réactive

CSH : Cellule Souche Hématopoïétique

CSM : Cellule Souche Mésenchymateuse

CT : Chémotype

CYP : Cytochrome

DFG: Débit de Filtration Glomérulaire

DMR : *Deep Molecular Response*

DNA-PK : *DNA-dependent Protein Kinase* = Protéine Kinase dépendante de l'ADN

EBMT : *European society for Blood and Marrow Transplantation*

ECG : Électrocardiogramme

EGF-R : *Epithelial Growth Factor Receptor*

EI : Effet(s) Indésirable(s)

ELN : *European LeukemiaNet*

ELTS : *EUTOS Long-Term Survival Score*

EMA : *European Medicines Agency*

EP : Entretien Pharmaceutique

ERK : *Extracellular signal-Regulated Kinases*

EUTOS : *European Treatment and Outcome Study*

FASL : *FAS Ligand*

FDA : *Food and Drug Administration*

FISH : *Fluorescence in Situ Hybridization* = Hybridation par fluorescence *in situ*

FIV : Fécondation *in vitro*

FOX : *Forkhead box*

G/L : Giga/L = 10^9 /L

GAB2 : *GRB2-Associated-Binding protein 2*

GAP : *GTPase-Activating Protein*

G-CSF : *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*

GEF : *Guanine nucleotide Exchange Factor*

GFI-1 : *Growth Factor Independent 1*

GMP : *Granulocyte-Macrophage Progenitor*

GRB2 : *Growth factor Receptor-Bound protein 2*

GSK-3 β : *Glycogen Synthase Kinase-3 β*
 GTP : Guanosine TriPhosphate
 GVHD : *Graft versus Host Disease*
 GVL : *Graft versus Leukemia*
 HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
 HE : Huile Essentielle
 HLA : *Human Leucocyte Antigen* (= CMH)
 HSV : Virus Herpes Simplex
 IAM : Interaction(s) Médicamenteuse(s)
 IC₅₀ : Concentration Inhibitrice Médiane
 IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
 IFN- α : Interféron- α
 IH : Insuffisant/ce Hépatique
 IMC : Indice de Masse Corporelle
 INR : *International Normalized Ratio*
 IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
 IR : Insuffisant/ce Rénal(e)
 ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase
 IUPAC : *International Union of Pure and Applied Chemistry*
 JAK : *Janus Kinase*
 Ki : Constante d'Inhibition
 LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique
 LAM : Leucémie Aiguë Myéloïde
 LDH : Lactate Déshydrogénase
 LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique
 LMC : Leucémie Myéloïde Chronique (*CML* en anglais, pour *Chronic Myeloid Leukemia*)
 LMC-PN : Leucémie Myéloïde Chronique à Polynucléaires Neutrophiles
 LMMC : Leucémie Myélomonocytaire Chronique
 LPP : Liaison aux Protéines Plasmatiques
 MAPK : *Mitogen-Activated Protein Kinase*
 M-BCR : *Major BCR*
 m-BCR : *Minor BCR*

MEP : *Megacaryocyte-Erythrocyte Progenitor*

MGG : May-Grünwald Giemsa

MPP : *Multipotent Progenitor Population* = Progéniteur Multipotent

mTOR : *mammalian Target of Rapamycin*

NES : *Nuclear Exportation Signal*

NFS : Numération Formule Sanguine

NF-κB: *Nuclear Factor-kappa B*

NHEJ : *Non-Homologous End-Joining*

NLS : *Nuclear Localisation Signal*

NRM : *Non-Relapse Mortality* = Mortalité sans rechute

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Pb : Paire(s) de bases

PDB : *Protein Data Base*

PDGF-R : *Platelet-Derived Growth Factor Receptor*

PDK : Pyruvate Déshydrogénase Kinase

P-GP : P-glycoprotéine

PH : *Pleckstrin homology domain* = domaine d'homologie à la Pleckstrine

Ph^{+/-} : Chromosome Philadelphie positif / négatif

PI3K : Phosphoinositide 3-kinase

PIH : Prescription Initiale Hospitalière

PIP2 : Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate

PIP3 : Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate

PKA, B, C: Protéine Kinase A, B ou C

PNN : Polynucléaire(s) Neutrophile(s)

RCC : Rémission / Réponse Cytogénétique Complète

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RHC : Réponse Hématologique Complète

RHD : Règle(s) Hygiéno-Diététiques

RR : Risque Relatif

RST : Rémission Sans Traitement

RT-PCR : *Reverse Transcriptase – Polymerisation Chain Reaction*

SC : Sous-cutané(e)

SH : *SRC Homology*

SOS : *Son of Sevenless*

STAMP : *Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket*

STAT : *Signal Transducers and Activators of Transcription*

TE : *Thrombocytémie Essentielle*

TP : Torsade de pointe

TP53 : *Tumor Protein 53*

TRAIL : *Tumor-necrosis-factor Related Apoptosis Inducing Ligand*

VHB: Virus de l'Hépatite B

VZV : Virus Varicelle-Zona

XPB : Xeroderma Pigmentosum type B

Table des figures

- Figure 1: L'hématopoïèse
- Figure 2 : Granulopoïèse engagée
- Figure 3 : Translocation chromosomique (9;22)
- Figure 4: Taux d'incidence de LMC en France en 2018 selon l'âge
- Figure 5 : Domaines de la protéine ABL1
- Figure 6 : Schématisation partielle des domaines de la protéine BCR
- Figure 7 : Zones de cassure sur les gènes *ABL* et *BCR* et gène fusion *BCR ::ABL1*
- Figure 8 : Structure des protéines 185, 210 et 230^{BCR ::ABL1}
- Figure 9 : Principales voies de signalisation découlant de *BCR ::ABL1*
- Figure 10 : Activation de la voie RAS-MAPK par *BCR ::ABL1*
- Figure 11 : Voie PI3K/AKT et ses conséquences
- Figure 12 : Voie JAK/STAT
- Figure 13 : Frottis sanguin de sang périphérique (au MGG) d'un patient atteint de LMC, observé au microscope x 500, sous huile à immersion. Image provenant de la collection de l'Université d'Alberta.
- Figure 14 : Frottis de moelle osseuse (au MGG) d'un patient atteint de LMC, observé au microscope x 1000, sous huile à immersion. Image provenant de la collection de l'Université d'Alberta.
- Figure 15 : Caryotype d'un individu atteint de LMC, avec mise en évidence de la translocation (9 ;22)
- Figure 16 : Images obtenues par méthode FISH, où A) correspond à une cellule contrôle et B) à une cellule avec remaniement *BCR ::ABL1*
- Figure 17 : Formule développée du trioxyde d'arsenic, entrant dans la composition de la solution de Fowler
- Figure 18 : Noms et formules semi-développées des deux moutardes azotées utilisées dans le traitement de la LMC par Wilkinson et Fletcher en 1947
- Figure 19 : Mécanisme d'action des moutardes azotées
- Figure 20 : Mécanisme d'action du busulfan
- Figure 21 : Formule chimique développée de l'hydroxyurée, issue de la base de données Pubchem
- Figure 22 : Composé CGP 53716
- Figure 23 : Formule topologique de l'imatinib
- Figure 24 : Mécanisme d'action de l'imatinib (schéma inspiré d'un travail de Bastien Laperrousaz)
- Figure 25 : Positionnement de l'imatinib au sein de la kinase ABL
- Figure 26 : Représentation schématique des interactions entre kinase ABL et imatinib
- Figure 27 : Formule chimique topologique du dasatinib

Figure 28 : Positionnement du dasatinib au sein de la kinase ABL

Figure 29 : Représentation schématique des liaisons hydrogène entre kinase ABL et dasatinib

Figure 30 : Formule topologique du nilotinib et définition de ses groupements fonctionnels

Figure 31 : Interactions entre la kinase ABL et le nilotinib

Figure 32 : Formule topologique du bosutinib ainsi que ses différents groupements

Figure 33 : Formule chimique du ponatinib et ses groupements

Figure 34 : Interactions entre kinase mutée T315I et imatinib/ponatinib

Figure 35 : Mécanisme d'action de l'asciminib en comparaison aux ITK classiques

Figure 36 : Formule topologique de l'asciminib et intérêt de ses groupements

Table des tableaux

Tableau I : Caractéristiques des différents leucocytes

Tableau II : Score de Sokal, risque et médiane de survie des patients atteints de LMC

Tableau III : Indice de Hasford, risque et médiane de survie des patients atteints de LMC

Tableau IV : Score d'EUTOS et risque associé des patients atteints de LMC

Tableau V : Score ELTS et risque associé chez des patients atteints de LMC

Tableau VI : ACAs mineures et majeures

Tableau VII : Groupes 1 et 2 d'ACAs

Tableau VIII : Critères clinico-biologiques de la phase blastique de la LMC selon l'OMS et l'ELN

Tableau IX : Principaux résultats de deux études multicentriques de phase II

Tableau X : Principaux résultats de l'étude IRIS

Tableau XI : Sensibilité des ITK à quelques mutations fréquentes

Tableau XII : Critères d'absence de réponse à l'imatinib (adapté de l'article 214, lui-même inspiré d'un travail de *Baccarani et al.*, publié en 2006)

Tableau XIII : Adaptation des posologies d'ITK chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique

Tableau XIV : Principales propriétés pharmacocinétiques des ITK

Tableau XV : Exemple de prise en charge d'effets indésirables survenant sous ITK

Tableau XVI : Molécules à privilégier ou éviter selon les comorbidités des patients

Tableau XVII : Modalités de prescription des ITK

Tableau XVIII : Posologies d'utilisation des ITK chez les enfants

Tableau XIX: Déroulé des entretiens pharmaceutiques dans le cadre d'un traitement anticancéreux par voie orale

Tableau XX : Moments de prise des différents ITK

Tableau XXI : Protocoles à suivre en cas d'oubli de prise d'ITK

Tableau XXII : Principales plantes inhibitrices ou inductrices du cytochrome P450

Introduction

La prise en charge médicamenteuse des pathologies cancéreuses est actuellement en plein essor. Les chimiothérapies conventionnelles laissent, notamment dans le domaine de l'oncohématologie, de plus en plus place à des thérapeutiques personnalisées, ciblées, administrées par voie orale, en ambulatoire. Cette nouvelle prise en charge est moins contraignante et donc plus confortable pour le patient.

De ce fait, le pharmacien d'officine, professionnel de santé de proximité, joue un rôle prépondérant dans l'accompagnement de ces patients ; réponses à leurs questions, suivi de la tolérance et de l'observance, soutien psychologique, voire entretiens pharmaceutiques pour certains anticancéreux, sont autant de missions qui lui incombent désormais.

Il semble donc pertinent de s'intéresser à un tel sujet d'étude et la leucémie myéloïde chronique (LMC) en est un bon exemple : elle illustre parfaitement les progrès de la recherche dans le domaine médico-pharmaceutique, mais également l'importance du pharmacien de ville dans le quotidien des patients.

En effet, cette pathologie maligne évoluait autrefois systématiquement vers une leucémie aiguë de très mauvais pronostic. Cependant, la recherche en cancérologie, la découverte de nouvelles thérapeutiques et notamment l'avènement des thérapies ciblées ont révolutionné sa prise en charge. Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ont ainsi pu cibler spécifiquement l'anomalie moléculaire responsable de cette maladie. Il en existe de multiples générations qui permettent aujourd'hui, non seulement un traitement efficace, mais également la possibilité de contrer les mécanismes de résistance. Ces traitements nécessitent une très bonne observance et donc, un suivi et un soutien adéquats de la part du pharmacien.

Ce travail se divisera en trois parties. Dans un premier temps, nous nous intéresserons à cette pathologie : de la clinique à son diagnostic, ainsi qu'à son suivi. La seconde partie portera sur les traitements et nous retracerons l'historique des premières thérapeutiques jusqu'aux plus récentes découvertes. Enfin, nous consacrerons une troisième et dernière partie à la prise en charge à l'officine de ces patients atteints de LMC, tout en nous interrogeant sur les moyens dont dispose le pharmacien pour aider à la prise en charge de ces patients : suivi et entretiens pharmaceutiques, conseils et thérapies alternatives en soutien aux traitements allopathiques.

PARTIE I : Leucémie Myéloïde Chronique

La leucémie myéloïde chronique (LMC), également connue sous le nom de leucémie granulocytaire chronique ou leucémie myélogène chronique (d'après le *National Cancer Institute*), est un syndrome myéloprolifératif chronique. D'après le dictionnaire médical Larousse, un *syndrome myéloprolifératif* est caractérisé par une « production non contrôlée par la moelle osseuse de cellules matures myéloïdes, morphologiquement et fonctionnellement normales » tandis que l'adjectif *chronique* évoque « une maladie d'évolution lente et sans tendance à la guérison ».

Dans le cas de la LMC, la lignée principalement touchée est la lignée des polynucléaires neutrophiles.

La moelle osseuse est donc le siège de cette prolifération anormale. Nous commencerons donc par quelques rappels physiologiques sur ces différents éléments.

1) Hématopoïèse normale

1.1. Os et moelle osseuse

Les os sont des organes vivants, au nombre de 206 chez l'homme adulte, qui remplissent plusieurs fonctions prépondérantes : outre leur rôle évident de soutien, de protection et d'ancrage, ils sont également responsables du stockage de minéraux et de triglycérides ainsi que de la production d'hormones et de cellules sanguines (1).

Les différents os ont des tailles et des aspects très variables, adaptés pour effectuer au mieux leurs fonctions. On distingue les os longs (la plupart des os des membres), les os courts (os des poignets et chevilles, par exemple), les os plats (sternum, scapulas, côtes, os crâniens) et les os irréguliers (vertèbres, os coxaux, quelques os crâniens) (1).

Macroscopiquement, les os sont constitués de deux composants principaux dont l'agencement ne sera pas identique selon le type concerné : l'os compact (ou cortical) et l'os spongieux (ou trabéculaire) composé de travées contenant la moelle osseuse (1).

L'intérieur des os est tapissé d'un tissu, dit moelle osseuse, qui existe selon deux types (2) :

- la moelle jaune, peu active, faiblement vascularisée et composée principalement d'adipocytes,
- la moelle rouge, ou moelle hématopoïétique, active et intensément vascularisée, composée principalement de cellules sanguines. C'est cette moelle rouge qui est le siège de l'hématopoïèse.

Les deux moelles sont donc de composition similaire (principalement constituées de cellules adipeuses et cellules hématopoïétiques), mais en proportions différentes (2).

Le type de moelle présente dans les différents os évolue au cours de la vie (3) : à la naissance, elle n'est que rouge, mais une conversion physiologique en moelle jaune s'effectue progressivement jusqu'à l'âge de 20 ans (3), bien qu'elle puisse s'inverser en cas d'anémie grave afin de fournir l'organisme en érythrocytes supplémentaires (1).

Chez l'adulte sain, il ne reste usuellement de moelle rouge que dans le crâne, les clavicules, les scapulas, le sternum, les côtes et vertèbres, les pelvis (3) et les extrémités proximales du fémur et de l'humérus (1). Cependant, c'est dans le tissu osseux spongieux de certains os plats ou irréguliers (sternum, os coxaux) que l'activité hématopoïétique est la plus importante (1).

1.2. Moelle osseuse rouge et hématopoïèse

La moelle osseuse rouge est le siège de l'hématopoïèse. Elle est composée d'un réseau de tissu conjonctif réticulaire (stroma) soutenant divers types de cellules : cellules sanguines immatures, cellules adipeuses, ostéoblastes et cellules réticulaires (sorte de fibroblastes renouvelant le tissu conjonctif). L'ensemble est bordé de capillaires sanguins, nommés sinusoides, dont les parois larges et poreuses permettent le relargage des cellules sanguines dans la circulation (1).

Les différentes cellules sanguines ne suivent pas les mêmes étapes de différenciation selon la lignée à laquelle elles appartiennent ; pour autant, elles possèdent toutes la même origine, la cellule souche hématopoïétique (CSH) multipotente. Cette cellule se différencie en divers progéniteurs, puis précurseurs, dont la sensibilité à certains facteurs de croissance spécifiques oriente leur différenciation vers telle ou telle lignée (1).

La moelle osseuse rouge est donc composée de deux types de cellules : les cellules hématopoïétiques et cellules non hématopoïétiques, parmi lesquelles on trouve des cellules stromales mésenchymateuses (CSM) (4). Les CSM sont à l'origine des ostéoblastes, chondrocytes, adipocytes et sécrètent également des cytokines et facteurs de croissance indispensables au soutien de l'hématopoïèse (5).

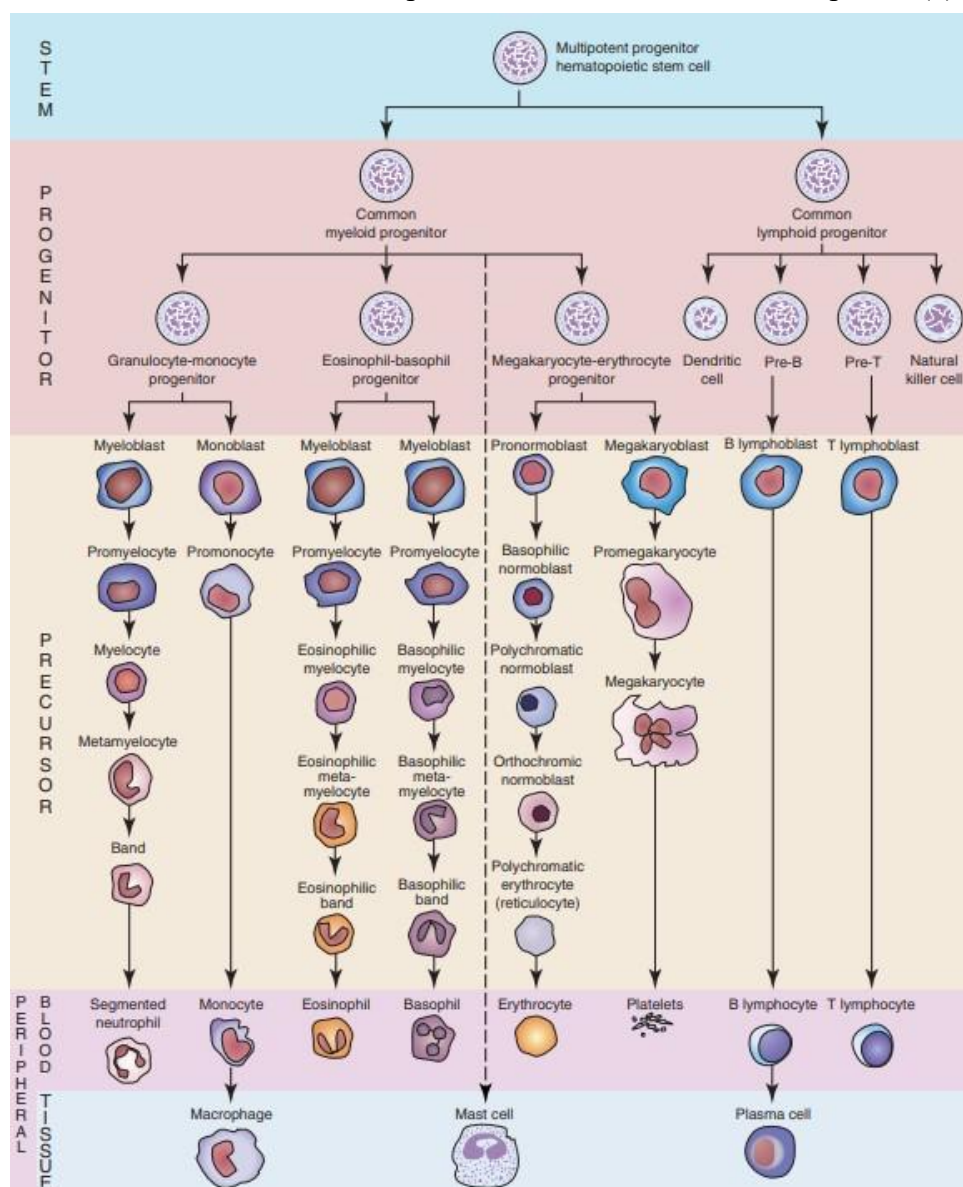


Figure 1: L'hématopoïèse (6)

L'hématopoïèse, comme présentée sur la figure 1, est le terme générique qui regroupe plusieurs processus de maturation pour chacun des éléments figurés du sang : l'érythropoïèse pour la lignée des érythrocytes, la leucopoïèse pour la lignée des leucocytes et la thrombocytopoïèse pour la lignée plaquettaire (1).

Nous nous intéresserons par la suite plus spécifiquement à la lignée leucocytaire.

1.3. Lignée leucocytaire

1.3.1. Les différentes cellules leucocytaires

Les leucocytes, bien souvent également nommés globules blancs, sont les cellules indispensables à la défense de l'organisme. Ils sont abondants dans le sang (4 à 10.5 G/L chez un sujet sain (7)) et, contrairement aux plaquettes et hématies, possèdent un noyau et des organites (1).

Il existe différents types de leucocytes, qui peuvent être répartis en deux principales catégories : les granulocytes et les agranulocytes. Contrairement à ce que leur nom indique, ces deux types de cellules possèdent des granulations, mais elles sont seulement moins perceptibles chez les agranulocytes (1).

Le tableau ci-dessous explicite quelques caractéristiques de ces différentes cellules (1).

Tableau I : Caractéristiques des différents leucocytes (d'après (1))

	Granulocytes (= polynucléaires)		
Types	Neutrophiles	Éosinophiles	Basophiles
Noyau	Plurilobé	Bilobé	Bilobé Forme de U ou S
Proportion dans la formule leucocytaire	50 à 70 %	2 à 4 %	0,5 à 1%
Coloration et principale composition des granulations	Granulations absorbant les colorants basiques et acides. Couleur lilas Enzymes hydrolytiques et protéines défensives	Granulations absorbant les colorants acides, telle l'éosine. Couleur rouge Enzymes digestives	Granulations absorbant les colorants basiques. Couleur violette Histamine
Moyens de défense	Phagocytose Bactéricidie	Libération d'enzymes	Chimiotactisme
Implication ou tropisme particuliers	Inflammations Infections bactériennes aiguës Mycètes Virus	Vers et parasites ne pouvant être phagocytés Rôle important dans l'asthme et les allergies	Réaction inflammatoire
	Agranulocytes		
Types	Lymphocytes	Monocytes	
Noyau	Gros et sphérique	Réniforme	
Proportion	25 à 45 %	3 à 8%	
Types	Lymphocytes B (réponse humorale) et T (réponse cellulaire) → réponse immunitaire adaptative Natural Killer	Se transforment en macrophages (phagocytes) après diapédèse	

1.3.2. Leucopoïèse et granulopoïèse

La leucopoïèse désigne donc le processus à l'origine de la formation des leucocytes. La CSH multipotente, à l'origine de toutes les lignées (1), possède des propriétés d'auto-renouvellement permettant de maintenir un pool médullaire constant (8), mais également de différenciation et de prolifération (9). La régulation positive de ce processus aboutissant à la formation de cellules matures est possible grâce à l'action de messagers chimiques, tels les interleukines et facteurs de croissance libérés par les CSM, mais aussi grâce à des régulations internes, tels des facteurs de transcription et des micro-ARN (9).

* La cellule souche hématopoïétique (CSH) multipotente

Les CSH doivent posséder, à la fois, des propriétés de quiescence et d'auto-renouvellement, ce qui permet au pool de cellules souches médullaires d'être maintenu constant, mais elles doivent également être capables de se différencier, amorçant de ce fait la transformation en progéniteur et engageant la cellule dans le processus d'hématopoïèse.

Les CSH sont principalement caractérisées par les marqueurs cellulaires $CD34^+$, $CD38^-$, $CD45RA^-$ (10, 11).

Nous nous intéresserons plus particulièrement à la granulopoïèse (donnant lieu aux polynucléaires) puisqu'il s'agit du processus altéré dans la LMC. Deux principales étapes peuvent être distinguées : la détermination de la lignée neutrophile, puis la granulopoïèse dite « engagée » (9).

* Détermination de la lignée des neutrophiles

La CSH, sous l'action du facteur de transcription $C/EBP\alpha$ (*CCAAT-enhancer binding protein α*) (8), se différencie en progéniteur multipotent, abrégé MPP, qui ne possède plus de propriétés d'auto-renouvellement, mais est cependant capable de différenciation (9, 8, 12). Le MPP possède, comme marqueurs cellulaires, $CD34^+$, $CD38^-$, $CD45RA^-$ (11).

La MPP donnera par la suite deux progéniteurs oligopotents, les CLP (*Common Lymphoid Progenitor*) et CMP (*Common Myeloid Progenitor*). Le premier est le progéniteur ancestral de toute la lignée lymphoïde (Lymphocytes B et T, Natural Killer), tandis que le second est à l'origine de toutes les autres populations cellulaires sanguines d'origine myéloïde (8, 13). La granulopoïèse découle de ce dernier.

Le CMP évolue ensuite en GMP (*Granulocyte-Macrophage Progenitor*), progéniteur commun des lignées granulocytaires et monocytaires (8).

La différenciation vers une lignée cellulaire précise s'effectue grâce à l'activation de gènes spécifiques et l'inhibition de gènes étrangers à la lignée considérée (8).

Pour la lignée des neutrophiles, une forte expression des facteurs PU.1 (8, 14, 15), puis $C/EBP\alpha$ (obtention du stade GMP) est requise (8, 16). $C/EBP\alpha$ agit également en induisant la synthèse de facteurs, tels que GFI1 (*Growth Factor Independent 1*) qui réprime l'expression de certains déterminants monocytaires, ainsi que $C/EBP\epsilon$, essentiel à la différenciation granulocytaire.

C'est également $C/EBP\alpha$ qui est responsable de l'activation de certains gènes, comme celui à l'origine des récepteurs sensibles au G-CSF (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*).

* Granulopoïèse engagée

La granulopoïèse conduit à la formation de polynucléaires neutrophiles (PNN) matures (Figure 2).

Elle débute lorsque les myéloblastes se différencient en promyélocytes, caractérisés par un noyau rond et des granules azurophiles. Ces deux types de cellules sont encore activement prolifératives (9).

Les facteurs C/EBP α et Gfi1 sont alors particulièrement importants et permettent l'activation de gènes spécifiques de la lignée granulocytaire (8).

Les myélocytes, issus des promyélocytes, constituent la dernière étape de division cellulaire et sont marqués par l'apparition des granulations spécifiques des polynucléaires neutrophiles. Par la suite, les cellules ne prolifèrent plus, mais continuent d'évoluer, (1) pour donner le métamyélocyte qui possède un noyau incurvé (8, 9). Le facteur de transcription C/EBP ϵ est très impliqué au cours de ces deux stades et intervient notamment dans la formation de ces granules et la répression du cycle cellulaire (8). Les dernières étapes de la granulopoïèse sont constituées par les « cellules en bande », au très caractéristique noyau en fer à cheval, puis en polynucléaires à noyau segmenté (stade polynucléaire neutrophile) (9) avec leurs granules tertiaires (8). Les PNN matures possèdent également un noyau segmenté et des granules sécrétrices (8).

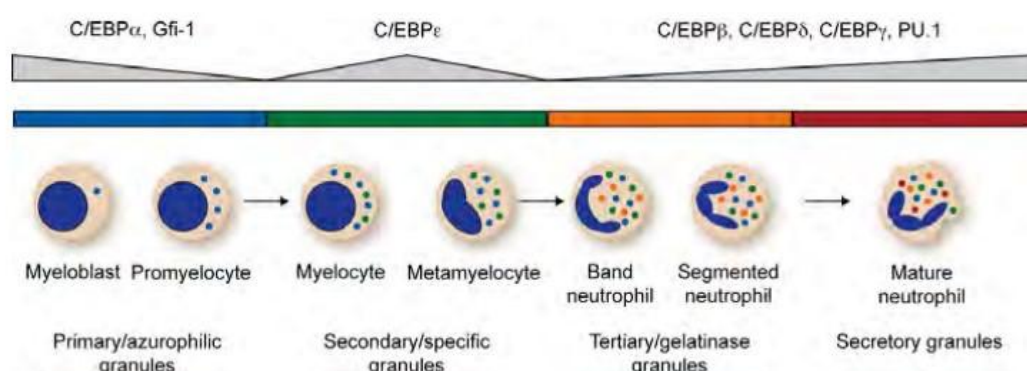


Figure 2: Granulopoïèse engagée (8)

Afin que les PNN matures soient relâchés dans la circulation sanguine, il y a nécessité d'une double action exercée par le G-CSF : il diminue la rétention des neutrophiles dans la moelle osseuse (en régulant négativement l'expression du récepteur CXCR4 et de son ligand CXCL12) (9, 17) et augmente leur activité de migration (stimulation de l'expression du récepteur CXCR2 et de son ligand CXCL2) (9, 18).

La granulopoïèse dure environ 14 jours. La moelle osseuse stocke une grande quantité de PNN matures (pool médullaire 6 fois supérieur à celui du compartiment sanguin). En cas de besoins urgents de l'organisme, comme lors d'une infection sévère, un grand nombre de PNN peut être mobilisé très rapidement. Un pool marginal constitue également une réserve supplémentaire (9).

2) Leucémie Myéloïde Chronique

2.1. Historique des découvertes

C'est au cours de la première moitié du dix-neuvième siècle que les premières descriptions de leucémies, d'une manière générale, furent effectuées (19, 20).

En 1827, Alfred Velpeau, anatomiste et chirurgien français, observa chez un fleuriste parisien « un agrandissement de la rate et du foie », « une fièvre, une faiblesse généralisée », « des pierres urinaires », un sang « épais comme de la bouillie à se demander s'il ne s'agissait pas plus de pus que de sang » (20). Un second scientifique, Alfred Donné, se consacra, pour sa part, aux premières études microscopiques et rédigea son *Cours de microscopie complémentaire des études médicales*. Il y décrit notamment un cas d'étude où « les globules blancs paraissent en excès dans le sang » tant et si bien qu'il fut « porté à croire que le sang était réellement mêlé à du pus ». Il pensa alors que « l'excès des globules blancs [tenait] plutôt au défaut de transformation de ces globules en globules rouges, à une sorte d'arrêt dans l'évolution du sang » (20, 21).

En 1841, le Dr David Craigie remarqua, chez un premier patient, puis en 1844 chez un second, un ensemble de symptômes semblant liés à la même pathologie (consistance anormale du sang, « tumeur splénique », fatigue croissante, fièvre et gonflement abdominal) (22).

Le britannique John Hughes Bennett procéda alors, conjointement avec Craigie (23), à l'autopsie de ce jeune homme, décédé de sa masse abdominale et publia son compte-rendu en 1845 dans le *Edinburgh Medical and Surgical Journal*, lui donnant comme nom *Cas d'hypertrophie de la rate et du foie où le décès est survenu par suppuration du sang*. Il conclut que la mort du patient semblait davantage liée à la présence d'une matière purulente dans le sang qu'à l'élargissement de la rate et des ganglions lymphatiques et il décrit le sang comme associé à un pus épais alors que les organes paraissaient sains (20, 22, 23, 24).

Les observations microscopiques de Bennett, conjointement avec Donné (22), le conduisirent également à remarquer des « cellules incolores » à noyaux granuleux (20, 22, 24), qui étaient larges, mais aussi parfois plus petits (22, 24), qu'il compara aux cellules trouvées dans le pus. En 1852, il réalisa l'étude de 37 cas rapportés qu'il regroupa alors sous le terme de « leucocythémie » (20, 23).

En 1845, presque simultanément à Bennett, le médecin allemand Rudolph Virchow réalisa pour sa part l'autopsie d'une quinquagénaire consultant initialement pour asthénie, épistaxis, gonflements des jambes et de l'abdomen (20, 22). Il décrit également une splénomégalie ainsi que du « pus » dans les vaisseaux. Il parla alors de « sang blanc », évoquant l'augmentation des globules blancs par rapport aux globules rouges et constata que la majorité des cellules avaient des noyaux de formes variables (22). En 1847, il proposa en allemand le mot « *leukämie* », aux origines étymologiques grecques (« *leukos* » - blanc et « *haima* » - sang), terme qui rencontra moins de succès que celui de Bennett. Cependant, il avait comme idée que, par cette terminologie, il était intéressant de mettre en évidence le lien de causalité entre les symptômes et l'altération de l'hématopoïèse (25).

Il remarqua aussi que, dans les leucémies accompagnées de splénomégalie, les « cellules incolores » étaient granuleuses et possédaient un noyau divisé ou irrégulier, tandis que, lorsqu'il y avait des lymphadénopathies, les cellules retrouvées étaient plutôt agranuleuses à noyaux lisses (22).

Craigie et Bennett évoquèrent le fait que les symptômes observés pouvaient être dus à un type inhabituel d'infections prenant origine dans la rate ou le sang, tandis que Virchow s'opposa à cette hypothèse puisqu'il n'y avait aucune trace de suppuration tissulaire pouvant s'être propagée dans le sang (22).

Virchow décrivit ensuite la leucémie comme maladie progressive associée à une augmentation des « cellules incolores », une diminution des globules rouges, ainsi que des anomalies du foie et de la rate et expliqua que la maladie prenait son origine dans les tissus capables de produire des globules blancs. Il estima alors qu'il existait deux types de leucémies : spléniques et lymphatiques (22).

Durant cette même période, en 1870 (22), Ernst Neumann identifia la leucémie comme maladie prenant son origine dans la moelle osseuse (25), alors qu'il était jusque-là considéré que les cellules dites incolores provenaient de la conversion des globules rouges dans le sang. Il observa, en effet, lors d'autopsies de patients décédés de leucémies, que la moelle osseuse avait pris une couleur jaune-verdâtre. Il avança même l'idée d'un type de leucémie « myéloïde » (22).

En 1878, Paul Ehrlich, avec ses techniques de coloration, permit la mise en évidence de différents types de leucocytes et établit ainsi une nouvelle classification des leucémies : myéloïdes et lymphoïdes. Le terme « splénique » de Virchow sembla donc correspondre à celui « myéloïde » de Neumann, avec un nombre augmenté de cellules granuleuses à noyau particulier (22).

En 1900, Naegeli identifia le myéloblaste comme précurseur de la lignée granulocytaire (22).

En 1935, Whitby et Britton publièrent un texte au sujet de maladies hématologiques et y décrivirent la LMC. Ces auteurs, tout comme Piney en 1931 et le physicien Forkner en 1938, observèrent qu'un nombre augmenté de myéloblastes dans le sang était associé à un stade évolué de la maladie devenant alors réfractaire à tout traitement et conduisant fréquemment au décès (22).

Il avait été, par le passé, évoqué une possible origine néoplasique de la LMC, comme le suggérait le caractère évolutif et souvent fatal de la pathologie, mais les premières vraies discussions au sujet de la physiopathologie ne survinrent que dans les années 1920-1930. Piney, toujours en 1931, se demanda si un stimulus particulier pouvait être responsable de l'hypertrophie du tissu myéloïde et si l'hématopoïèse extra-médullaire pouvait être considérée comme des métastases d'une tumeur primitive de la moelle (22).

En 1956, le médecin militaire américain Peter Nowell et David Hungerford s'associèrent à d'autres chercheurs et se mirent à rechercher d'éventuelles anomalies chromosomiques attachées aux leucémies (20). En 1960, ils parvinrent à identifier un tout petit chromosome, acrocentrique, commun à plusieurs patients atteints de LMC, qu'ils nommèrent initialement « *minute chromosome* » (20, 22, 26) et qui fut ensuite rebaptisé « chromosome Philadelphie », en hommage à la ville dans laquelle il avait été mis en évidence. Cette découverte fut fondamentale en oncohématologie, mais également en cancérologie générale puisqu'ils démontrèrent ainsi le lien possible entre anomalie cytogénétique et processus néoplasique. Il fut également mis en évidence que ce chromosome Philadelphie était commun à toute la lignée myéloïde (22).

En 1973, le médecin américain Janet Rowley, grâce à des méthodes de coloration chromosomique, démontra que le chromosome Philadelphie correspondait au chromosome 22 qui avait perdu une partie de son matériel génétique et que le chromosome 9 en avait gagné au niveau de son bras long, quelle que soit la phase de la maladie (chronique ou blastique). Comme la longueur perdue au niveau du chromosome 22 était équivalente à celle gagnée sur le chromosome 9, il en a été déduit que le chromosome Philadelphie était le résultat d'une translocation réciproque et équilibrée entre les chromosomes 9 et 22 (20, 22, 27).

En 1970, Herbert Abelson et Louise Rabstein identifièrent un virus capable d'induire une leucémie sur un modèle de souris (20, 28) et isolèrent le gène responsable qu'ils nommèrent v-ABL (*Abelson*).

Nora Heisterkamp et Jim Groffen démontrèrent par la suite que les cellules humaines possédaient également un gène semblable (29), positionné sur le chromosome 9 (9q34). Ce gène, c-ABL, une fois

transcrit, est traduit en une protéine possédant une activité tyrosine kinase très régulée (20). Ce gène, dans la LMC, se trouvait sur le chromosome 22 (22).

En 1984, Groffen *et al.* identifièrent sur le chromosome 22 la zone concernée, dans la majorité des cas, par la cassure et donc la translocation chromosomique et la nommèrent *BCR* (*Breakpoint Cluster Region*) (20, 30).

La figure 3 illustre les modalités de cette translocation.

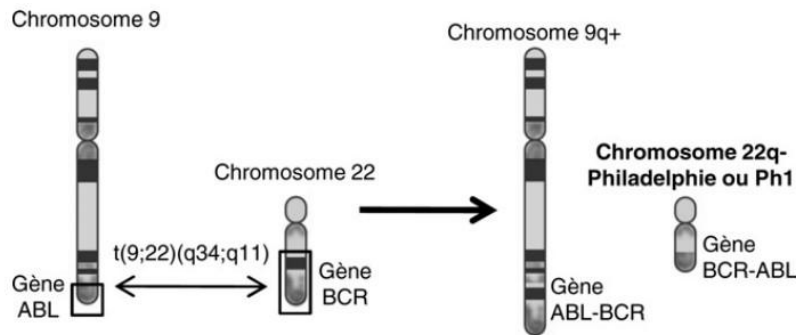


Figure 3 : Translocation chromosomique (9;22) (31)

En 1990, Lugo *et al.* mirent en évidence l'activité constitutive de la tyrosine kinase de *BCR ::ABL1* (20, 32) et Daley *et al.* utilisèrent des rétrovirus modifiés *BCR ::ABL1* pour infecter des cellules de moelle osseuse de souris chez lesquelles ils constatèrent l'apparition d'une LMC évoluant vers une leucémie aiguë. Ils démontrèrent ainsi que *BCR ::ABL1* était le processus moléculaire pathologique à l'origine de la LMC (20, 33).

2.2. Épidémiologie

La LMC est une maladie rare (19), l'incidence annuelle en France étant estimée en 2018 à 872 cas (34), soit environ dix cas par an pour un million d'habitants. Elle appartient au groupe des syndromes myéloprolifératifs et se situe, par ordre d'incidence, en troisième position, après la Thrombocythémie Essentielle et la Polyglobulie de Vaquez (34).

Elle représente environ 15% des leucémies de l'adulte (35) et concerne davantage les hommes (*sex ratio* de 1.4 (34)). Elle est très rare chez les enfants (36) et les adolescents, ces populations représentant moins de 5% du nombre total de LMC (37).

Cette pathologie n'est pas spécifique d'une tranche d'âge, mais concerne plus particulièrement les sujets âgés. En effet, il a été montré que plus de la moitié des patients étaient âgés de 60 ans ou plus et que l'âge médian au diagnostic était d'environ 62 ans (34, 38).

Comme le représente la figure 4, l'incidence augmente progressivement avec l'âge jusqu'à un maximum autour de 70-80 (34).

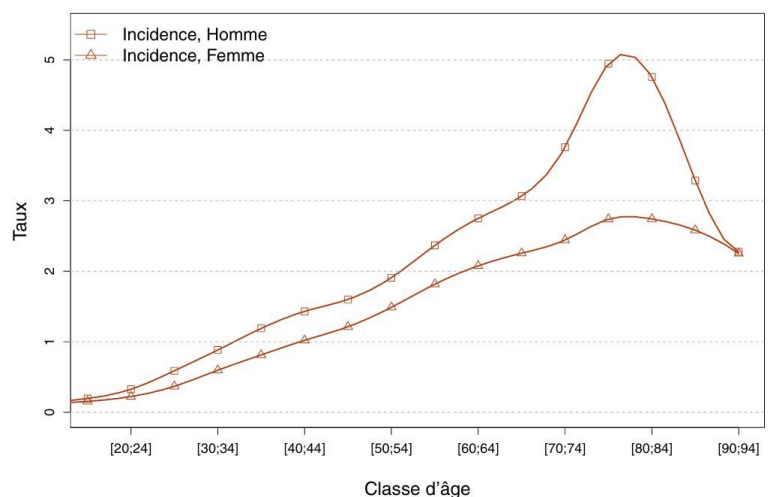


Figure 4: Taux d'incidence de LMC en France, en 2018, selon l'âge (34)

Les taux d'incidence de LMC n'ont que peu varié entre 1990 et 2018, chez l'homme comme chez la femme (34).

Sans traitement, la LMC est une maladie fatale par acutisation en leucémie aiguë très agressive. Il existe deux stades : 1 – la phase chronique qui peut durer de nombreuses années et 2- la phase blastique dont la survie médiane sans traitement n'est que de quelques mois (39). Cependant, les récents et spectaculaires progrès thérapeutiques en ont fait aujourd'hui une pathologie de pronostic plutôt favorable, avec de faibles probabilités d'évolution vers la phase blastique.

En effet, sa survie nette (définie par *Santé Publique France* comme la survie observée si la seule cause de décès possible était la maladie étudiée), tous âges confondus, est estimée à 96% à 1 an et 85% à cinq ans (38). Cependant, cette survie nette diminue avec l'âge du diagnostic (à 30 ans : 100% à 1 an, 97% à 5 ans ; à 80 ans : 90% à 1 an, 73% à 5 ans) ; le taux de mortalité est donc dépendant de l'âge du patient et ce, surtout, au-delà de 70 ans. Cela peut s'expliquer par une tolérance moindre aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) imposant une diminution des doses, ainsi qu'à un accès diminué à la thérapeutique par greffe allogénique, du fait de leur âge (38).

La survie s'est beaucoup améliorée au cours des dernières décennies, quel que soit l'âge du patient au moment du diagnostic : la survie nette standardisée à 5 ans est passée de 47% pour les patients diagnostiqués en 1990 à 87% en 2010 (+ 40 points). La survie à 10 ans est, quant à elle, passée de 21 % à 83% entre cette même période (1990-2010) (38).

Le différentiel entre survie nette et survie globale, à 10 ans, a également évolué de manière assez importante. En 1995, les deux valeurs étaient très proches (deux points d'écart : 28%-26%), ce qui sous-entend que les patients mouraient avant tout de leur pathologie. En 2010, il y a cette fois 20 points d'écart (86%-66%), ce qui témoigne d'incroyables progrès thérapeutiques (découverte des ITK) et d'une actuelle excellente survie à long terme (38).

Aujourd'hui, l'espérance de vie de patients diagnostiqués d'une LMC est proche de celle de la population générale, tous âges confondus (40). Le différentiel qui subsiste semble peu lié à la maladie elle-même, mais plutôt aux effets indésirables à long terme des ITK (autres cancers, comorbidités cardiovasculaires).

À l'échelle mondiale, bien que l'incidence soit à peu près la même (41), il existe quelques disparités épidémiologiques.

En Asie et Afrique, l'âge médian au diagnostic est à peine de 50 ans. Cela pourrait s'expliquer par une moindre survie de la population générale (37). Une autre étude semble cependant confirmer cette tendance puisqu'il a été démontré que l'âge au diagnostic variait selon les différents territoires : les patients asiatiques étaient plus jeunes que les patients africains, eux-mêmes plus jeunes que les patients d'Europe du Sud et d'Europe de l'Est. Enfin, les patients d'Amérique latine étaient diagnostiqués à l'âge le plus avancé (42).

Lors d'une étude aux USA, il a été remarqué que l'incidence de LMC était significativement moindre chez les populations ethniques amérindiennes/autochtones de l'Alaska et parmi les populations asiatiques/Pacifique (43). L'âge médian au moment du diagnostic n'était pas non plus le même selon les différentes ethnies et ce, de manière significative ($p < 0.001$) : l'étude a démontré que l'âge médian au diagnostic était plus bas chez les populations hispaniques (47 ans) que chez les populations noires et surtout blanches (63 ans) (44).

2.3. Facteurs de risque

a) Les radiations ionisantes

Dès le début du XX^{ème} siècle, il fut envisagé un lien de causalité entre leucémies et radiations ionisantes, notamment en observant l'incidence de leucémies chez les physiciens (45).

Les attaques sur Hiroshima et Nagasaki corroborèrent ensuite cette hypothèse puisqu'il fut remarqué une augmentation significative de l'incidence de leucémies, dont la LMC, dans les années suivantes, et notamment chez les populations les plus proches de l'hypocentre (46, 47). Une étude de cohorte (48) permit de confirmer cela et il fut démontré plus tard, *in vitro*, que des lignées cellulaires initialement sans chromosomes de Philadelphie subissaient un nombre important de réarrangement BCR ::ABL1 après irradiation (49, 50).

Tous types de radiations ionisantes peuvent donc favoriser la LMC (atomiques, accidentelles, thérapeutiques, professionnelles) (51).

b) Le benzène

Il a été montré que le benzène avait des propriétés leucémogènes, notamment en ce qui concerne la leucémie aiguë myéloblastique (52).

Par la suite, un lien de causalité entre le benzène et la LMC a été recherché. Une méta-analyse a ainsi conclu, en 2012, qu'une association possible pouvait être envisagée (53), notamment en se basant sur les résultats disponibles à partir des années 1970 (critères de diagnostic de LMC plus fiables) (Risque relatif, RR = 1.67 (1.02 – 2.74)).

c) Prédispositions familiales

À la suite de plusieurs cas de LMC survenant au sein d'une même famille, des études ont été menées afin de s'interroger sur de potentielles prédispositions familiales (54, 55). Cependant, il a été conclu que ces cas tenaient davantage à une coïncidence.

d) Autres facteurs de risque

Étant donné que la fumée de tabac contient du benzène (56), le tabagisme semble également être un facteur favorisant le risque de LMC (56, 57), tout comme l'obésité (58).

Il a été, tout récemment, affirmé que le formaldéhyde pouvait également augmenter le risque de LMC (59).

D'autres potentiels facteurs de risque ont été étudiés, tels que l'exposition aux pesticides, à l'essence, aux teintures capillaires (60), aux champs électromagnétiques (61), mais, pour l'instant, il n'a pas été clairement mis en évidence de lien de causalité.

2.4. Physiopathologie de la LMC Ph⁺

Comme expliqué dans une partie précédente, dans 90% des cas (62), la physiopathologie de la LMC consiste en une translocation réciproque et équilibrée entre les chromosomes 9 et 22 (27). Celle-ci conduit à la formation d'une protéine fusion BCR ::ABL1 aberrante, à activité tyrosine kinase constitutive et menant à une prolifération clonale (51). Nous allons commencer par décrire les chromosomes et gènes physiologiques.

2.4.1. Chromosomes et gènes normaux

Les deux chromosomes concernés sont les chromosomes 9 et 22, faisant respectivement environ 130 et 40 millions de paires de base et contenant respectivement 1400 et 800 gènes (63). Le chromosome 9 contient le gène *ABL* en position 9q34 (51) tandis que le gène *BCR* est situé sur le chromosome 22 en 22q11 (51).

a) Gène ABL

* Généralités

Le gène *c-ABL* est un proto-oncogène, retrouvé chez tous les métazoaires (64), et codant pour une protéine non-réceptrice à activité tyrosine kinase (65). Les kinases ABL sont proches, structurellement, d'une famille de kinases non réceptrices, les kinases SRC, notamment dans leur partie N-terminale, mais en diffèrent par une longue queue C-terminale (66).

Il existe un paralogue d'*ABL1*, nommé *ABL2* ou *ARG*, que nous n'aborderons pas ici (64).

Le nom d'*ABL* est dérivé de son homologue viral, le v-ABL, qui a été découvert par Abelson et Rabstein en 1970 comme étant capable d'induire une leucémie sur un modèle murin (28).

Le gène *ABL* est localisé sur le bras long du chromosome 9, avec l'extrémité 5' orientée vers le centromère.

* Structure

Le gène *c-ABL* est composé de 11 exons (67) et les différents domaines de sa protéine sont présentés en figure 5.

Il existe deux variants du gène *c-ABL* selon le type d'exon 1 présent (1a ou 1b) (68) et un épissage alternatif conduit à une version ou l'autre de la protéine ABL, 1a ou 1b. La protéine « 1b » est myristoylée (ajout d'un acide gras sur un résidu glycine par la N-myristoyl transferase (NMT)) (69, 70).

La myristoylation est bien souvent connue comme signal nécessaire à la localisation membranaire des protéines. Cependant, elle n'est pas suffisante à elle seule et doit être associée à un second élément : résidus basiques permettant une interaction électrostatique avec la bicouche lipidique ou palmitoylation permettant une seconde interaction hydrophobe (70, 71).

Dans le cas d'ABL, ce double signal n'est pas présent. De plus, des expériences ont permis de montrer qu'il n'y avait pas de différence de localisation entre une protéine ABL myristoylée et non myristoylée (69, 71). Cette myristoylation jouerait donc un rôle dans la régulation de l'activité kinase plutôt que dans la localisation cellulaire (70).

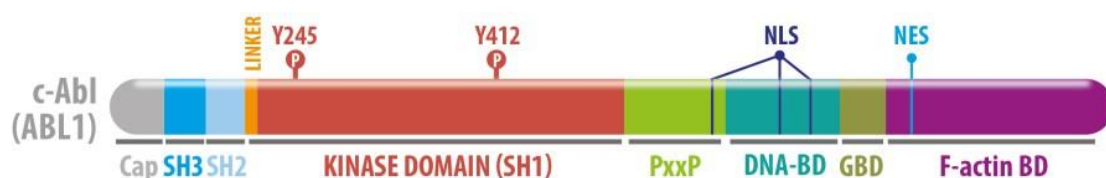


Figure 5 : Domaines de la protéine ABL1 (72)
Il est à noter que la tyrosine 245 se situe plus exactement au niveau du linker

L'activité tyrosine kinase d'ABL est portée par le domaine SH1 (*SRC Homology 1*), régulé en amont par SH2 et SH3 (73), SH2 étant capable de se lier à des résidus phosphotyrosine via des interactions électromagnétiques (74, 75) et SH3 reconnaissant des résidus proline et possédant des propriétés inhibitrices de l'activité kinase (74, 76). Comme toutes les protéines à activité tyrosine kinase, le domaine kinase (SH1) est constitué de deux lobes, le lobe N (le petit lobe) et le lobe C (le grand lobe), séparés par une zone charnière (64). Le lobe N se compose de cinq feuillets β , antiparallèles, ainsi que d'une hélice α : au niveau de ce lobe N, se trouve une zone riche en glycine, nommée boucle P, capable de s'enrouler autour des phosphates de l'ATP (31, 77). Le lobe C, quant à lui, est constitué principalement d'hélices α et se compose d'un site de fixation du substrat (site catalytique) et d'une boucle d'activation, correspondant à un site d'autophosphorylation (Tyr 393/412) et permettant l'activation de la kinase (31, 77). Enfin, le site de liaison à l'ATP se situe dans une fente localisée entre les deux lobes (77).

Juste après le domaine kinase, se trouvent des motifs riches en proline, nommés « Pxxp » et capables de se lier aux domaines SH3 d'autres protéines. Ils interviendraient notamment dans la régulation de l'activité de l'actine (78).

La protéine ABL a la particularité de pouvoir se localiser au niveau nucléaire et cette propriété lui est conférée par ses trois domaines de localisation nucléaire (*Nuclear Localisation Signal*, NLS), localisés en C-terminal (66). Elle possède également un domaine d'exportation nucléaire (*Nuclear Exportation Signal*, NES), situé également dans la région C-terminale d'ABL et permet à la protéine d'effectuer une navette physiologique entre le noyau et le cytoplasme (79). Enfin, elle possède des domaines de liaison à l'actine et à l'ADN (73).

Toute la partie C-terminale constitue un seul grand exon codant pour plus de 600 acides aminés (80).

* *Interactions intra/intermoléculaires et régulation de l'activité d'ABL*

La protéine ABL a la capacité de s'auto-inhiber par le biais de conformations particulières :

- une liaison entre le groupe myristoyl N-terminal et une poche hydrophobe du lobe C du domaine kinase qui brise la conformation de l'hélice initiale αI et en forme une seconde, $\alpha I'$ (69, 81, 82)
- une interaction entre le domaine SH3 et le lobe N du domaine kinase, par l'intermédiaire du domaine de liaison « linker » SH2-kinase grâce à un domaine lysine-proline (81),
- la nouvelle conformation hélice $\alpha I'$ permet l'ancrage du domaine SH2 sur le lobe C du domaine kinase grâce à des liaisons hydrogène (82).

La protéine ABL Ia est tout aussi régulée que la Ib, malgré l'absence de la N-myristoylation (69, 83).

Différents processus sont évoqués pour expliquer l'activation de la protéine ABL. En voici quelques-uns :

Activation par phosphorylation

À l'état inactif, aucune des tyrosines d'ABL n'est phosphorylée. La phosphorylation de la tyrosine 412¹ (PDB 2FO0) située dans la boucle d'activation (transphosphorylation, notamment par kinases

¹ Il est à noter, qu'au cours de ce travail, différentes numérotations des acides aminés seront utilisées selon le contexte, la kinase ABL existant sous deux formes (avec ou sans myristoylation (Ib ou Ia, différant d'un nombre de 19 acides aminés)) : des codes de nomenclature PDB (*Protein Data Base*) seront donc utilisés afin de s'y retrouver (les codes 1IEP ou 2GQG, notamment, correspondent à la forme 1a « -19 aa », tandis que le code 2FO0 est celui de la forme Ib « +19 aa ». À titre d'exemple, au cours de ce travail, la tyrosine 412 (code 2FO0) évoquée à certains endroits est la même que la tyrosine 393 (code 1IEP / 2GQG...) citée à d'autres.

SRC) stimulerait l'activité de la kinase et permettrait une seconde phosphorylation, celle de la tyrosine 245 (2FO0), qui libèrerait alors le domaine SH3 de la région linker et lèverait l'auto-inhibition (72, 84).

Activation par le biais du domaine SH3

La liaison du domaine SH3 avec d'autres protéines riches en proline briserait l'interaction SH3-linker et fragiliserait donc la conformation inhibitrice (81).

Activation par le biais du domaine SH2

À l'état inactif, la région SH2 est liée au lobe C-terminal du domaine kinase ; lors de l'activation, cette interaction se modifierait et la région SH2 serait alors liée au domaine N-terminal du domaine kinase, ce qui améliorerait l'activation de la kinase et permettrait une phosphorylation facilitée des substrats d'ABL (71).

** Fonctions physiologiques*

Physiologiquement, le gène *ABL* joue un rôle primordial dans le développement : en effet, des études menées chez des souris « *ABL* déficientes » ont montré qu'elles développaient rapidement de l'ostéoporose (64, 85), une atrophie du thymus avec lymphopénie (64, 86), des troubles de la morphologie cardiaque et de la pression artérielle (64, 87, 88) et qu'elles mouraient très précocement (86).

La protéine ABL peut se lier à l'actine ou à l'ADN, selon le compartiment cellulaire dans lequel elle se trouve (89), grâce à ses domaines de liaison.

Le gène *c-ABL* intervient dans la régulation du cycle cellulaire par l'intermédiaire, notamment, de la protéine du rétinoblastome (76, 89) qui permettrait de maintenir la protéine ABL inactive durant la phase G1 du cycle cellulaire. Durant la transition G1-S, après rupture du complexe rétinoblastome-ABL par l'action d'une kinase dépendante des cyclines (CDK), la protéine ABL peut phosphoryler la polymérase II et ainsi participer à l'activation de la transcription génique (89, 90).

Une autre fonction de la protéine ABL est de se transloquer dans le noyau en cas de dommages cellulaires et d'y déclencher l'apoptose (91).

Dans le cytoplasme, cependant, l'activité d'ABL est constante malgré l'étape du cycle cellulaire en cours (92). Une grande partie des protéines ABL sont liées aux filaments d'actine et en régulent les fonctions (84).

b) Gène *BCR*

** Généralités*

BCR, pour « *Breakpoint Cluster Region* », correspond à la zone du chromosome 22 dans laquelle s'opère la cassure de la translocation conduisant au chromosome Philadelphie. Il a été montré que cette zone correspondait à un gène (30, 93) qui fait environ 130 kb (94) et contient une vingtaine d'exons (95).

Le gène *BCR* est localisé sur le bras long du chromosome 22 et est orienté de telle sorte que l'extrémité 5' soit proche du centromère (93).

** Structure*

La structure de la protéine BCR est la suivante (96) :

- Premier exon :
 - Domaine sérine / thréonine kinase, capable d'autophosphorylation (sur résidus sérine et thréonine) et de transphosphorylation (notamment, *in vitro*, sur histones et caséine) (97),
 - Domaines de liaison à SH2, riches en sérine et thréonine (98) qui, après phosphorylation, permettent la liaison à d'autres protéines, telle ABL,
 - Domaine d'oligomérisation, constitué d'une superhélice α amphipathique composée d'une répétition de sept acides aminés, qui serait en partie responsable de l'activité tyrosine kinase de la protéine BCR ::ABL1 et de sa liaison à l'actine (99),
- Domaine central :
 - Domaine d'homologie GEF (*Guanine nucleotide Exchange Factor*) présentant des séquences homologues aux gènes *CDC24* et *DBL* et activant les petites protéines G Rho (100). L'homologie à la séquence *CDC24* permet également une liaison à la protéine XPB (*Xeroderma pigmentosum type B*), une hélicase intervenant dans la réparation de l'ADN (101),
 - Domaine d'homologie à la pleckstrine (PH) (100, 102),
 - Domaine de liaison aux phospholipides membranaires, calcium-dépendant (100, 102),
- Domaine terminal :
 - Domaine d'homologie GAP (*GTP-ase activating proteins*), à activité GTPase, conduisant à l'inactivation de certaines petites protéines G, telle *Rac* (96, 100).

La figure 6 propose une représentation de la structure de la protéine BCR.

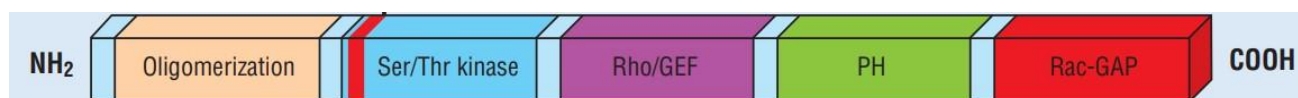


Figure 6 : Schématisation partielle des domaines de la protéine BCR (103)

La tyrosine 177 (localisée dans le domaine sérine/thréonine kinase) peut être phosphorylée dans la protéine BCR ::ABL1 et est d'une grande importance, notamment pour la liaison à l'adaptateur Grb2, par son domaine SH2 (104).

* Fonctions physiologiques

Des études chez la souris ont permis de montrer que la protéine BCR était fortement exprimée au niveau cérébral, mais ne l'était pas trop dans d'autres organes, tels que les poumons, reins, testicules, muscles squelettiques, la rate ou le foie (105, 106).

Les fonctions physiologiques de BCR ne sont pas bien connues, mais des expériences sur mutants *BCR⁻* ont rapporté des retards de croissances embryonnaires et postnataux, une diminution de la motilité gastro-intestinale, une réduction du nombre de neurones intestinaux et coliques, des anomalies du développement cérébral (105) ainsi qu'une altération de la plasticité synaptique, des difficultés d'apprentissage et de mémoire spatiale (106).

Les fonctions de BCR seraient notamment dues à son implication dans l'activité des petites protéines G de la famille Rho (105).

2.4.2. Chromosome Philadelphie et gène de fusion *BCR ::ABL1*

a) Points de rupture et fusion *BCR ::ABL1*

Le chromosome Philadelphie est une anomalie de la cellule souche hématopoïétique et sera donc retrouvé dans les cellules des précurseurs granuleux, monocytaires, plaquettaires, érythrocytaires et également lymphocytaires (51).

Il correspond au chromosome 22 après une translocation réciproque de type t(9 ;22) (q34 ; q11) et contient dès lors le gène fusion *BCR ::ABL1*.

Sur *ABL*, la majorité des points de cassure (représentés par des flèches noires sur la figure 7) survient en amont de l'exon Ib, entre les exons Ib et Ia ou en aval de l'exon Ia (107).

Concernant le gène *BCR*, il existe trois zones de rupture, nommées *M-BCR* (*Major BCR*), *mBCR* (*minor BCR*) ou encore μ *BCR* (65). *M-BCR* représente la quasi-totalité des points de cassure survenant sur le gène *BCR* dans les LMC et correspond aux exons 12 à 16 (ou bandes b1 à b5). La cassure survient majoritairement entre les bandes b2 et b3 ou b3 et b4 (soit entre les exons 13-14 ou 14-15).

La jonction du gène fusion *BCR ::ABL1* peut être de type b2a2 (e13a2) ou b3a2 (e14a2) (épissage Ia/Ib d'*ABL* même en cas de rupture en amont) (108, 109). b3a2 est plus fréquente que b2a2 et légèrement plus imposante (75 paires de bases (pb)) (110), mais la protéine finale, différant de 25 acides aminés, pèse dans tous les cas 210 kDa (65). Environ 5 à 10% des patients coexpriment les deux transcrits (b2a2 et b3a2) (111).

Le gène de fusion *BCR ::ABL1* est sous le contrôle du promoteur de *BCR* (96, 112).

D'autres protéines fusion existent, résultant notamment de points de cassure différents sur le gène *BCR* : la zone *m-BCR* correspond à l'intron situé entre les exons e2' et e2 de *BCR* et aboutit à la jonction e1a2 (les exons e1' et e2' étant alors épissés) formant une protéine fusion de 190 kDa, à activité tyrosine kinase supérieure à celle de 210 kDa, retrouvée surtout dans la leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) Ph⁺ (19, 107).

μ -*BCR*, enfin, correspond à une zone de cassure située dans l'extrémité 3', entre les exons e19 et e20 et aboutit à une fusion e19a2 (107). La protéine fusion correspondante est plus grande que les deux précédentes et pèse 230 kDa (107, 113) : cette protéine fusion est notamment liée à une variante de la LMC, nommée LMC-PN (LMC à Polynucléaires neutrophiles) (114).

Les raisons du type de translocation ne sont pas bien connues, mais diverses hypothèses sont avancées, telles une susceptibilité à la cassure de certaines régions chromosomiques ou une proximité physique de la chromatine à un moment du cycle permettant la recombinaison (110, 115).

Il est estimé que le principal mécanisme de recombinaison impliqué est de type NHEJ (*Non-Homologous End-Joining*), mais il se pourrait que d'autres puissent intervenir selon le gène fusion, ce

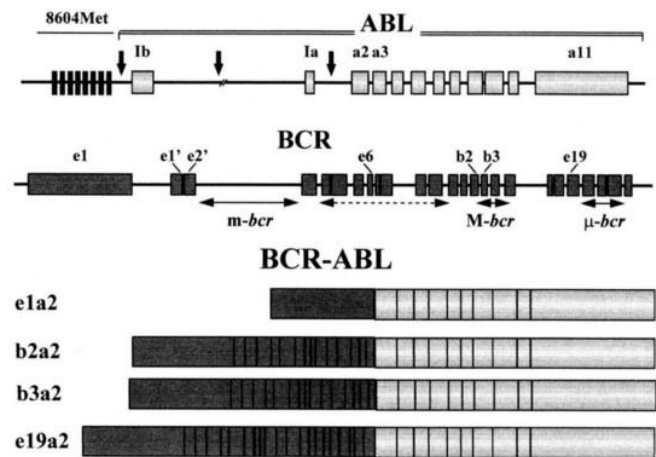


Figure 7 : Zones de cassure sur les gènes *ABL* et *BCR* et gène fusion *BCR ::ABL1* (107)

qui expliquerait potentiellement pourquoi ils ne se retrouvent pas équitablement dans les différentes pathologies (115).

Cette translocation, puisqu'elle est réciproque, induit également un gène fusion *ABL1 ::BCR* (116). Des études ont été menées afin de déterminer si la formation de cet autre gène de fusion entraînait des conséquences, telle la réponse aux interférons alpha. Une étude menée en 1996 n'a pas mis en évidence un tel lien (117).

b) Structure et activité du gène fusion

Si nous prenons pour exemple la protéine la plus courante dans la LMC, à savoir celle de 210 kDa (encadrée en rouge sur la figure 8), la structure est la suivante : l'extrémité 3' de BCR est accolée à l'extrémité 5' d'ABL dans une succession d'une dizaine de domaines : appartenant à BCR, les domaines d'oligomérisation, domaine sérine/thréonine kinase, domaine d'homologie SH2, domaines *Dbl-like* et PH et, appartenant à ABL, les domaines SH3, SH2, tyrosine kinase, PxxP, domaines de liaison à l'actine et à l'ADN et domaines NES/NLS (118). La protéine fusion a donc perdu le domaine d'homologie GAP de BCR et le domaine N-terminal d'ABL, notamment la séquence myristoylée.

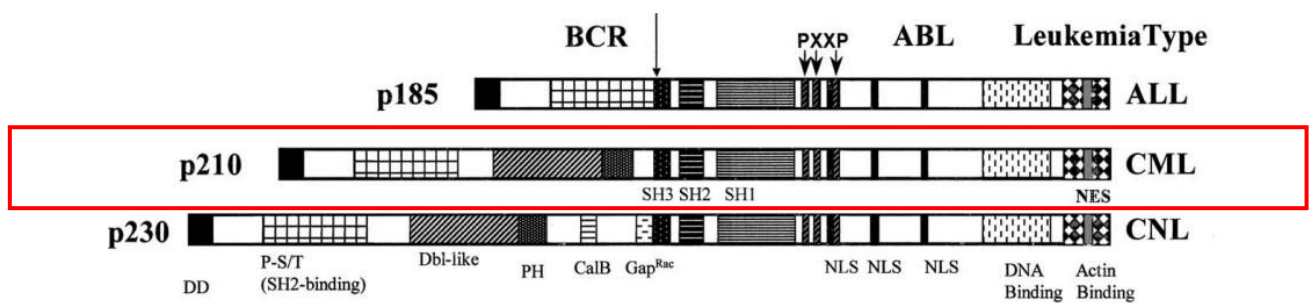


Figure 8 : Structure des protéines 185, 210 et 230^{BCR::ABL1} (119)

La protéine 185^{BCR::ABL1}, fréquemment retrouvée dans la LAL Ph⁺, ne comporte pas les domaines centraux de BCR tandis que celle 230^{BCR::ABL1} (LMC-PN) comporte les mêmes éléments que celle de 210 kDa avec, en plus, le domaine calcium-dépendant de liaison aux phospholipides (appelé CalB sur la figure) ainsi qu'une petite portion du domaine d'homologie GAP-Rac (119).

La fusion de *BCR* à *ABL* est responsable de la dérégulation de l'activité tyrosine kinase d'ABL et donc du processus néoplasique.

Il a été constaté que la perte de la séquence myristoylée d'ABL ne semblait pas suffisante à elle seule pour déréguler l'activité tyrosine kinase et que le domaine d'oligomérisation, situé à l'extrémité N-terminale de BCR, était particulièrement impliqué dans ce processus (99, 120).

En effet, il favorise les phosphorylations intermoléculaires (99) et augmente l'affinité à l'actine de la séquence située en C-terminal d'ABL (121). Dès lors, la protéine fusion perd sa capacité à réaliser une navette nucléocytoplasmique et reste confinée dans le cytoplasme (79). Cette liaison à l'actine serait impliquée dans l'activité dérégulée de *BCR::ABL1*.

L'oligomérisation de la protéine conduit également à une double phosphorylation, inter puis intramoléculaires (Y1294 et Y1127, homologues respectifs des tyrosines 412 et 245) qui conduisent à la rupture de l'interaction SH3 – linker et à une activité catalytique élevée (83).

Les autophosphorylations de *BCR::ABL1* permettent aussi une liaison aux domaines SH2 d'autres protéines.

c) Voies de signalisation en aval et cancérogénèse

BCR ::ABL1 a pour substrats différents types de protéines : elles peuvent être, entre autres, des adaptateurs (tels que Crkl, substrat majeur de BCR ::ABL1 dans les neutrophiles (122)), des protéines impliquées dans l'organisation du cytosquelette (paxilline, taline (123)) ou avoir des fonctions catalytiques (123).

Du fait de ces phosphorylations aberrantes, plusieurs voies de signalisation sont perturbées alors qu'elles sont impliquées dans différents processus majeurs, tels que la prolifération cellulaire et la différenciation, l'adhésion cellulaire au stroma médullaire, la régulation de l'apoptose ou encore, la réparation de l'ADN (31) et c'est cela qui est responsable des propriétés oncogéniques de BCR ::ABL1.

La figure 9 présente quelques voies de signalisation intervenant dans l'oncogenèse due à BCR ::ABL1 et menant à la phase chronique de la LMC :

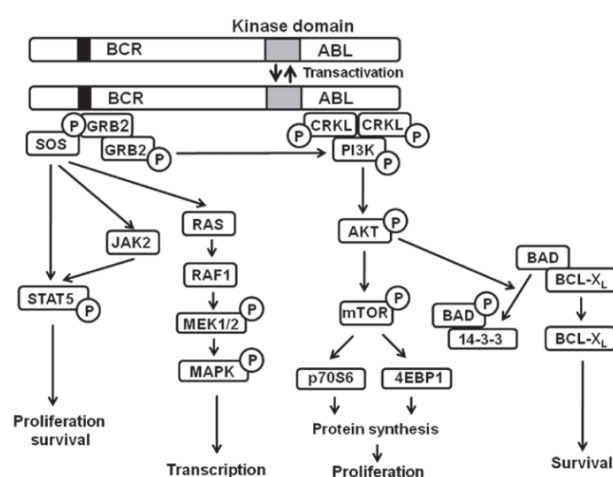


Figure 9 : Principales voies de signalisation découlant de BCR ::ABL1 (124)

Nous allons ci-dessous en détailler quelques-unes :

* Voie RAS/MAPK (Figure 10)

Sur la protéine-fusion BCR ::ABL1, la tyrosine 177 est phosphorylée par la kinase ABL alors qu'elle ne l'est pas sur la protéine BCR seule (125). Cette phosphorylation permet la liaison à l'adaptateur GRB2 (*Growth factor Receptor-Bound 2*) via son domaine SH2 et GRB2 est lui-même capable de lier SOS (*Son of Sevenless*) via SH3 et un domaine riche en proline situé en C-terminal de SOS (125). Le complexe BCR ::ABL1/GRB2/SOS permet alors la conversion de la forme de RAS inactive (liée au GDP) à la forme active (liée au GTP) (79).

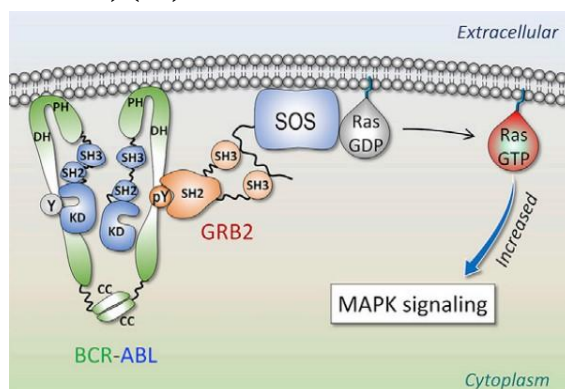


Figure 10: Activation de la voie RAS-MAPK par BCR ::ABL1 (104)

Cela conduit à l'activation de la voie MAPK (*Mitogen Activated Protein Kinase*), composée de diverses protéines telles que Raf, MEK, ERK (*Extracellular signal-Regulated Kinase*), permettant, *in fine*, la transcription de certains gènes dont BCL-2 (*B-Cell Lymphoma 2*) (102), gène anti-apoptotique.

* Voie PI3K/AKT (Figure 11)

GRB2 peut également se lier, via un autre site SH3, à la protéine GAB2 (*GRB2-Associated-Binding protein 2*) qui est alors à son tour phosphorylée par BCR ::ABL1 et peut recruter la sous-unité p85 de PI3K (Phosphoinositide 3-kinase) (127, 128). Les protéines adaptatrices Crkl et Shc peuvent également se lier à la protéine BCR ::ABL1 et alors recruter c-CBL, qui, une fois phosphorylée, est un site de fixation à la sous-unité p85 (123, 128).

La PI3K conduit à la conversion du PIP2 (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate) en PIP3 (Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate), messenger cellulaire très important, qui peut alors activer les protéines Sérine Thréonine Kinases PDK-1 et AKT (128).

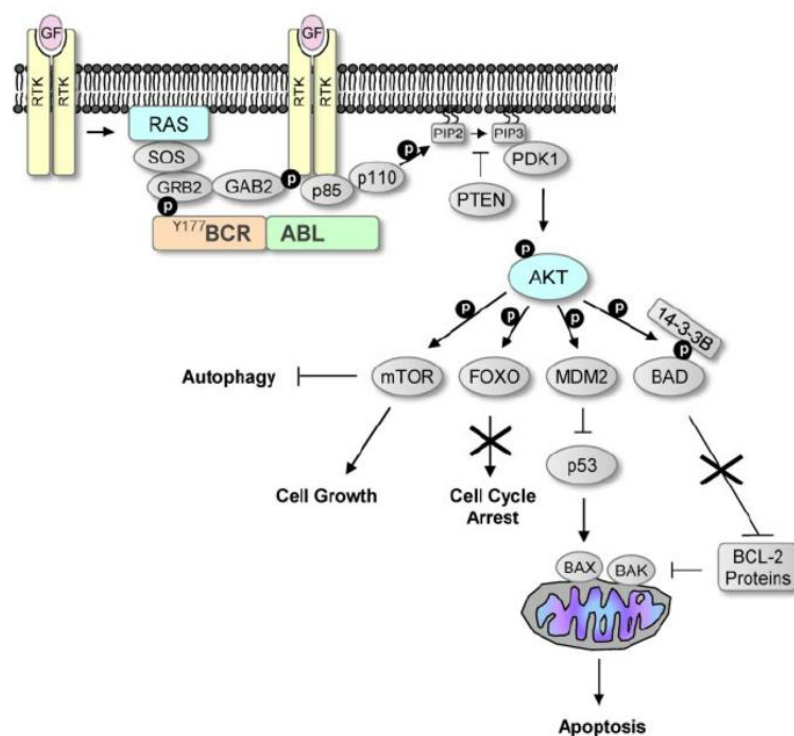


Figure 11: Voie PI3K/AKT et ses conséquences (126)

Une fois activée, la protéine AKT peut, à son tour, phosphoryler diverses autres protéines, telles que BAD (*Bcl-2-Associated Death Promoter*) (pro-apoptotique), l'enzyme mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*) (151), ou encore le facteur de transcription FoxO3a (*Forkhead Box O*) (128, 129). Quand FoxO3a est phosphorylé, il n'est plus capable d'entrer dans le noyau et s'accumule dans le cytoplasme ; de ce fait, il ne régule plus la transcription de certains gènes impliqués dans la croissance cellulaire ou l'apoptose, tels les gènes *P27*, celui de la cycline D, *FasL* (*Fas Ligand*), *TRAIL* (*Tumor-necrosis-factor Related Apoptosis Inducing Ligand*), *BIM* ou *Bcl-xL* (*B-cell lymphoma-extra large*) (128, 130).

L'enzyme MDM2, lorsqu'elle est phosphorylée par AKT, est transloquée dans le noyau où elle régule négativement TP53, prévenant ainsi la mort cellulaire (131).

La phosphorylation de BAD, au niveau des sérines 112 et 136, induit sa séquestration dans le cytosol par la protéine 14-3-3 et inhibe donc son potentiel apoptotique (132).

L'activation d'AKT conduit également à la transcription du gène *MYC*, un proto-oncogène, par le biais du facteur de transcription NF κ B (Nuclear Factor-kappa B). De plus, AKT inhibe également la dégradation de la protéine MYC par GSK-3 β (Glycogen synthase kinase-3 beta). Tout cela mène à une augmentation des taux cellulaires de MYC (102).

* Voie JAK/STAT (Figure 12)

Dans les cellules *BCR ::ABL1*⁺, les protéines STAT 1, STAT 3 et STAT 5 (Signal Transducer and Activation of Transcription) sont phosphorylées de manière constitutive (133).

Les protéines STAT peuvent être activées de manière directe et indirecte, sans que les protéines JAK (Janus Kinase) soient forcément nécessaires (ce qui est le cas dans les cellules saines) (102).

Tout d'abord, cette activation peut se produire par le biais d'une interaction directe avec la protéine BCR ::ABL1 (79, 133). STAT 5, notamment, est la protéine STAT la plus phosphorylée par BCR ::ABL1 (133).

Mais STAT 5 peut également être activée de manière indirecte : en effet, la protéine BCR ::ABL1 peut phosphoryler certaines kinases de la famille SRC, notamment LYN et HCK, qui sont elles-mêmes capables de recruter STAT5 (102, 134).

STAT 5, une fois activée, permet la régulation de la transcription de certains gènes, tels que *Bcl-X*, anti-apoptotique (79, 102, 135, 136), en coopération, donc, avec Akt, ou encore celui de la cycline D, promoteur du cycle cellulaire (136).

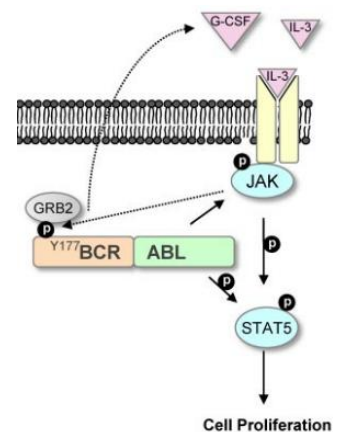


Figure 12 : Voie JAK/STAT (126)

* Autres conséquences

La protéine fusion BCR ::ABL1 induit également des modifications sur l'adhésion stromale et le cytosquelette d'actine (100).

d) Cas particulier des « transcrits sains »

Il est possible de trouver des transcrits *BCR ::ABL1* dans le sang d'individus sains, sans qu'il y ait pour autant de LMC. Cela pourrait cependant constituer un facteur de risque (137).

L'incidence est croissante avec l'âge pour le transcrit p210 kDa, mais indépendante pour celui de p190 kDa (138). Les hommes seraient davantage concernés que les femmes (137).

Il est estimé que les transcrits sains *BCR ::ABL1* sont le reflet d'une instabilité génomique basale et ne suffisent pas à déclencher un processus néoplasique. Un développement tumoral est en effet le résultat de plusieurs facteurs : dans la LMC, il s'agit d'un gène fusion aux propriétés oncogéniques présent dans un certain type de cellules (en l'occurrence, la cellule souche hématopoïétique) et seule cette combinaison de facteurs peut conduire à l'expansion d'un clone tumoral (139). De plus, il est probable qu'il faille une accumulation de mutations complémentaires pour le déclenchement d'une cancérogenèse.

Il est également suggéré que le système immunitaire de la majorité des individus est capable de détruire les cellules aberrantes exprimant *BCR ::ABL1* avant qu'elles ne se multiplient de manière incontrôlée (139).

Enfin, ces transcrits *BCR ::ABL1* retrouvés chez les individus sains ne sont pas toujours fonctionnels et seraient donc parfois incapables de déclencher une leucémie (139).

2.5. LMC sans chromosome Philadelphie

Dans 5 à 10% des cas, les patients atteints de LMC ne présentent pas de chromosome Philadelphie classique. Ces LMC sont alors dites « Ph⁻ », et peuvent être dues à un réarrangement au sein du gène *BCR* (140, 141) ainsi qu'à d'autres translocations chromosomiques plus complexes menant tout de même à la formation du gène chimérique *BCR ::ABL1* (141, 142). Le caryotype, dans 5% des cas, peut également être d'apparence normale (51, 142). La clinique, selon les cas, est plus ou moins semblable à celle des LMC Ph⁺, mais l'évolution peut différer (140, 142).

Dans la suite de ce travail, nous n'aborderons que la LMC classique, dite Ph⁺.

2.6. Symptomatologie

Deux étapes successives se distinguent dans la LMC : la phase chronique, puis la phase blastique. Nous les étudierons en fin de partie I.

La phase chronique de la LMC est paucisymptomatique, voire asymptomatique, et d'installation progressive (19). Elle peut durer plusieurs années et, bien souvent, il arrive que la maladie soit découverte à l'occasion d'un hémogramme de routine durant lequel une polynucléose neutrophile est mise en évidence (19). Si le patient présente des symptômes, les manifestations seront plutôt aspécifiques, telles qu'une altération de l'état général (fatigue, malaise) ainsi qu'une splénomégalie massive par infiltration (143) et troubles en découlant (douleur à l'hypocondre gauche, pesanteur, inconfort, satiété rapide) (19, 144). Bien plus rarement, d'autres symptômes peuvent être rencontrés, tels de la fièvre ou des sueurs nocturnes, une rupture de la rate, une hépatomégalie ou des signes de leucostase (troubles visuels ou cérébraux, hémorragies rétinienne, insuffisance respiratoire, priapisme) (19, 36). Certains signes sont de mauvais pronostic et témoignent d'un stade déjà avancé de la maladie (perte de poids marquée, douleurs osseuses, chloromes) (36, 144).

2.7. Diagnostic

2.7.1. Hémogramme et frottis sanguin

Reflet de l'activité de la moelle osseuse, l'hémogramme est le premier examen à réaliser en cas de suspicion et, bien souvent, il peut être à l'origine de l'évocation du diagnostic (19, 145).

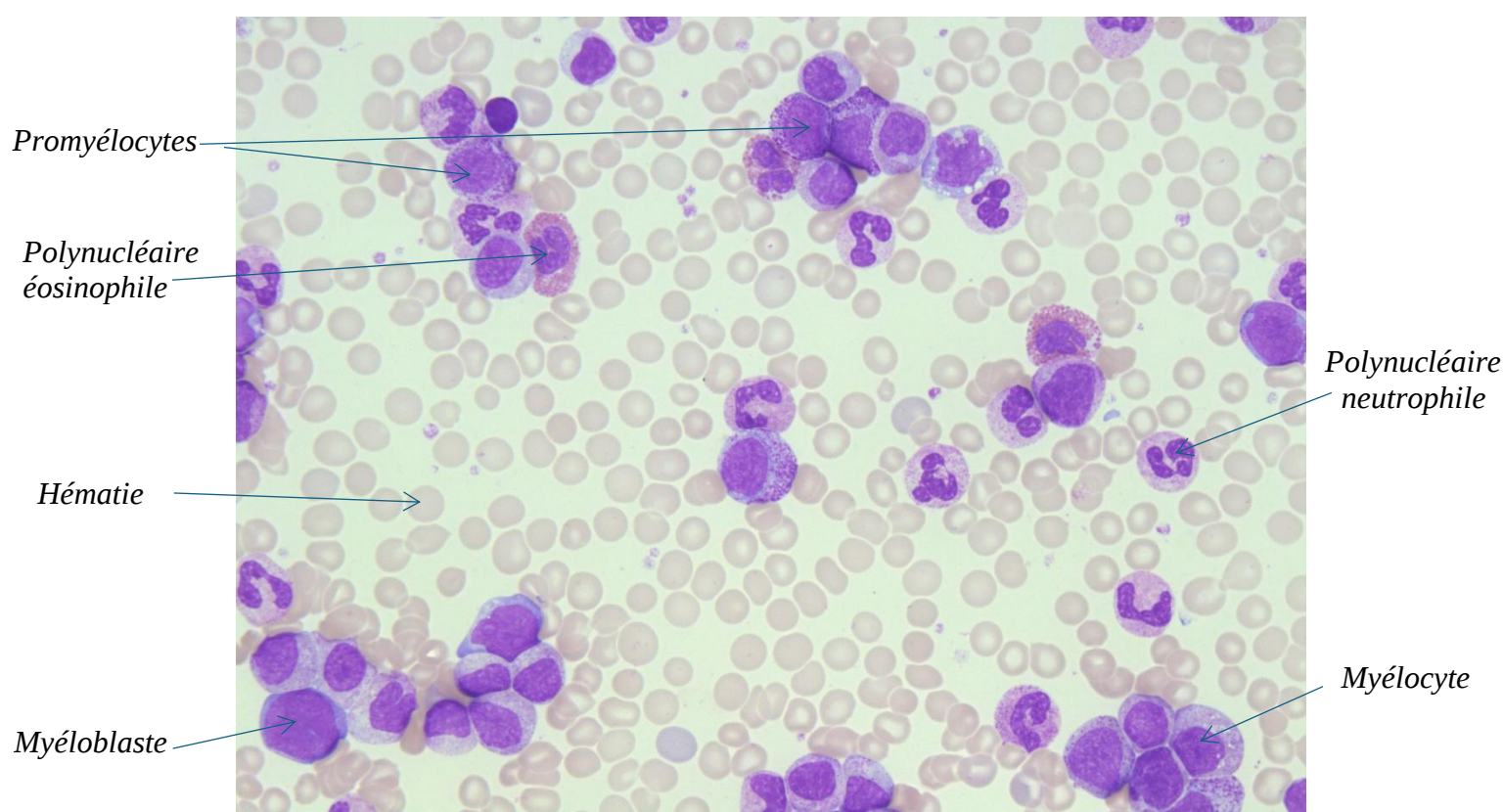
Il se réalise par prise de sang périphérique sans nécessité d'être à jeun.

En cas de LMC, il rapporte :

- une **franche hyperleucocytose**, avec un nombre de leucocytes dépassant en moyenne les 100 Giga/L (G/L) (145) (N = 4-10 G/L) :
 - une polynucléose neutrophile caractéristique, pouvant également atteindre plus de 100 G/L (146) (N = 1.5 – 7 G/L),
 - une hyperéosinophilie plus ou moins importante (146),
 - une hyperbasophilie (146),
 - une myélémie avec blastes < 15% (147)

- un **taux d'hémoglobine normal** ou parfois légèrement abaissé (dans ce cas, l'anémie est de type normocytaire normochrome) (19, 145),
- une **thrombocytose fréquente**, avec un taux de plaquettes souvent compris entre 500 et 800 G/L, mais pouvant dépasser 1000 G/L (19, 51, 145, 146) (N= 150-400 G/L). Il est à noter que cette thrombocytose peut, dans de rares cas, causer des incidents thrombotiques (19). Ce taux élevé de plaquettes s'explique par le fait que la LMC est un syndrome myéloprolifératif, où l'ensemble de la lignée myéloïde est touché (145) bien que prédominant sur la lignée granulocytaire. Les autres principaux types de leucémies (leucémies aiguës myéloïde et lymphoïde (LAM, LAL), leucémie lymphoïde chronique (LLC)) induisent généralement plutôt une thrombopénie, ce qui fait de la thrombocytose, dans un contexte évocateur, une caractéristique de la LMC (145).

Le frottis sanguin peut donner des images de ce type (figure 13) :



*Figure 13: Frottis de sang périphérique (au MGG) d'un patient atteint de LMC, observé au microscope, x500, huile à immersion ; Image de la collection de l'Université d'Alberta
(<https://doi.org/10.7939/R3NZ8155H>)*

2.7.2. Myélogramme et frottis de moelle

Le myélogramme constitue la seconde étape du processus d'exploration et, s'il est indispensable, ne sert pas à poser le diagnostic de LMC. Il permet surtout de déterminer le stade de la maladie (chronique ou blastique).

Le myélogramme est obtenu par prélèvement de moelle osseuse, au niveau du sternum ou de l'os iliaque (crête ou épine), car ce sont des os riches en moelle osseuse rouge (148).

Le prélèvement est réalisé sous anesthésie locale, grâce à un patch Emla® et/ou à une injection de xylocaïne 1 ou 2 %, non adrénalinée (148). Chez l'enfant, notamment, l'analgésie peut être obtenue par inhalation (148).

Après antisepsie du site, le prélèvement lui-même est effectué par aspiration de la moelle, à l'aide d'un trocart et d'une aiguille à ponction.

L'échantillon peut ensuite être étalé sur lame pour obtenir un frottis, qui est ensuite observé au microscope (figure 14).

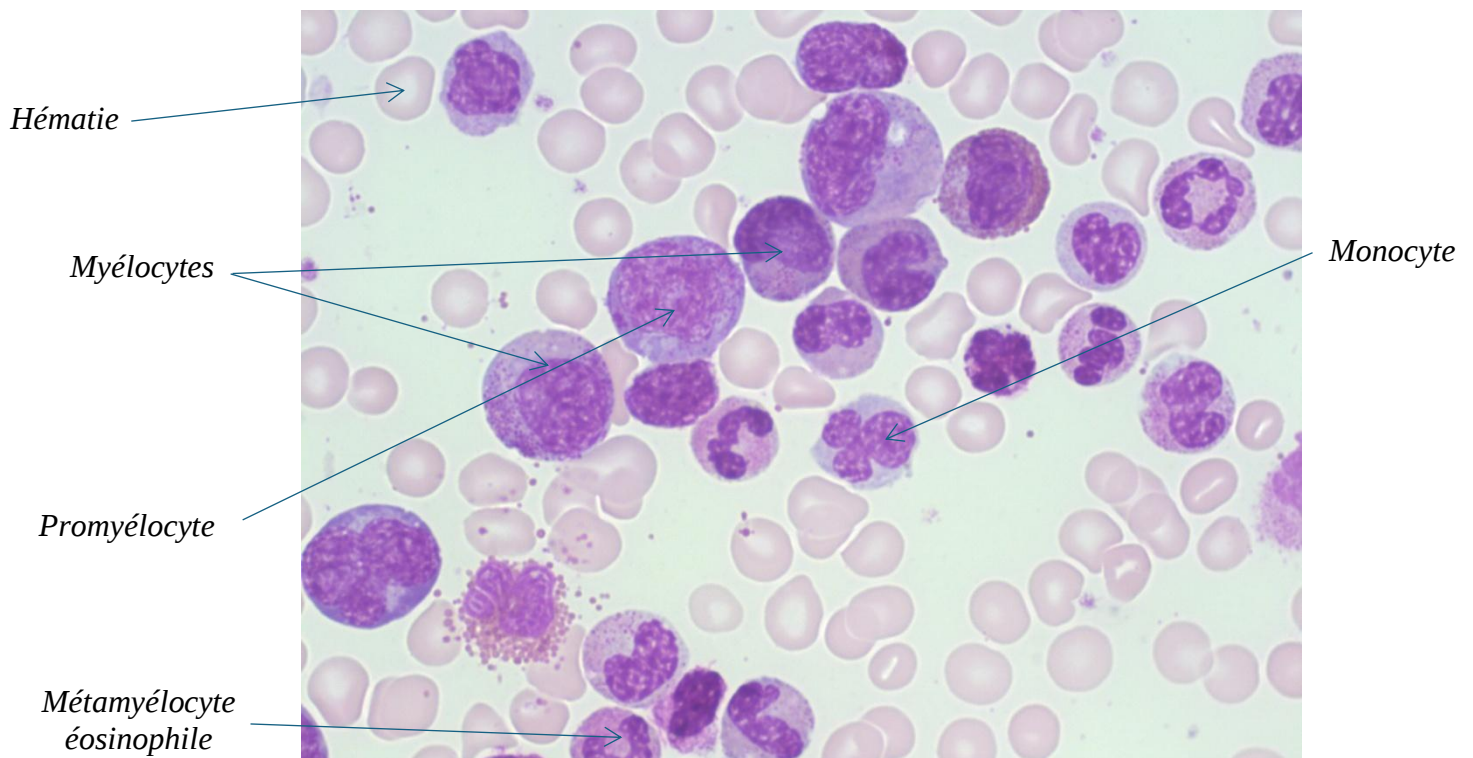


Figure 14: Frottis de moelle osseuse (au MGG), d'un patient atteint de LMC, observé au microscope x 1000 et sous huile à immersion ; image de la collection de l'université d'Alberta (<https://doi.org/10.7939/R34X54Z0H>)

Le myélogramme est impérativement réalisé afin de déterminer le stade de la maladie et donc d'évaluer son pronostic. Lors d'une phase chronique, la moelle est riche, la lignée granuleuse est hyperplasique et avec une éosinophilie et une basophilie associées. Plus la maladie est à un stade avancé, plus le taux de promyélocytes et de blastes sera élevé (36). La blastose est inférieure à 10% en phase chronique (19).

Nous pouvons remarquer que, dans la LMC, les frottis de sang périphérique ressemblent aux frottis de moelle.

2.7.3. Mise en évidence de l'anomalie cytogénétique

Ce n'est qu'après avoir mis en évidence la présence du chromosome Philadelphie et du transcrit *BCR ::ABL1* que le diagnostic de LMC peut être posé. Trois méthodes peuvent être utilisées pour cela :

* Le caryotype

Pour rappel, un caryotype consiste en l'obtention des chromosomes, bloqués en métaphase, classés par ordre de taille décroissant.

Dans le contexte d'une suspicion de LMC, le caryotype est réalisé sur prélèvement médullaire et a pour vocation de mettre en évidence le chromosome Philadelphie, qui correspond au chromosome 22 raccourci après translocation (9;22). Il peut aussi permettre d'identifier ou d'exclure d'autres anomalies chromosomiques, qui peuvent survenir à certaines étapes plus avancées de la maladie (19, 36).

Voici l'image typique pouvant être obtenue (figure 15).

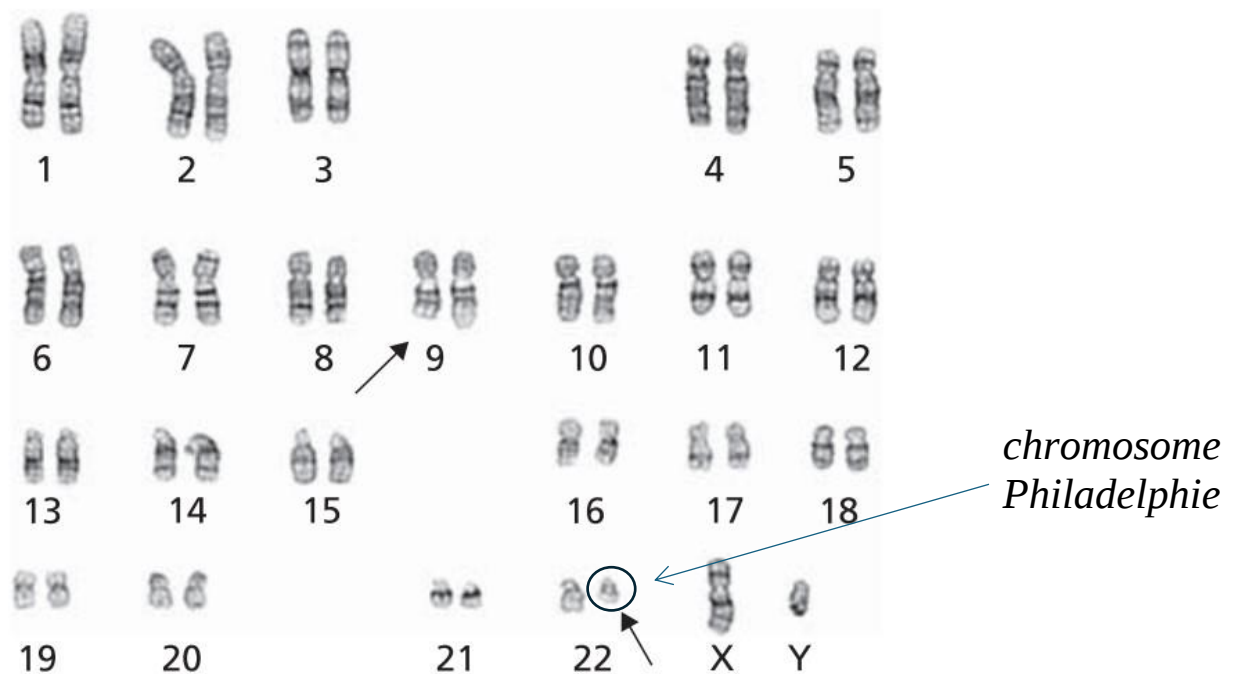


Figure 15: Caryotype d'un individu atteint de LMC avec mise en évidence de la translocation (9 ;22) (149)

* L'hybridation par fluorescence *in situ* (FISH)

Cette méthode consiste en l'emploi de sondes fluorescentes reconnaissant des séquences précises d'acide nucléique afin de mettre en évidence des anomalies chromosomiques de nombre ou de structure.

Les images ci-dessous montrent respectivement (150) :

- (A) la cellule en interphase d'un individu normal (contrôle), où la sonde verte correspond au signal *ABL* et la sonde rouge au signal *BCR*,
- (B) une cellule avec un signal *BCR ::ABL1* (flèche jaune : sondes vertes et rouges accolées)

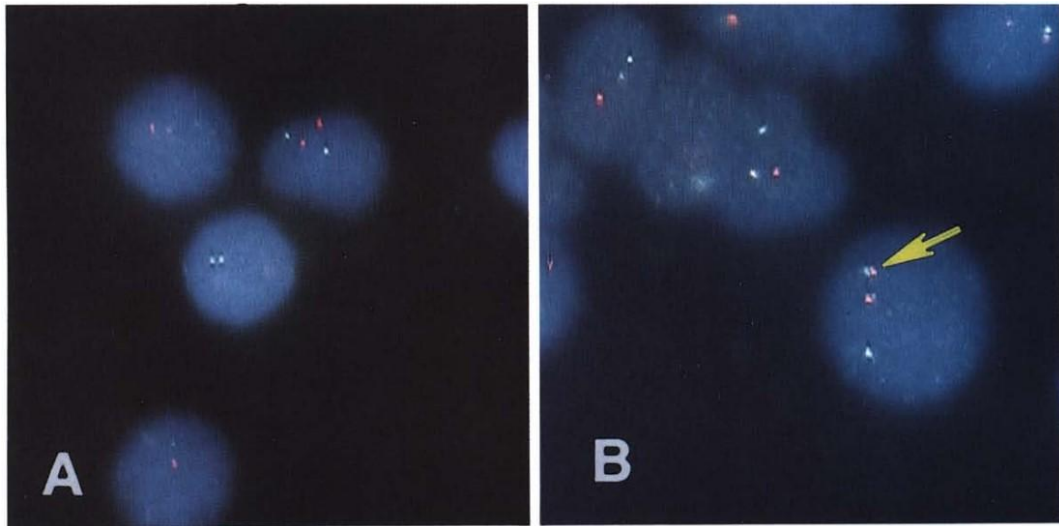


Figure 16: Images obtenues par méthode FISH où A) correspond à une cellule contrôle et B) à une cellule avec remaniement *BCR ::ABL* (150)

Cette méthode a l'avantage d'être d'une grande sensibilité et de mettre en évidence les remaniements *BCR ::ABL1*, même sans chromosome Philadelphie (19).

* La Reverse Transcriptase – Polymerisation Chain Reaction (RT-PCR)

La RT-PCR est une méthode de grande sensibilité, rapide et peu coûteuse (41). Pour le diagnostic de LMC, la RT-PCR est dite qualitative car elle a pour objectif de mettre en évidence le transcrit *BCR ::ABL1* et d'en préciser le sous-type moléculaire (19). Elle peut se réaliser sur prélèvement médullaire ou sanguin (19).

2.7.4. Autres examens

Biopsie ostéo-médullaire (BOM)

Une BOM n'est pas systématiquement réalisée et n'est pas indispensable au diagnostic de LMC, mais elle permet de confirmer la présence d'un syndrome myéloprolifératif en mettant en évidence l'hyperplasie du tissu hématopoïétique, avec les cellules adipeuses disparaissant au profit des lignées granuleuse et mégacaryocytaire (19, 51). Elle peut également montrer une fibrose, signe d'un stade avancé de la maladie (19).

Biochimie

Des dosages complémentaires peuvent être réalisés et mettre en évidence (51) :

- une hyperuricémie et hyperuraturie fréquentes,
- une vitaminémie B12 sérique élevée, conséquence de l'hyperleucocytose (production de transcobalamine-I par la lignée granulocytaire (151)),
- un taux élevé de lactate déshydrogénase (LDH).

Fond de l'œil

La leucostase due à l'hyperleucocytose peut induire une rétinite leucémique visible au fond de l'œil (51).

2.7.5. Diagnostic différentiel

Face à une polynucléose neutrophile, associée à une myélémie, d'autres diagnostics peuvent être évoqués avant la mise en évidence du transcrit *BCR ::ABL1* (19).

L'hyperleucocytose et la myélémie sont principalement dues à (19, 36) :

- une cause réactionnelle,
- un syndrome myéloprolifératif autre que la LMC.

* Myélémies réactionnelles

Une infection sévère, une corticothérapie, des métastases médullaires (19), le tabagisme, une inflammation chronique, des traumatismes importants (36) peuvent conduire à l'apparition d'une myélémie. Cependant, dans ce cas, il n'y aura ni basophilie, ni blastes présents dans la circulation sanguine, l'hyperleucocytose restera modérée (36) et le taux de promyélocytes sera assez faible (19).

Durant la grossesse, également, une hyperleucocytose, voire une myélémie, sont physiologiques (152).

Bien évidemment, ni transcrit *BCR ::ABL1*, ni chromosome Philadelphie ne seront trouvés dans ces différents cas.

* Autres syndromes myéloprolifératifs

Les paramètres cliniques et biologiques de certains syndromes myéloprolifératifs sont proches. Ils peuvent cependant être différenciés selon quelques critères.

Myélofibrose primitive

Dans cette pathologie, seront retrouvées une splénomégalie massive (36), une érythroblastose ainsi qu'une poïkilocytose (19, 51). La moelle sera très fibrotique (19).

Thrombocytémie essentielle (TE)

Dans la TE, une importante thrombocytose sera remarquée (19), sans hyperplasie granuleuse médullaire (36). L'hyperleucocytose sera modérée et la myélémie rare (51). De plus, la TE demeure un diagnostic d'exclusion et ne sera donc évoquée qu'après s'être assuré de l'absence de chromosome Philadelphie et transcrit *BCR ::ABL1* (19).

* Leucémie myélomonozytaire chronique (LMMC)

La LMMC possède un double versant, myélodysplasique et myéloprolifératif (153). L'élément différentiel caractéristique sera une monocytose chronique ainsi que, parfois, la présence de symptômes dysplasiques (anémie arégénérative, thrombopénie, voire neutropénie) (153). Sur le myélogramme, une hyperplasie granuleuse peut être remarquée, avec cellules immatures et dysmyélopoïèse, ainsi qu'une érythroblastose et une composante monocytaire (51).

2.8. Pronostic

2.8.1. Scores pronostiques

Des outils, sur base d'algorithmes, furent développés au fur et à mesure des avancées afin d'évaluer au mieux le pronostic et les chances de survie des patients atteints de LMC.

Ils sont encore utilisés en pratique courante (154) et il existe des sites proposant des calculateurs de ces différents scores, tel *The European LeukemiaNet*.

* **Score de Sokal**

Développé en 1984, le score de Sokal est le premier à avoir été mis au point. Il se base sur divers paramètres cliniques et biologiques, selon la formule suivante (19, 155):

$$\text{Score} = \exp \{0.0116 (\text{âge} - 43.4) + 0.0345 (\text{taille rate} - 7.51) + 0.188 [(\text{plaquettes} \div 700)^2 - 0.563] + 0.0887 (\text{blastés} - 2.10)\}$$

Avec l'âge exprimé en nombre d'années, la taille de la rate en centimètres (cm) du rebord costal, le nombre de plaquettes en G/L et le taux de blastés circulants en pourcentage (%) (19).

Par la suite, le score a été réévalué afin d'être adapté et significatif pour les patients de moins de 45 ans (19, 156). Le voici :

$$\text{Score} = \exp \{0.0255(\text{taille rate} - 8.14)) + 0.0324 (\text{blastés} - 2.22) + 0.1025 [(\text{plaquettes} \div 700)^2 - 0.627] - 0.0173 (\text{hématocrite} - 34.2) - 0.2682 (\text{sexe} - 1.4)\}$$

Avec la taille de la rate toujours exprimée en centimètres du rebord costal, le taux de blastés circulants en pourcentage, le nombre de plaquettes en G/L, l'hématocrite en pourcentage et le sexe par une constante (1 pour le sexe masculin, 2 pour le sexe féminin) (19).

Il est à noter que les paramètres doivent être mesurés avant la mise en place de tout traitement.

Selon le score obtenu, le patient peut être classé dans un des trois groupes existants et une médiane de survie est estimée (19).

Tableau II : Score de Sokal, risque et médiane de survie des patients atteints de LMC (d'après 19)

Score de Sokal	Risque	Médiane de survie
< 0.8	Faible	60 mois
0.8 – 1.2	Intermédiaire	44 mois
> 1.2	Haut	32 mois

* **Indice de Hasford / Euroscore**

Le score de Sokal avait été développé à l'ère du traitement par busulfan et il fut donc estimé qu'il n'était pas adapté au pronostic des patients traités par interféron- α . C'est pourquoi un nouvel indice fut développé en 1998 (19, 157).

Il se calcule selon la formule suivante :

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

Avec l'âge exprimé en années, la taille de la rate en centimètres du rebord costal, le taux de blastés et d'éosinophiles circulants en pourcentages, les basophiles et plaquettes par des constantes : 0 si le taux de basophiles circulants < 3%, 1 sinon ; 0 si le taux de plaquettes < 1500 G/L, 1 sinon (19).

Comme pour le score de Sokal, suivant l'indice obtenu, les patients peuvent être répartis en trois groupes pronostiques (19).

Tableau III : Indice de Hasford, risque et médiane de survie des patients atteints de LMC (d'après 19)

Indice de Hasford	Risque	Médiane de survie
≤ 780	Faible	98 mois
781 - 1480	Intermédiaire	65 mois
> 1480	Haut	42 mois

*** Score EUTOS (European Treatment and Outcome Study)**

Le score EUTOS, apparu en 2011, fonctionne sur un principe quelque peu différent des précédents. Il estime cette fois le risque que le patient n'atteigne pas une rémission cytogénétique complète (RCC) au bout de dix-huit mois. Comme un lien est clairement établi entre durée d'atteinte de cette rémission et progression de la maladie, ce score permet donc également d'évaluer le risque pour le patient d'entrer en phase blastique (158).

Deux paramètres sont observés pour cela : la taille de la rate et le taux de basophiles circulants.

Le score EUTOS se calcule suivant cette formule :

$$EUTOS = (7 \times \text{basophiles}) + (4 \times \text{rate})$$

Où le taux de basophiles est exprimé en pourcentage et la taille de la rate en centimètres du rebord costal (158).

Tableau IV : Score d'EUTOS et risque des patients atteints de LMC de ne pas obtenir de RCC au bout de 18 mois (d'après 158)

Score EUTOS	Risque
< 87	Faible
>87	Haut

*** Score ELTS (EUTOS Long-Term Survival Score)**

Développé en 2016, ce score évalue le risque pour les patients de décéder de la LMC dont ils sont atteints. Il se calcule selon la formule suivante (159) :

$$\text{Score} = 0.0025 \times (\text{âge}/10)^3 + 0.0615 \times \text{rate} + 0.1052 \times \text{blastés} + 0.4104 \times (\text{plaquettes}/1000)^{-0.5}$$

Avec l'âge exprimé en années révolues, la taille de la rate en centimètres du rebord costal, le taux de blastés circulants en pourcentage (nombre entier) et le nombre de plaquettes en G/L.

Cette fois encore, le score obtenu permet de répartir les patients en trois groupes pronostiques.

Tableau V : Score ELTS et risque associé chez les patients de décéder de leur LMC (d'après 159)

Score ELTS	Risque
≤ 1.5680	Faible
1.5681 – 2.2185	Intermédiaire
> 2.2185	Haut

2.8.2. Facteurs pronostiques

* Âge

Avant l'ère des ITK, un âge avancé était un facteur de mauvais pronostic car associé à une mauvaise tolérance thérapeutique de l'interféron-alpha, une administration inadéquate des médicaments et des taux plus élevés de mortalité liée à la transplantation (111). Aujourd'hui, l'âge en soi n'est plus un facteur défavorable à la réponse thérapeutique et la survie ; cependant, les personnes âgées demeurent une population sensible aux effets indésirables et la toxicité cardiovasculaire de certains ITK est la principale cause de décès des patients en phase chronique (111).

Les jeunes adultes, adolescents et enfants présentent souvent un tableau de LMC plus agressif, mais le taux de survie global reste malgré tout inchangé (111).

* Points de rupture

Il est évoqué que la réponse à certains traitements ou encore la survie puisse être différente selon le type de transcrit présent, b2a2 ou b3a2 (111,160). Les résultats, selon les études, sont assez contradictoires et pas toujours significatifs, mais le transcrit b3a2 semble globalement associé à un meilleur pronostic que le b2a2 (160, 161).

* Autres anomalies chromosomiques

Il est considéré qu'entre 10 et 12% des patients présentent, au diagnostic de leur phase chronique, des anomalies chromosomiques supplémentaires au chromosome Philadelphie, appelées Anomalies Chromosomiques Additionnelles, abrégées ACA (de l'anglais *Additionnal Chromosomic Aberrations*) (162) : cela peut être, entre autres, diverses translocations, des délétions chromosomiques, ou encore, certaines trisomies. Durant la phase blastique, c'est 80% des patients qui en présentent et il est très intéressant de remarquer que l'apparition de ces ACAs se fait de manière non aléatoire (162, 163). Ces anomalies peuvent être dites « majeures », pour les plus courantes, ou « mineures », si elles sont plus rares. Quelques exemples sont présentés dans le tableau VI (111, 164).

Tableau VI : ACA mineures et majeures (d'après 111, 164)

Anomalies majeures	Anomalies mineures
Trisomies 8 ou 19	Trisomies 17 ou 21
Isochromie 17q	Délétions chromosomes 7, 17 ou sexuels
Chromosome Ph. supplémentaire	t(3;12), t(4;6), t(2;16), t(1;21)

Chaque ACA est associée à un pronostic, ainsi qu'à une qualité de réponse variable aux différents traitements. Wang *et al.* ont constitué deux groupes et y ont réparti les ACAs selon le pronostic qui leur est associé, comme présenté dans le tableau VII ci-dessous (165).

Tableau VII : Groupes 1 et 2 d'ACAs (d'après 165)

Groupe 1 = Bon pronostic	Groupe 2 = Mauvais pronostic
Trisomie 8	Isochromie 17q
Délétion Y	Délétion chromosomique 7q
Chromosome Ph. supplémentaire	Réarrangement du locus 3q26.2

Les ACAs du groupe de « bon pronostic » n'ont pas montré d'effets délétères sur la survie du patient, qu'ils aient été découverts au diagnostic ou au cours du traitement (165).

Le mauvais pronostic associé au groupe 2 s'explique par les gènes impliqués. À titre d'exemple, le locus 3q26.2 contient l'oncogène *EVII* et son réarrangement peut donc conduire à une expression aberrante d'*EVII* (165).

Ces ACAs peuvent être observées sur le caryotype dès le diagnostic ou apparaître au cours de l'évolution de la maladie (164). Elles sont dues à l'instabilité génomique résultant de l'activation constitutive de *BCR :: ABL1* ; si elles apparaissent durant l'évolution de la pathologie, elles en signent une aggravation et on parle alors d'évolution clonale (111).

* **Paramètres clinico-biologiques**

Certains paramètres cliniques ou biologiques sont de mauvais pronostic, tels qu'un taux élevé de blastes ou de basophiles ou encore une importante splénomégalie, comme l'indiquent les calculs des scores vus préalablement.

2.9. Suivi

Après l'instauration du traitement (détaillé en partie II), trois principales réponses sont attendues : les réponses cliniques et biologiques, cytogénétique et moléculaire (19).

2.9.1. *Réponses clinico-biologiques*

Les réponses cliniques et biologiques s'obtiennent par (19) :

- normalisation de la NFS (Numération Formule Sanguine) :
 - formule leucocytaire : taux de leucocytes <10 G/L, disparition des précurseurs de la lignée granuleuse, basophiles < 5% (39),
 - formule plaquettaire : taux de plaquettes inférieurs à 450 G/L,
- disparition de la splénomégalie.

Si la réponse n'est pas totale (persistance de l'un des signes cliniques ou biologiques), on parle alors de réponse partielle.

La rémission hématologique, cependant, n'est pas suffisante à elle seule, car si le traitement est arrêté à ce stade, la NFS redevient rapidement anormale (144).

Une prise de sang doit être réalisée régulièrement afin d'observer l'évolution de la NFS, mais également de surveiller une éventuelle toxicité du traitement (37).

2.9.2. *Réponse cytogénétique*

La réponse cytogénétique correspond à la disparition du chromosome Philadelphie sur le caryotype médullaire (19). Cette fois encore, la réponse peut être totale ou partielle. Elle est catégorisée en complète, majeure ou mineure, selon le taux de cellules présentant le chromosome Philadelphie (36) :

- complète si absence de chromosome Philadelphie,
- majeure si chromosome Philadelphie < 30%,
- mineure si chromosome Philadelphie < 95%.

Elle est évaluée au bout de 3, 6, 12 et 18 mois, puis tous les six mois minimum. Une fois la réponse cytogénétique complète obtenue, un contrôle continue d'être réalisé tous les douze mois (39).

2.9.3. Réponse moléculaire

Les patients atteints de LMC, tout au long du traitement, sont suivis par RT-PCR quantitative, ce qui a pour objectif d'évaluer la quantité de transcrits *BCR ::ABL1*. Elle s'évalue par calcul du ratio *BCR ::ABL1 / ABL* et il est considéré que la réponse est complète après disparition du transcrit ou, au moins, une réduction supérieure à 3 log au bout de dix-huit mois (19, 31, 36, 144). C'est le paramètre le plus significatif pour parler de rémission.

Il doit être réalisé tous les trois mois, au moins, jusqu'à obtention de la rémission moléculaire, puis un contrôle est fait tous les six mois (39).

2.9.4. Cibles thérapeutiques

Les cibles thérapeutiques sont les suivantes : réponse hématologique complète (RHC) à 3 mois, réponse cytogénétique complète à 12 mois et réponse moléculaire complète à 18 mois (41).

2.10. Évolution de la maladie

La LMC évolue en deux stades : la phase chronique, durant laquelle le diagnostic est souvent posé, puis la phase blastique.

1) Phase chronique

La phase chronique est bien souvent paucisymptomatique, voire asymptomatique (19), comme nous l'avons décrit plus haut dans le paragraphe 2.6.. Elle est d'installation progressive et peut durer plusieurs années (19).

Il est à noter que la LMC était autrefois considérée comme évoluant en trois stades, avec une phase accélérée séparant la phase chronique de la phase blastique. Depuis 2022 et les nouvelles recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), ce n'est plus le cas, et l'ancienne phase dite « accélérée » correspond aujourd'hui à une phase chronique à haut risque (166).

2) Phase blastique

La phase blastique est une phase d'acutisation, correspondant à une transformation en leucémie aiguë, souvent réfractaire au traitement (19). Elle apparaît après quelques années (médiane = 4 ans) (19).

Plusieurs organismes ont défini les critères clinico-biologiques propres à la phase blastique, tels l'OMS ou encore l'ELN (*European Leukemia Net*). Nous en présentons quelques-uns dans le tableau VIII ci-dessous.

Tableau VIII : Critères clinico-biologiques de la phase blastique de la LMC, selon l'OMS et l'ELN (d'après 166, 167)

	OMS 2022 (166)	ELN 2013 (inchangées 2024) (167)
Taux de blastes sanguins ou médullaires	Blastes $\geq 20\%$	Blastes $\geq 30\%$
Autres	Infiltration blastique extramédullaire, autre que splénique (chlorome ou sarcome myéloïde) Augmentation de lymphoblastes dans le sang périphérique ou la moelle osseuse	Infiltration blastique extra médullaire, autre que splénique

D'autres symptômes peuvent apparaître au cours de cette phase, tels que splénomégalie, anémie, thrombopénie, fibrose médullaire ou encore syndrome tumoral et signes d'insuffisance médullaire (altération de l'état général, fièvre, hépatomégalie, adénopathies, douleurs osseuses) (19).

L'acutisation est, dans deux-tiers des cas, de phénotype myéloblastique, mais il peut également être lymphoblastique (essentiellement B) (168). Dans de rares cas, elle peut même être un mélange des deux (118).

La phase blastique se caractérise par un arrêt de maturation des cellules sanguines et une prolifération de cellules immatures (blastés) (118).

Physiopathologie de la phase blastique

La progression vers la phase blastique n'est pas le résultat d'un phénomène en particulier, mais bien la combinaison de multiples et divers événements (168).

BCR :: ABL1 régule négativement certains processus de réparation de l'ADN ou de sauvegarde du génome, telles la DNA-PK (Protéine Kinase dépendante de l'ADN) ou la BRCA-1 (*Breast Cancer 1*) et permet donc l'accumulation d'erreurs et de mutations à l'origine de la progression de la maladie (169, 170, 171).

* Mutations

La transformation blastique ne peut donc pas être expliquée par une seule, mais par un ensemble de mutations. Cependant, quelques-unes paraissent prépondérantes dans l'évolution de la LMC. Nous allons ici en citer quelques exemples.

En cas de transformation en LAM, les mutations de certains gènes semblent importantes (168) :

- le gène *RUNX1*, qui intervient dans la transformation blastique et la résistance aux traitements et est également impliqué dans certaines translocations responsables de leucémies aiguës primitives (168, 172). Il régule notamment négativement certains gènes intervenant dans la réparation de l'ADN (172),
- le gène *TP53* (suppresseur de tumeur), qui est inactivé par délétion d'un allèle et mutation ponctuelle de l'allèle restant (168, 173). Le gène *TP53* est particulièrement impliqué dans la prolifération des blastés myéloïdes au cours des LAM (173).

Lorsque la transformation blastique est de type lymphoïde, il peut être remarqué des délétions des gènes :

- *IKZF1* (*Ikaros Transcription Factor*) et *PAX5*, deux facteurs de transcription intervenant dans le développement lymphoïde normal (168, 174),
- *CDKN2a* (inhibiteur des cyclines dépendantes des kinases 2a), codant pour des suppresseurs de tumeur (174).

Ces mutations induisent un retard de maturation de la lignée lymphoïde et donc une expansion du pool blastique (174).

* Autres modifications

BCR ::ABL1 exerce une régulation positive sur hnRNP E2 qui lui-même diminue l'expression de *C/EBPα* ; or, *C/EBPα* est un facteur indispensable à la maturation des cellules hématopoïétiques (118, 175). hnRNP E2 est normalement indétectable dans une moelle osseuse saine ou au cours de la phase chronique de la LMC (175).

* Anomalies chromosomiques

Durant la phase blastique de la LMC, de nombreuses anomalies chromosomiques peuvent apparaître. Les plus fréquentes sont l'ajout d'un chromosome Philadelphie, une trisomie 8 ou 19, une isochromie 17q, ou d'autres translocations, telles que t(3;21)(q26; q22) ou t(7 ;11)(p15 ;p15) (169).

Comme expliqué dans une partie précédente, ces diverses anomalies sont de mauvais pronostic.

2.11. LMC pédiatrique

La LMC est une maladie rare dans la population pédiatrique ; elle représente entre 2 et 3% des leucémies chez les enfants et 9% chez les adolescents (176, 177).

La LMC, chez les enfants, se présente souvent de manière plus agressive que chez les adultes et avec une évolution plus rapide. Il est fréquent que le diagnostic s'effectue directement en phase blastique, dans quel cas le tableau clinique sera celui d'une leucémie aiguë (fièvre, saignements, adénopathies...) (176).

La physiopathologie de la LMC pédiatrique est très proche de celle des adultes (176, 178). Bien que le gène chimérique *BCR ::ABL1* soit présent de la même façon, il semble cependant que, dans la LMC pédiatrique, les séquences *Alu* soient hautement impliquées dans la recombinaison *BCR ::ABL1* (178), ce qui expliquerait en partie le phénotype plus agressif.

Il est à noter que les scores pronostiques (Sokal, Hasford, EUTOS, ELTS) sont inapplicables aux LMC pédiatriques (178).

Concernant le traitement, les ITK peuvent être utilisés, mais les stratégies thérapeutiques devront être adaptées (178). Nous en reparlerons dans la partie suivante.

PARTIE II : Prise en charge de la LMC

1) Historique des traitements de la LMC

1.1. Arsenic

L'arsenic est un très célèbre poison, connu également comme remède puisqu'inscrit à la Pharmacopée depuis l'Antiquité et utilisé dès le V^{ème} siècle avant Jésus-Christ, par Hippocrate, dans le soin des ulcères cutanés et des processus malins (20, 179).

Ce ne fut cependant qu'en 1786 que l'arsenic devint un traitement officiel, lorsque Thomas Fowler mit au point « la solution de Fowler », une solution de trioxyde d'arsenic (figure 17) à 1% et de bicarbonate de potassium (20, 22), utilisée pour soigner diverses maladies et, plus généralement, absorbée comme tonique durant plusieurs siècles (20, 22, 179). Par la suite, l'arsenic fut utilisé pour certaines pathologies, et notamment la syphilis (ce qui vaudra d'ailleurs à Paul Ehrlich son Prix Nobel de médecine en 1908), mais ce ne fut qu'en 1865 qu'il fut testé dans le traitement de la leucémie : l'allemand Lissauer observa alors chez une patiente atteinte une régression de la splénomégalie, de la leucocytose et de l'anémie, ainsi qu'une amélioration de son bien-être général (20, 22). Le Docteur Sir Arthur Conan Doyle, pour sa part, voulut traiter un homme présentant une leucocythémie et une splénomégalie par du fer et de la quinine, sans qu'il n'obtienne de résultat : mais l'arsenic, fortement dosé et en association avec de l'iode et du chlorate de potassium fut d'une grande efficacité (20, 22, 180). Il était remarqué que, pour être efficace et conduire à une réponse hématologique significative, l'arsenic devait être dosé de telle sorte à produire une légère intoxication (20, 22, 181). Le mécanisme d'action, cependant, n'était pas clair et n'est aujourd'hui toujours pas complètement élucidé. L'arsenic, bien qu'efficace, induisait une grande toxicité, mais servit de traitement à la LMC durant une longue période ; encore en 1938, il était recommandé par le Docteur Forkner chez certains patients, notamment ceux qui étaient réfractaires à la radiothérapie ou chez qui elle provoquait une trop grande myélosuppression (20, 22).

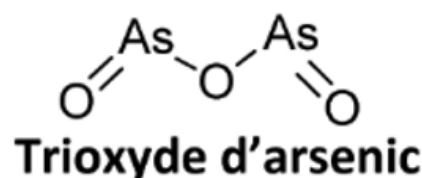


Figure 17: Formule développée du trioxyde d'arsenic, entrant dans la composition de la solution de Fowler (179)

1.2. Radiothérapie

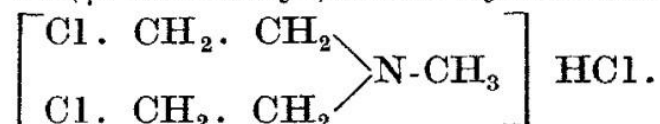
Au début du XX^{ème} siècle, peu après la découverte des rayons X par Roentgen, le chirurgien américain Nicholas Senn constata, après traitement par radiothérapie, une régression de la splénomégalie et de la leucocytose chez un patient atteint de lymphome (22). Cette technique fut ensuite utilisée pour d'autres maladies, dont la LMC, et fut d'ailleurs d'une efficacité apparente si révolutionnaire que l'état des patients semblait s'améliorer de façon durable, parfois même jusqu'à plusieurs années, ce qui permit d'introduire la notion de rémission (20, 22). L'irradiation était effectuée au niveau de la rate, de la moelle osseuse ou du corps tout entier (22). Malheureusement, la radiothérapie ne permettait pas le traitement de la pathologie sous-jacente qui finissait par resurgir et devenir réfractaire au bout de quelques temps ; de plus, cette technique n'était pas dénuée d'effets secondaires (22, 182). Elle continua cependant longtemps d'être utilisée comme méthode palliative (182).

La radiothérapie était parfois accompagnée d'une splénectomie qui avait pour but d'améliorer le confort du patient, mais l'opération n'était pas sans risques, était rarement justifiée et entraînait parfois des conséquences désastreuses (22).

1.3. Moutardes azotées

Au cours de la Première Guerre Mondiale, l'utilisation du gaz moutarde sur certains soldats permit de mettre en évidence ses propriétés leucopéniantes (183, 184), ce qui conduisit de nombreux chercheurs à explorer le sujet et ce, malgré l'accord convenu lors du Protocole de Genève en 1925 (20, 22). Wilkinson et Fletcher, en 1947, publièrent une étude menée sur 8 cas de LMC qu'ils traitèrent par deux moutardes azotées, administrées par voie injectable et dont les noms et formules sont présentés en figure 18.

(1) Methyl-bis(β -chloroethyl)amine hydrochloride



(2) Tris(β -chloroethyl)amine hydrochloride

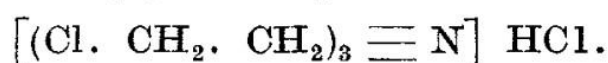


Figure 18: Noms et formules semi-développées des deux moutardes azotées utilisées dans le traitement de la LMC par Wilkinson et Fletcher en 1947 (185)

Il est à noter que la molécule (1) correspond en fait à la chlorméthine, premier agent alkylant à avoir été développé.

La figure 19, ci-dessous, présente leur mécanisme d'action : le chlore étant un bon nucléofuge, ces molécules sont alors capables de former un ion aziridinium très réactif, électrophile, pouvant réagir avec l'ADN (notamment sur l'azote en 7 de sa guanine) et former un mono-adduit. Le mono-adduit peut alors conduire à un mésappariement des bases (effet mutagène) ou alors subir une seconde alkylation et former des ponts intra ou interbrins avec une autre molécule d'ADN, à l'origine d'un blocage de la réplication (effet cytotoxique) (187). Cela induit la destruction des cellules à renouvellement rapide, notamment hématopoïétiques et gastrointestinales (185). Ce sont les premiers agents anticancéreux, dits « alkylants ».

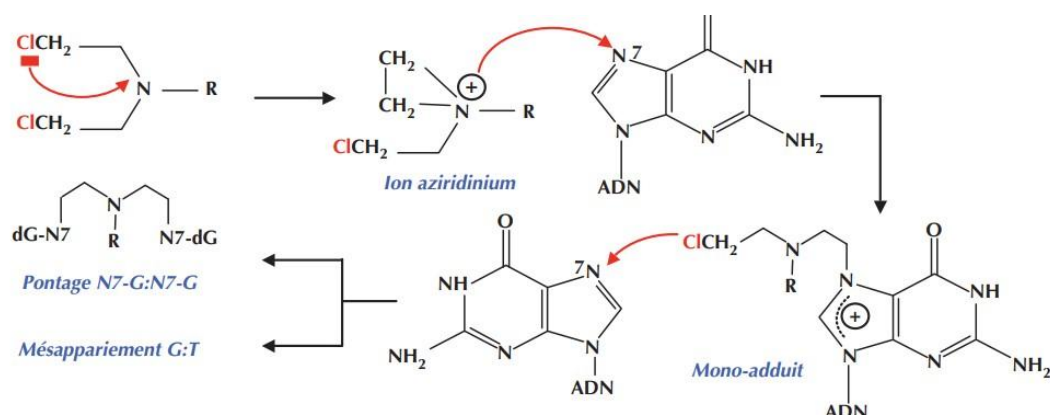


Figure 19: Mécanisme d'action des moutardes azotées (186)

Il est à noter que les flèches rouges sont parfois établies de manière approximative.

En utilisant ces deux moutardes azotées, Wilkinson et Fletcher observèrent une chute du taux leucocytaire, une régression transitoire de la splénomégalie, mais la maladie finit tout de même par devenir réfractaire et le traitement n'eut globalement pas d'effet sur la survie à long terme (20, 22, 185).

Une autre étude, menée sur 7 cas de LMC traités par ces mêmes molécules, permet de constater une réduction du taux de leucocytes et de la splénomégalie, ainsi qu'une amélioration de l'aspect de la moelle osseuse, offrant même, parfois, une réponse comparable à celle obtenue par radiothérapie (188).

Ces molécules étaient cependant extrêmement toxiques, notamment au niveau gastro-intestinal (nausées et vomissements fréquents, anorexie, diarrhées) (20, 185, 188).

La voie injectable induisait également des douleurs et gonflement au moment de l'administration avec des risques de thrombophlébites (188).

1.4. Busulfan

Dans les années 1950, les moutardes azotées servirent de base pour développer d'autres molécules dérivées, les chercheurs s'inspirant notamment de leurs propriétés d'alkylation (189). Parmi les molécules synthétisées, seuls les esters sulfoniques parurent répondre aux exigences attendues, à savoir inhiber la croissance tumorale et l'hématopoïèse, avec le moins de toxicité possible (189).

Remarquant que le nombre de groupes CH_2 portés par la molécule influençait son activité pharmacologique, ils parvinrent alors à mettre au point le busulfan, ou Myleran[®], ou GT41 ou encore, de nom IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*), 1,4-dimethanesulfonyloxybutane, qui présentait, à dose relativement faible, de remarquables effets inhibiteurs de croissance tumorale et dépresseurs myéloïde (189).

Une étude fut donc menée sur 19 patients atteints de LMC et traités par busulfan, par voie orale (182) ; le traitement sembla alors être assez efficace et présenter une certaine sélectivité sur la myélopoïèse (182). Il parut tout d'abord relativement bien toléré, avec, comme principal effet indésirable aux doses thérapeutiques, la thrombopénie (182).

Les autres effets indésirables pouvant être constatés avec le busulfan sont une aménorrhée, une hyperpigmentation, une gynécomastie, ainsi que, plus graves, de possibles fibroses pulmonaires ou aplasies médullaires (190, 191, 192).

Le busulfan est donc un agent anticancéreux alkylant qui induit la formation de pontages intrabrans, interbans ou encore ADN-protéines (186, 187). Ce mécanisme d'action est présenté sur la figure 20.

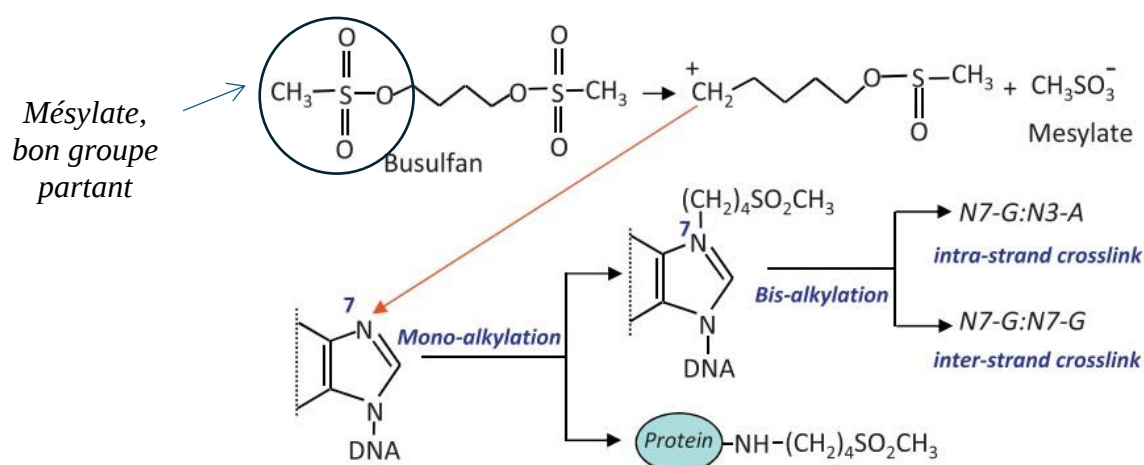


Figure 20: Mécanisme d'action du busulfan (187)

Il est à noter qu'un carbone en trop est représenté sur la deuxième molécule et que l'azote en 7 de la guanine devrait être chargé positivement après l'alkylation, puisqu'il perd son doublet dans la réaction.

La sélectivité du busulfan sur les cellules granulocytiques ne s'opère qu'à faibles doses ; à doses plus élevées, les mégacaryocytes et cellules érythropoïétiques étaient également affectés (190).

Ce traitement fut démontré plus efficace que la radiothérapie en termes de réponses clinico-biologiques et d'espérance de vie (191). Cependant, le busulfan n'avait pas d'effet sur la transformation blastique (20), ce qui en faisait une méthode palliative.

1.5. Hydroxyurée

L'hydroxyurée fut introduite dans les années 1970 (20). Elle agit en bloquant la synthèse de l'ADN, par inhibition de l'enzyme ribonucléotide réductase (20) et fut démontrée supérieure au busulfan en termes d'efficacité et de médiane de survie ; elle induisait également peu d'effets indésirables et, surtout, de moins graves que ceux dont pouvait être responsable le busulfan (192). Les effets indésirables pouvant être remarqués étaient une macrocytose, une atrophie cutanée, une aptose et une photosensibilisation (19).

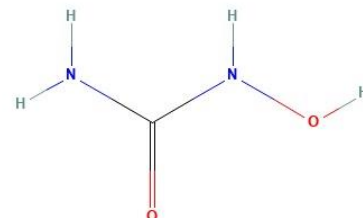


Figure 21: Formule chimique développée de l'hydroxyurée, issue de la base de données Pubchem

L'hydroxyurée n'empêche pas la transformation blastique, mais prolonge la durée de la phase chronique (192) ; une fois la crise blastique atteinte, cependant, aucune différence de survie n'est observée entre l'hydroxyurée et le busulfan (192).

1.6. Grefe de cellules souches hématopoïétiques

La greffe de CSH avait montré des résultats encourageants dans le traitement des leucémies aiguës et fut donc testée, dans les années 1970, dans le contexte de la LMC, malgré l'âge plus avancé des patients atteints (20, 22). La méthode sembla efficace dans le traitement de la pathologie, mais était associée à une mortalité élevée du fait des complications immunologiques (20, 22).

Nous reparlerons de la greffe de CSH plus en détail en fin de cette partie II. C'est, à ce jour, la seule méthode curative qui existe.

1.7. Interféron- α (IFN- α)

L'IFN- α est une glycoprotéine découverte au milieu du XX^{ème} siècle et ayant la particularité de pouvoir « interférer » avec l'activité virale (20). Elle agit par stimulation du système immunitaire en augmentant l'activité des NK ainsi que l'expression des CMH de classes I et II (Complexes Majeur d'Histocompatibilité) et possède donc des propriétés antivirales, antiprolifératives et immunomodulatrices (20, 193). Une étude, menée en 1983, permet de constater une rémission hématologique de la majorité des patients atteints de LMC et traités par IFN- α , ainsi qu'une amélioration cytogénétique partielle (réduction du taux de chromosome Philadelphie) (193).

L'IFN- α s'administre par voie sous-cutanée (SC). Les effets indésirables alors rapportés furent notamment des douleurs musculaires (193), mais l'IFN- α peut également engendrer un syndrome pseudo-grippal ou dépressif, des insomnies, une perte de poids, des manifestations immunologiques, des atteintes cardiaques ou hépatiques ainsi qu'une toxicité neurologique (19).

Associer la cytarabine (anticancéreux antipyrimidique) à l'IFN- α permet d'en améliorer l'efficacité (réponses hématologique et cytogénétique, survie), comme le montra une étude datant de 1997 (194).

1.8. ITK

Parallèlement, dès les années 1990, des recherches furent effectuées sur la possible inhibition des protéines kinases, une découverte à grand potentiel thérapeutique (20).

Nous allons donc à présent nous intéresser plus en détail à cette découverte qui révolutionna la prise en charge de nombreuses néoplasies, dont la LMC, et contribua à ouvrir une nouvelle ère de la médecine anticancéreuse : les thérapies ciblées.

2) Inhibiteurs de Tyrosine Kinase

2.1. Développement de l'imatinib, premier ITK

Au fur et à mesure des découvertes, la physiopathologie de la LMC était de mieux en mieux connue et permettait de ce fait d'envisager une approche différente de son traitement, avec l'idée d'une inhibition directe de la kinase ABL (195).

La firme Ciba-Geigy® (aujourd'hui Novartis®) s'intéressa alors aux tyrosines kinases, puisque cette piste thérapeutique semblait prometteuse. Plusieurs classes de composés chimiques étaient déjà connues comme inhibiteurs de ces kinases, mais certains benzopyrones et benzothiopyrones avaient la particularité d'être des inhibiteurs sélectifs d'ABL, *in vitro*, et furent donc étudiés en ce sens en 1992 (196). En effet, leur concentration inhibitrice médiane (IC₅₀) vis-à-vis d'ABL était inférieure à 10 µM, mais supérieure à 100 µM vis-à-vis de la kinase EGF-R (*Epithelial Growth Factor Receptor*) ou des protéines kinase (PK) A ou C, ce qui témoignait d'une grande sélectivité et rendait ces molécules intéressantes. Malheureusement, il s'avéra qu'elles n'étaient pas suffisamment puissantes au niveau cellulaire pour être exploitées thérapeutiquement, mais ces expériences permirent toutefois de confirmer que des inhibiteurs de tyrosine kinase sélectifs pouvaient être développés, du fait de la grande diversité moléculaire des domaines kinase (195).

En 1993, et donnant suite à des travaux de 1992, certaines tyrphostines (pour *tyrosine phosphorylation inhibitors*) furent étudiées, ainsi que leur capacité d'inhibition plus ou moins sélective de BCR ::ABL1, corroborant l'idée que des inhibiteurs de tyrosine kinase pouvaient être intéressants dans le traitement des leucémies si leur sélectivité parvenait à être améliorée (197, 198, 199).

En 1995, Ciba-Geigy® réussit à développer des molécules de la classe des 2-phénylaminopyrimidines, pour lesquelles furent mises en évidence des propriétés inhibitrices du PDGF-R (*Platelet-Derived Growth Factor - Receptor*), un récepteur à activité tyrosine kinase. À moindre mesure et *in vitro*, ces molécules inhibaient également la kinase ABL (200, 201).

Voici l'exemple d'une molécule qui put être développée, connue sous le nom de CGP 53716 (figure 22) :

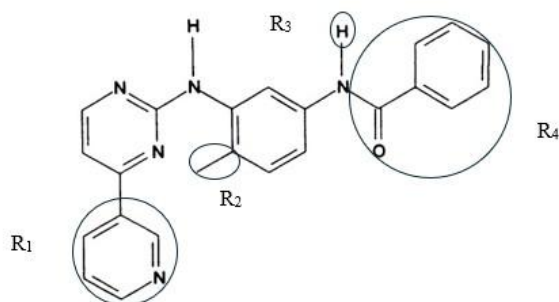


Figure 22: Composé CGP 53716 (201)

Les divers atomes ou groupements entourés sont particulièrement importants puisqu'ils permettent notamment d'augmenter la puissance de la molécule et sa sélectivité vis-à-vis du PDGF-R par rapport à d'autres kinases non désirées (200).

Cependant, ce composé, bien qu'inhibant Abl, était moins actif sur cette kinase qu'il ne l'était sur le PDGF-R, ce qui n'en faisait pas une molécule suffisamment intéressante pour un potentiel effet thérapeutique dans la LMC (201).

À partir de ce composé, d'autres recherches furent menées afin d'obtenir cette fois une inhibition préférentielle de la kinase ABL (195). Le composé CGP 57148 fut alors obtenu en 1996 par une équipe menée conjointement par Ciba® et l'OHSU (*Oregon Health and Science University*). Il différait du composé CGP 53716 par l'ajout d'une chaîne N-méthylpipérazine (195). Malgré une bonne sélectivité du composé CGP 57148 pour la kinase ABL, elle inhibait également la PDGF-R (195).

Ce composé est aujourd'hui connu sous le nom d'imatinib, STI-571 ou encore Glivec®. Il sera présenté en détail un peu plus loin.

Étude pré-clinique

En 1996 également, Druker *et al.* réalisèrent une étude pré-clinique sur ce composé : il fut alors démontré *in vitro* qu'il inhibait spécifiquement les cellules exprimant BCR ::ABL1, sans effets sur les cellules saines et, l'activité fut également prouvée *in vivo* dans des cas de LMC (19, 202). De plus, il fut de nouveau montré, *in vitro* et *in vivo*, que l'inhibition de ce composé était sélective de quelques kinases, avec des IC₅₀ intéressants et inférieures à 1 µM uniquement pour v-Abl, c-Abl, BCR ::ABL1 et PDGF-R (202). Chez l'animal, elle ne montra que très peu de toxicité (202). Tous ces éléments rendirent donc la molécule extrêmement prometteuse.

Essais cliniques

Les premiers essais cliniques eurent lieu entre 1998 et 2000, pour des rapports publiés en 2001.

Phase I

Pour l'un de ces essais, les patients enrôlés, au nombre de 83 et en phase chronique, n'avaient pas répondu favorablement à l'IFN-α ou ne pouvaient le tolérer (203). Une augmentation de doses de STI 571 fut réalisée, avec des posologies pouvant aller de 25 à 1000 mg/j. Il fut remarqué que ce composé, administré par voie orale, était bien toléré, avec comme principaux effets indésirables des nausées ou diarrhées, myalgies et œdèmes (203). Il y eut également parfois une élévation des enzymes hépatiques. Des anémies, thrombopénies et neutropénies pouvaient être observées à doses élevées. Le traitement fut efficace : en effet, tous les patients traités par 140 mg de STI 571 par jour ou plus présentèrent une rémission hématologique, mais, chez les patients traités par 300 mg/j (54 patients) ou plus, elle fut complète dans 98% des cas et ce, dès le premier mois de traitement (19, 203) ; de plus, elle fut durable pour la plupart d'entre eux. Quant à la rémission cytogénétique, elle fut majeure pour 31% des patients traités par 300 mg/j ou plus de STI 571 (19, 203).

Une autre étude fut menée, cette fois sur patients atteints de LMC en phase blastique ou patients atteints de LAL Ph⁺. À nouveau, le traitement fut plutôt bien toléré, avec le même profil d'effets indésirables que ceux constatés précédemment, et relativement efficace (rémissions totales hématologique / cytogénétique de 55% pour le phénotype myéloïde et 70% pour le phénotype lymphoïde, mais taux de rechute important) (204).

En mai 2001, la FDA (*Food and Drug Administration*) américaine, grâce à une procédure d'approbation accélérée, autorisa la mise sur le marché de l'imatinib et son utilisation pour les patients atteints d'une « LMC en phase blastique [...] ou chronique après échec du traitement par IFN-α », mais avec l'obligation ultérieure de poursuivre les investigations et de mener des études « vérifiant et

décrivant le bénéfice clinique » (205). Concernant l'Europe, l'EMA (*European Medicines Agency*) l'autorisa en novembre 2001 (20).

Phase II

Après cela, divers essais de phase II, multicentriques, furent mis en place et les études publiées en 2002 (19). Le tableau ci-dessous présente les principaux résultats de deux études.

Tableau IX : Principaux résultats de deux études multicentriques de phase II (d'après 206, 207)

Étude	<i>"Imatinib mesylate in CML" (206)</i>	<i>"Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with CML in myeloid blast crisis: results of a phase II study" (207)</i>
Date de publication	Février 2002	Mai 2002
Nombre et type de patients	454, diagnostiqués en phase chronique de LMC	229, diagnostiqués en phase blastique de LMC
Dose d'imatinib	Initialement, 400 mg/j (pouvant être augmentée ou abaissée selon l'efficacité et la tolérance)	400 et/ou 600 mg/j, voire 800 mg/j
Résultats	Réponse hématologique complète : 95% Réponse cytogénétique majeure : 60%	Réponse hématologique durant plus de 4 semaines : 30% (complète dans 8% des cas) Réponse cytogénétique majeure : 16%
Principaux effets indésirables relevés	Cédèmes, myalgies, nausées, éruptions cutanées, diarrhées, prise de poids, cytopénies,... (sévéres dans 6% des cas, aucune mort imputable au traitement)	Nausées, vomissements, œdèmes, crampes musculaires, diarrhées, éruptions cutanées, cytopénies, anomalies hépatiques... (sévéres dans 18% des cas, dont une mort pour insuffisances cardiaque et rénale, possiblement imputables au traitement)

Phase III

En 2003, l'étude IRIS (*International Randomized Study of Interferon and STI 571*) fut publiée (patients enrôlés entre 2000 et 2001, données collectées début 2002) ; il s'agissait d'une étude de phase III, multicentrique, randomisée contrôlée, en ouvert, qui avait pour but de comparer l'efficacité de l'imatinib à celle du traitement de référence d'époque de la LMC, à savoir l'IFN- α associée à la cytarabine (208). Les patients enrôlés devaient être en phase chronique de LMC Ph⁺ et chaque bras contenait 553 patients.

L'imatinib fut administré à raison de 400 mg/j, par voie orale, pouvant être augmenté à 400 mg deux fois par jour si besoin, et l'IFN α , par voie SC, avait pour dose cible 5 MU/m²/j (cytarabine alors ajoutée à doses comprises entre 20 et 40 mg par voie SC).

Les résultats furent significativement meilleurs et plus rapides chez les patients traités par imatinib, tels que présenté dans le tableau X ci-dessous (208) :

Tableau X : Principaux résultats de l'étude IRIS (d'après 208)

	Patients traités par imatinib	Patients traités par IFN α + cytarabine	Valeur p
RHC	95,3 % (temps médian de réponse = 1 mois)	55,5 % (temps médian de réponse = 2,5 mois)	< 0,001
RCM	85,2%	22,1 %	< 0,001
RHC à 18 mois	96,8 %	69 %	/
RC à 18 mois, estimée avec Kaplan-Meier (prise en compte des cross-over et arrêts)	RCM : 87,1 % RCC : 76,2 %	RCM : 34,7 % RCC : 14,5%	< 0,001 < 0,001

RHC : Réponse Hématologique Complète ; RC (M/C) : Réponse Cytogénétique (Majeure / Complète)

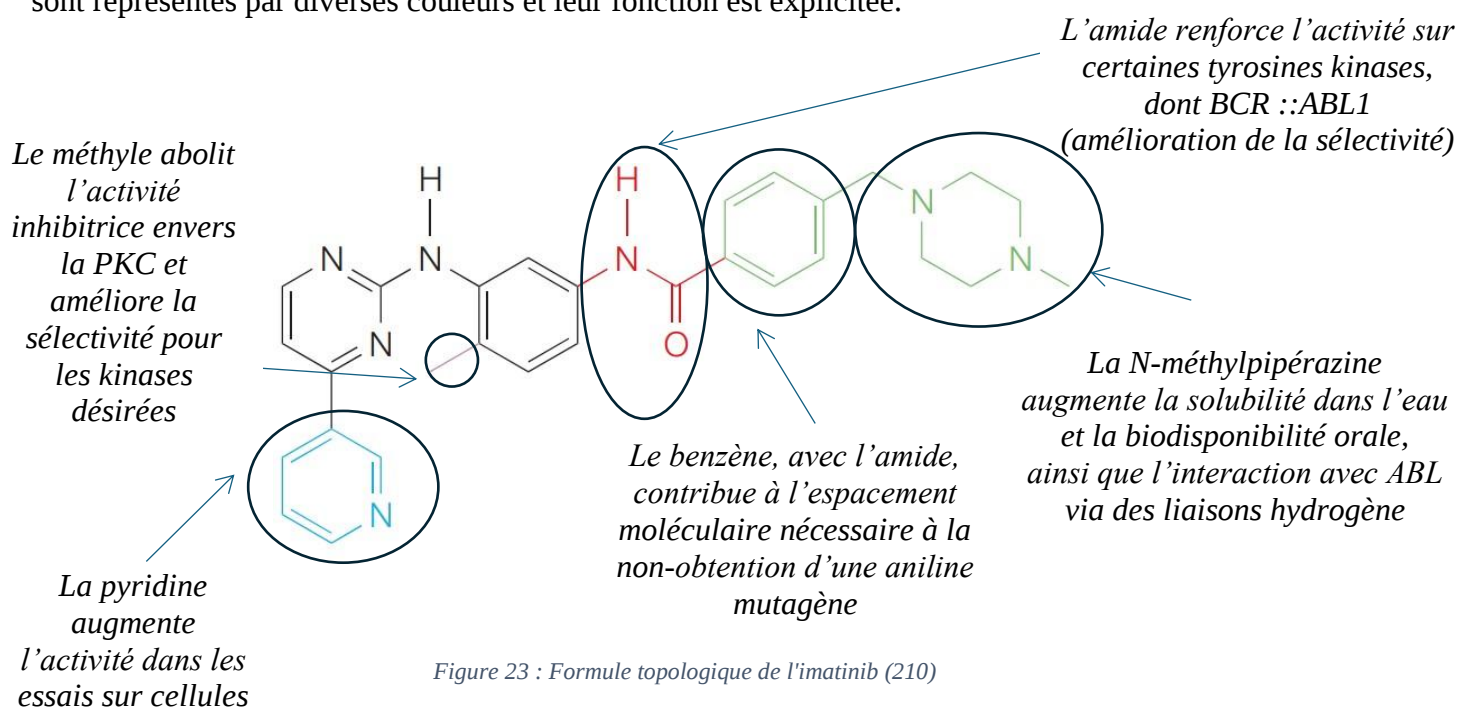
L'imatinib fut également mieux toléré que l'IFN- α : les effets indésirables du bras « imatinib » étaient généralement de grade 1 ou 2 (« légers » ou « modérés ») et les principaux rapportés furent des œdèmes superficiels, nausées, crampes musculaires ou rashes cutanés. Dans le bras « IFN- α + cytarabine », il y eut davantage d'effets indésirables de grade 3 ou 4 (« sévères » ou « mettant la vie en danger »), de type fatigue, dépression, myalgies, arthralgies, neutropénies, thrombocytopénies, nécessitant même parfois un *cross-over* (changement de bras par un patient en cours d'étude) (208).

Ainsi, la conclusion de cette étude fut en faveur de l'imatinib, que ce soit en termes de réponses hématologique et cytogénétique, de tolérance et de risque de progression vers la phase blastique (208).

2.2. Chimie thérapeutique et pharmacodynamie de l'imatinib

La figure 23 présente la formule chimique topologique de l'imatinib (composé STI-571), ainsi que l'intérêt pharmacologique et pharmacocinétique de ses divers groupements (197, 209, 210, 211).

La structure en noir correspond à la molécule de base, la phénylaminopyrimidine ; les différents ajouts sont représentés par diverses couleurs et leur fonction est explicitée.



L'imatinib agit sur la kinase comme inhibiteur compétitif : il se lie au site de liaison à l'ATP, maintient la kinase dans sa conformation inactive et empêche la phosphorylation de protéines impliquées dans les voies de signalisation BCR ::ABL1 (203, 210). Il conduit à un arrêt de la prolifération, voire une apoptose des cellules exprimant BCR ::ABL1, mais sans effet sur les cellules saines (203). Cette molécule, en plus d'inhiber la kinase BCR ::ABL1, est également efficace sur les kinases PDGF-R, c-Kit et Arg (210).

La figure 24 ci-dessous illustre schématiquement ce mécanisme d'action.

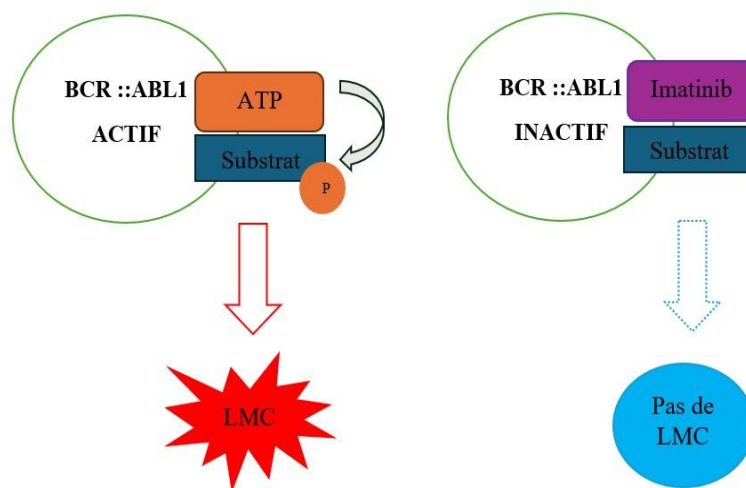


Figure 24: Mécanisme d'action de l'imatinib (schéma inspiré d'un travail de Bastien Laperrousaz) (212)

D'un point de vue moléculaire, la liaison à l'imatinib nécessite une conformation particulière de la kinase ABL avec, notamment, un arrangement « DFG-out » correspondant à un motif de trois acides aminés (Aspartate – Phénylalanine – Glycine), où l'aspartate est disposé hors du site de liaison à l'ATP et la phénylalanine tournée vers l'intérieur. Cependant, cet arrangement n'est pas suffisant à lui seul pour expliquer la sélectivité de l'imatinib (la kinase Src le possède aussi sans pour autant être inhibée par l'imatinib et il y a donc également nécessité d'une conformation « pincée » de la boucle P, cette fois propre à la kinase ABL) (80). La thréonine 315 d'ABL (PDB 1IEP) forme, de plus, une importante liaison hydrogène avec l'imatinib. Enfin, une rotation interne de l'hélice α C (lobe N) apparie le glutamate 286 (1IEP) avec la lysine 271 (1IEP). La boucle d'activation, non phosphorylée sous sa forme inactive, forme une liaison hydrogène entre sa tyrosine 393 (1IEP) et l'aspartate 363 (1IEP), obstruant le site catalytique (80). Tous ces éléments contribuent à l'interaction d'ABL avec l'imatinib, comme montré sur la figure 25.

Seule une extrémité de l'imatinib (pyridine et pyrimidine) se positionne au niveau du site de liaison à l'ATP ; le reste de la molécule pénètre à l'intérieur d'une poche hydrophobe, située entre l'hélice α C et la boucle d'activation, et permet de maintenir la kinase sous sa conformation inactive (213). Les contacts entre imatinib et kinase sont assurés par six liaisons hydrogène (dont celle avec la thréonine 315), ainsi que des liaisons de Van der Waals, comme le représente la figure 26 (213).

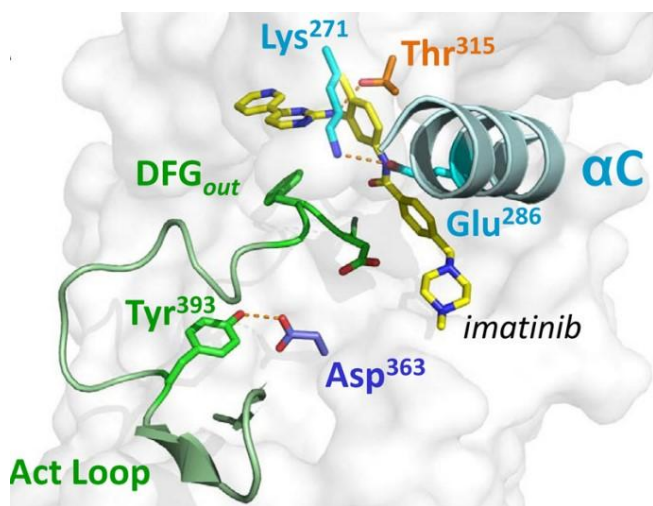


Figure 25 : Positionnement de l'imatinib au sein de la kinase ABL (80) ; la boucle d'activation est représentée en vert, l'imatinib en jaune et bleu

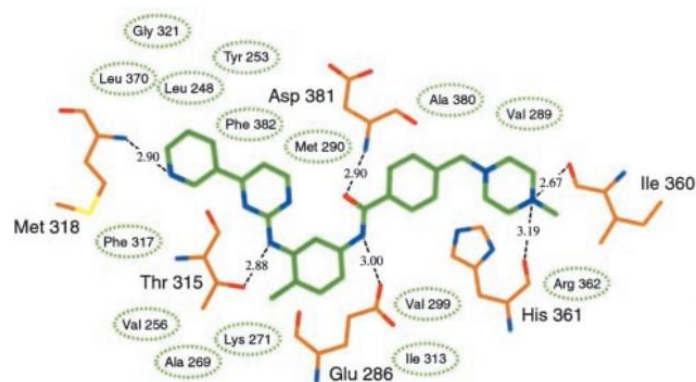


Figure 26 : Représentation schématique des interactions entre kinase ABL et imatinib (213)
L'imatinib est représenté en vert, les acides aminés de la kinase en orange, les liaisons hydrogène par des traits pointillés, les liaisons de Van der Waals par des cercles pointillés

Étant donné que, dans la LMC, la kinase BCR ::ABL1 est constitutivement activée, on peut s'interroger sur la manière dont l'imatinib peut s'y lier, puisqu'il ne reconnaît que la conformation inactive d'ABL (213). Deux hypothèses sont avancées pour l'expliquer : tout d'abord, il est envisagé que des phosphatases viennent parfois déphosphoryler la boucle d'activation et transitoirement l'inactiver, ce qui permet alors à l'imatinib de se lier à ABL (conception dynamique de l'état de phosphorylation de cette boucle d'activation). La deuxième hypothèse est que l'imatinib vient piéger BCR ::ABL1 sitôt synthétisée et l'inhibe immédiatement (213).

2.3. Résistances à l'imatinib

Bien que l'imatinib soit très efficace, environ 20% des patients présentent des phénomènes de résistance. Cependant, avant de l'envisager, il convient d'écarter les autres causes pouvant être à l'origine d'un échec du traitement (mauvaise observance, interactions médicamenteuses) (31).

Il existe deux types de résistance : la résistance primaire, lorsqu'un patient nouvellement diagnostiqué ne présente aucune réponse au traitement, et la résistance secondaire, survenant chez un patient y ayant jusque-là répondu favorablement (que la réponse ait été hématologique, cytogénétique ou moléculaire) et qui se manifeste fréquemment en phase blastique de LMC (31, 41, 214).

L'absence de réponse est définie comme suit (tableau XI) :

Tableau XI : Critères d'absence de réponse à l'imatinib (adapté de l'article 214, lui-même inspiré d'un travail de Baccarani et al., publié en 2006)

Mois passés depuis le début du traitement	Absence de réponse si :	Réponse sous-optimale si :	Signaux d'alerte
0	/	/	Score de Sokal élevé ; Délétion 9q+ ; ACAs
3	Absence de RH	< RHC	/
6	< RHC ; absence de RC	< RCP (cellules Ph ⁺ > 35 %)	/
12	< RCP (cellules Ph ⁺ > 35 %)	< RCC	< RMM
18	< RCC	< RMM	/
À tout moment	Perte de la RHC ; perte de la RCC	ACAs ; perte de la RMM	Toute augmentation de transcrits BCR ::ABL1 ; ACAs dans cellules Ph ⁻

RH (C/P) : Réponse Hématologique (Complète / Partielle) ; RC (C/P) : Réponse Cytogénétique (Complète / Partielle) ; RMM : Réponse Moléculaire Majeure ; ACAs : Anomalies Chromosomiques Additionnelles

Les mécanismes à l'origine des résistances peuvent être divers, mais, dans la plupart des cas, il s'agit de mutations faux-sens touchant le domaine kinase de BCR ::ABL1 (25 à 30 % de la totalité des cas de résistance à l'imatinib), au niveau de différentes zones (boucle d'activation, boucle P, site catalytique, zone charnière...) (31, 35).

Généralement, ces mutations sont celles d'acides aminés en contact direct avec l'imatinib ou d'acides aminés impliqués dans la conformation de la kinase (31). En voici quelques exemples, ainsi que leurs conséquences (31, 35) :

- Les mutations touchant la zone P (G250E/R, Y253F/H, E255K/V) induisent une diminution de l'affinité du médicament pour la kinase, en raison, par exemple, d'un encombrement de la poche ATP (G250) ; ces mutations sont souvent associées à un mauvais pronostic (19).
- Les mutations intervenant dans les acides aminés impliqués dans des liaisons hydrogène ou Van der Waals altèrent l'interaction entre l'imatinib et le domaine kinase (la mutation T315I est à l'origine d'un encombrement stérique qui induit une résistance à tous les ITK fonctionnant comme inhibiteurs compétitifs de l'ATP).
- Certaines mutations peuvent également se produire au niveau de la zone de contact avec SH2, comme celle touchant la méthionine 351, impliquée dans la stabilisation de la kinase dans sa conformation inactive. Une telle mutation (ex : M351T) altère l'auto-inhibition de la protéine.
- Au niveau de la boucle d'activation, les mutations peuvent au contraire stabiliser la kinase sous sa conformation active, comme le fait la mutation H396P.

Ces mutations sont certainement dues à l'instabilité génomique résultant de l'expression de BCR ::ABL1 ; l'exposition au traitement en elle-même n'induit pas de mutations, mais exerce toutefois une pression de sélection qui conduit à l'augmentation du pool de cellules leucémiques résistantes (144, 168).

Plusieurs mutations du domaine kinase peuvent également se manifester en même temps : on parle alors de mutations composées (si elles se produisent au sein d'une même cellule) ou de mutations polyclonales (si elles se manifestent sur des cellules différentes) (35).

Les autres causes de résistance peuvent être pharmacologiques, moléculaires ou cellulaires, telles qu'une diminution de la concentration intracellulaire en imatinib (perturbation de l'activité des pompes d'efflux ou d'influx, comme la P-glycoprotéine (P-GP)), une amplification du gène BCR ::ABL1, une émergence de voies oncogéniques indépendantes de BCR ::ABL1, ou encore une résistance de cellules souches leucémiques quiescentes (31).

2.4. Développement des ITK de 2^{ème} et 3^{ème} générations

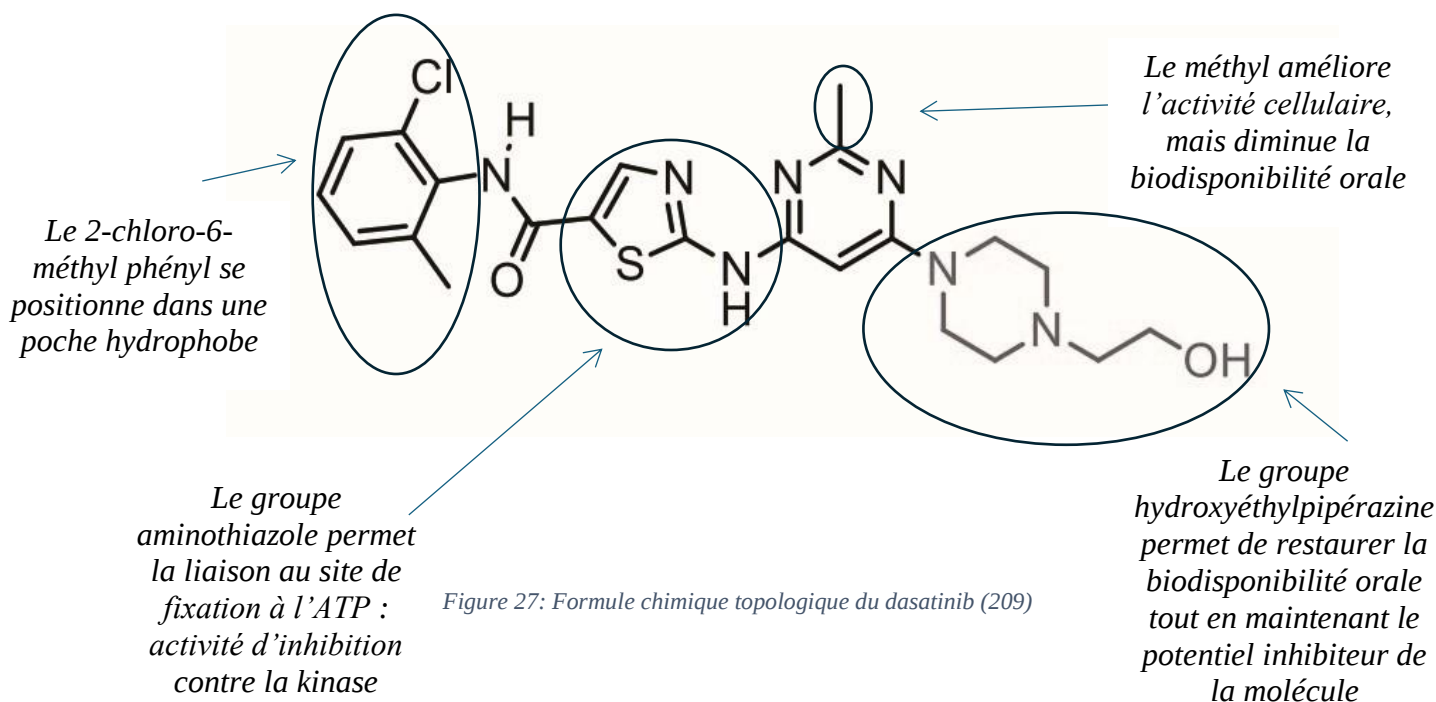
Face à ce constat, d'autres ITK ont été développés, avec, pour objectif, le maintien de leur efficacité contre les kinases mutées (144). Les ITK de deuxième génération sont le dasatinib, le nilotinib et le bosutinib.

*** Dasatinib**

Le dasatinib est une molécule développée et commercialisée par le laboratoire Bristol Myers Squibb®, sous le nom de BMS-354825 ou Sprycel®, agréée par la FDA américaine par procédure accélérée en juin 2006 et par l'EMA en novembre de la même année. Elle est indiquée dans le traitement de la LMC chez l'adulte en cas d'intolérance ou de résistance à l'imatinib (215).

Le dasatinib est un inhibiteur multi-tyrosine kinase, actif contre BCR ::ABL1, mais également contre les kinases de la famille SCR, c-Kit, EPHA2 et PDGF-R. Son inhibition est très puissante et supérieure à celle de l'imatinib (son IC₅₀ vis-à-vis de BCR ::ABL1 est de 3 nM, contre 790 pour l'imatinib) (216).

La figure 27 présente la formule topologique du dasatinib, ainsi que l'importance de ses différents groupements (209).



Le dasatinib, contrairement à l'imatinib, peut se lier à la kinase sous ses deux conformations (active et inactive), mais choisit préférentiellement la conformation active (« *DGF-in* »), comme le ferait l'ATP, car c'est ce qui est thermodynamiquement favorable (209, 211) ; ce mécanisme d'action explique la sélectivité inférieure du dasatinib et son affinité pour la kinase SCR (215). La thréonine 315 (PDB 2GQG) forme cette fois encore une liaison hydrogène avec le dasatinib (80).

Comme l'illustre la figure 28, la tyrosine 393 (PDB 2GQG) est liée à l'arginine 386 (2GQG) libérant ainsi l'aspartate 363 (2GQG) et permettant la stabilisation sous conformation active (80).

Comme le dasatinib se lie à la conformation active de la kinase, il n'est pas concerné par les interactions impliquant la majorité des mutations compromettant l'efficacité de l'imatinib, à l'exception de la mutation T315I qui confère à la kinase une résistance contre tous les ITK de première et deuxième générations (102, 144).

L'interaction kinase-dasatinib est stabilisée par trois liaisons hydrogène, comme cela est représenté sur la figure 29. Deux d'entre elles impliquent la méthionine 318 (2GQG) (209). Ces interactions sont renforcées par des liaisons de Van der Waals (209).

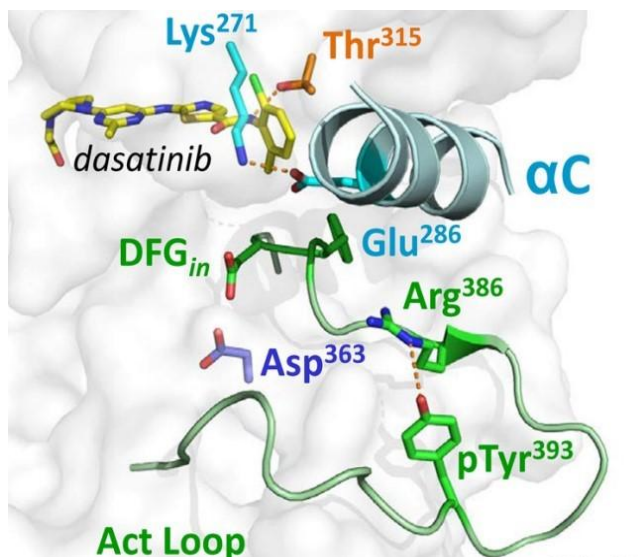


Figure 28 : Positionnement du dasatinib au sein de la kinase ABL (80) ; la boucle d'activation est représentée en vert, le dasatinib en jaune et bleu

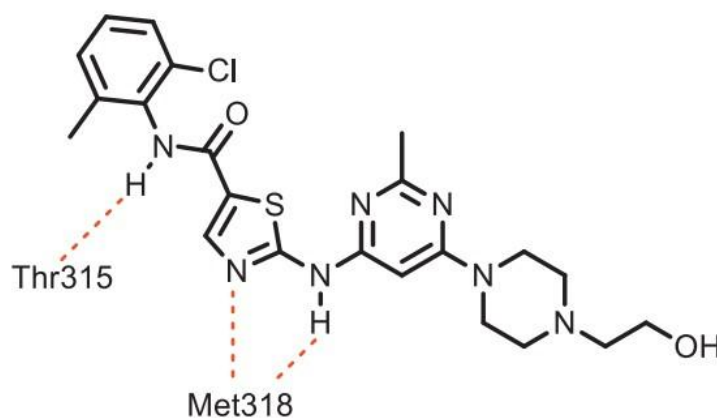


Figure 29 : Représentation schématique des liaisons hydrogène entre kinase ABL et dasatinib (209)

Nilotinib

Parallèlement au développement du dasatinib, des recherches furent menées afin d'optimiser l'imatinib, conduisant ainsi à la mise au point du nilotinib par la firme Novartis® (209).

Des études et essais cliniques menèrent ensuite à l'agrément du nilotinib par la FDA et l'EMA en 2007, sous le nom de Tasisign® ou AMN107 (209). Il est indiqué, chez l'adulte et l'enfant de plus d'un an, dans la prise en charge la LMC Ph⁺, nouvellement diagnostiquée, ou en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib (217).

La structure du nilotinib est très similaire à celle de l'imatinib, de même que sa haute sélectivité à ABL et son mode de liaison à la kinase (71) : il s'agit donc également d'un ITK de type II, c'est-à-dire qu'il n'est actif que sur la conformation inactive de la kinase, « DFG-out » (35). Ses propriétés inhibitrices d'ABL sont cependant supérieures à celles de l'imatinib (71).

La figure 30 ci-dessous présente la formule topologique du nilotinib ainsi que ses divers groupements fonctionnels (209).

L'amide « inversée » permet de renforcer les liaisons hydrogène (et davantage encore que le groupement urée qui fut essayé lors d'étapes du développement)

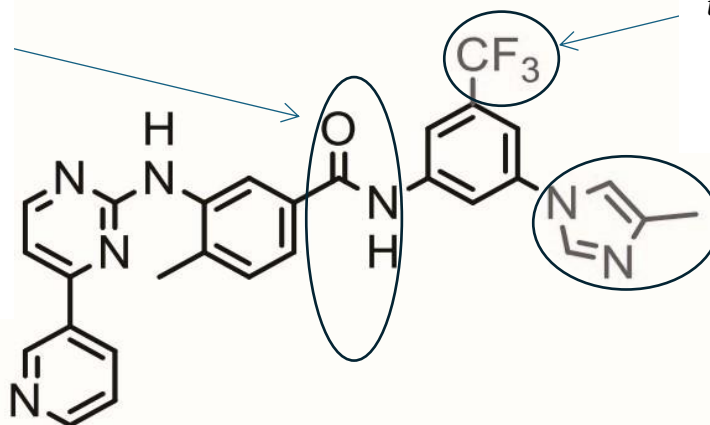


Figure 30 : Formule topologique du nilotinib et définition de ses groupements fonctionnels (209)

L'ajout d'un trifluorométhyle renforce l'interaction de la molécule avec la poche hydrophobe de la kinase

Le remplacement de la pipérazine par un méthylimidazole renforce l'interaction de la molécule avec la poche hydrophobe

Le nilotinib forme quatre liaisons hydrogène, avec les acides aminés Met318, Thr315, Asp381 et Glu286 (3CS9), comme le présente la figure 31.

Le nilotinib demeure actif contre un certain nombre de mutations compromettant l'efficacité de l'imatinib ; il semblerait que ce soit grâce à diverses interactions complémentaires, notamment établies avec les groupements imidazole et trifluorométhyle, qui permettent de donner moins de force aux mutations touchant les acides aminés impliqués dans les autres interactions (77).

Parmi ces interactions complémentaires, peuvent être citées des liaisons de Van der Waals établies entre la kinase et les groupements imidazole et trifluorométhyle (notamment entre les atomes de fluor électro-négatifs et l'aspartate 381 électropositif (3CS9)) ; d'autre part, ont lieu des interactions hydrophobes entre la kinase et les groupements pyridine et méthylimidazole (77, 209).

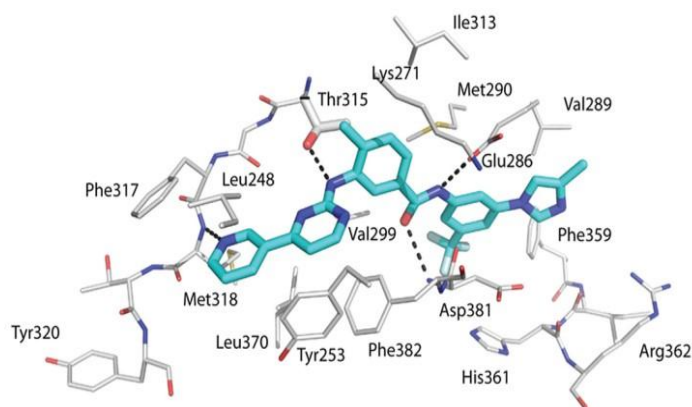


Figure 31 : Interactions entre la kinase ABL et le nilotinib (77) ; les liaisons hydrogène sont représentées par des traits pointillés

La thréonine 315 (3CS9) est impliquée dans une liaison hydrogène avec le nilotinib et la mutation T315I induit une résistance à cette molécule également (perte de la liaison hydrogène et clash stérique imposé par l'isoleucine).

Bosutinib

Le bosutinib fut développé par le laboratoire Pfizer®, agréé par la FDA en 2012, par l'EMA en 2013 et commercialisé sous le nom de Bosulif®.

Il fut d'abord remarqué pour ses propriétés inhibitrices de la kinase SRC, mais des recherches mirent ultérieurement en évidence son potentiel d'inhibition sur BCR ::ABL1 (209).

La figure 32 présente la molécule ainsi que ses groupements chimiques (209).

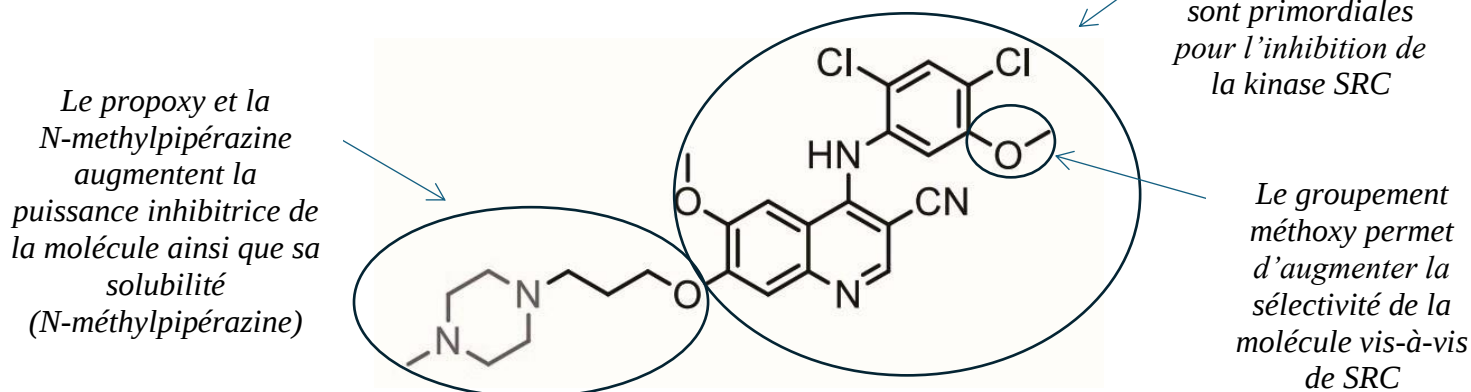


Figure 32 : Formule topologique du bosutinib ainsi que ses différents groupements (209)

Il s'agit d'un ITK de type I, au même titre que le dasatinib, et peut donc se lier aux conformations active comme inactive (35).

Il ne forme qu'une seule liaison hydrogène avec la kinase, au niveau de sa méthionine 318 (3UE4), mais d'autres interactions renforcent le lien kinase-molécule, telles des liaisons de Van der Waals. De plus, le 2,4 dichloro-5-méthoxyaniline, lipophile, se positionne au niveau de la poche hydrophobe située non loin du site de liaison à l'ATP (209).

Ponatinib

Le ponatinib est cette fois un ITK de troisième génération, commercialisé sous le nom de princeps Iclusig[®], par le laboratoire ARIAD[®]. Il reçut son agrément par la FDA en 2012 et par l'EMA en 2013. Il est indiqué en phase chronique ou blastique de LMC, lorsque le traitement par imatinib n'est pas approprié, en présence d'une résistance ou d'une intolérance au dasatinib ou au nilotinib ou en cas d'expression de la mutation T315I.

Il s'agit d'un ITK de type II, c'est-à-dire qu'il n'est capable de se fixer que sur la conformation inactive de la kinase ABL (35). La grande particularité de cet ITK est de conserver son efficacité même en cas de mutation T315I ; en effet, sa liaison éthyne lui permet d'éviter l'encombrement stérique imposé par l'isoleucine (35). De plus, il n'y a pas de perte de liaison hydrogène en cas de mutation, puisque cette molécule n'en établit pas avec la thréonine 315 (3OXZ), mais au contraire, l'établissement d'une interaction privilégiée entre l'isoleucine 315 et liaison éthyne (77, 218).

L'interaction avec la kinase se fait de manière similaire à celle de l'imatinib ou du nilotinib, c'est-à-dire par le biais de liaisons hydrogène impliquant certains mêmes acides aminés (Met318, Glu286, Asp381), ainsi que par des liaisons de Van der Waals (Tyr 253, Phe 382) (3OXZ) (77).

Voici, ci-dessous, représentées sur la figure 33, la formule topologique du ponatinib ainsi que l'explicitation de ses divers groupements (209, 218, 219).

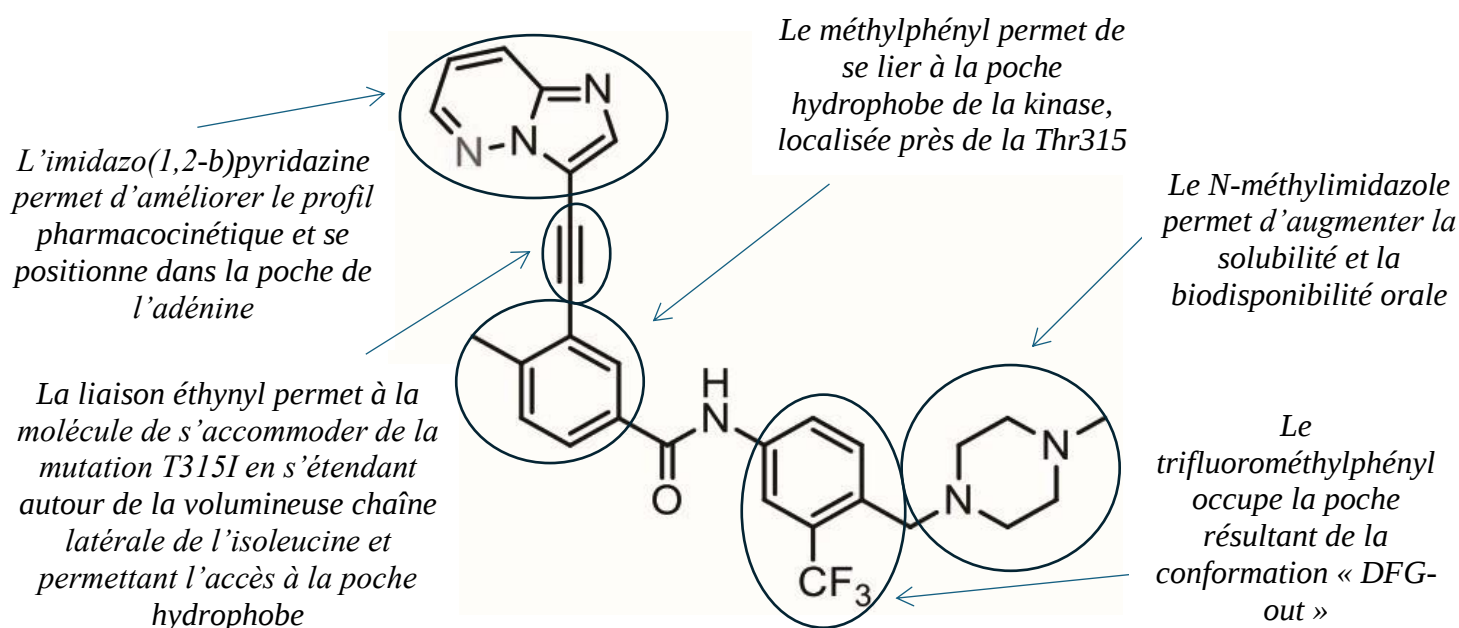


Figure 33: Formule chimique du ponatinib et ses groupements (209)

La liaison éthyngyl, rigide, impose au ponatinib une conformation particulière, favorable d'un point de vue thermodynamique. Elle permet également le positionnement correct des deux groupements qui l'entourent dans leurs poches respectives (218).

Cependant, elle perd un peu d'efficacité à inhiber la kinase ABL mutée T315I, par rapport à la kinase « sauvage » car le méthylphényl est alors contraint de se déplacer légèrement hors de la poche hydrophobe afin d'éviter le clash stérique dû à l'isoleucine (209).

Sur la figure 34, est présentée la superposition de l'imatinib et du ponatinib (AP24534), au sein de la kinase ABL mutée T315I. Il y est clairement illustré le clash stérique imposé par l'isoleucine à l'imatinib, tandis que la liaison éthyngyl du ponatinib lui permet de s'en accommoder.

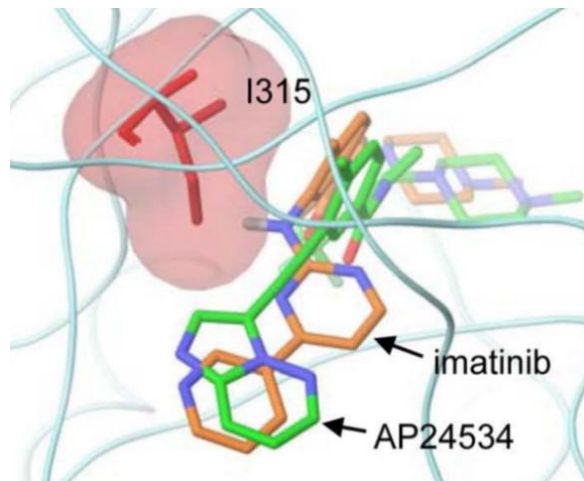


Figure 34 : Interactions entre kinase mutée T315I et imatinib/ponatinib (218)

2.5. Résistance aux ITK de 2^{ème} et 3^{ème} générations

Bien que les ITK de 2^{ème} et 3^{ème} générations soient efficaces sur la plupart des mutations, certains patients peuvent toutefois présenter des résistances. En effet, comme nous l'avons déjà vu, la mutation T315I induit une résistance à tous les ITK de première et deuxième générations. D'autre part, plusieurs mutations peuvent s'associer et alors entraîner des résistances importantes, y compris au ponatinib : ces mutations peuvent être doubles (composées ou polyclonales), ou alors séquentielles (exemple de la mutation T315M, qui consiste en la mutation T315I, suivie de la mutation I315M) (35). Il existe des associations de mutations pour lesquelles aucun ITK n'est efficace, pouvant conduire à une impasse thérapeutique (35).

De plus, l'utilisation successive de divers ITK peut induire une perte de sensibilité vis-à-vis des ITK restants (220).

2.6. Comparaison des différents ITK

En 2020, une méta-analyse a relevé plusieurs études jugées pertinentes évaluant les ITK des diverses générations (dont les études DASISION, ENEST et BELA qui comparent l'efficacité de l'imatinib à, respectivement, le dasatinib, le nilotinib et le bosutinib). Il en ressortit notamment que les nouveaux ITK, à 12 mois, induisaient des RMM supérieures à celles de l'imatinib, ainsi qu'un taux plus bas d'évolution vers phase blastique. Cependant, l'imatinib restait la molécule la mieux tolérée, avec le moins d'effets indésirables graves (221).

2.7. Autre ITK : l'asciminib

L'asciminib est une molécule récente, un inhibiteur « STAMP » (*Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket*), ayant obtenu son agrément par la FDA en 2021 et sa pré-autorisation de mise sur le marché (autorisation d'accès précoce), en Europe, en 2022. Il est commercialisé sous le nom de princeps Scemblix® et est indiqué dans la prise en charge de la LMC en phase chronique, préalablement traitée par deux ou plus de deux ITK classiques, ainsi que dans les cas de LMC avec mutation T315I.

Il agit selon un principe un peu différent des autres ITK : comme présenté sur la figure 35, c'est un inhibiteur allostérique, se liant à la poche hydrophobe située au niveau du lobe C, usuellement occupée par le groupe myristoyl en N-terminal d'ABL (perdu lors de la fusion BCR-ABL). Cette liaison induit une pliure de l'hélice αI et permet de stabiliser la kinase dans sa conformation inactive, mais son intérêt ne se limite pas à cela ; en effet, cette pliure est à l'origine d'une perturbation dynamique retentissant jusqu'aux alentours de la Thr334 (code 8SSN, équivalent T315) et qui permet alors à l'imatinib ou autre ITK de s'accommoder de l'isoleucine présente à cette position en cas de mutation T315I (77). Une synergie pourrait donc résulter de l'association entre asciminib et autres ITK.

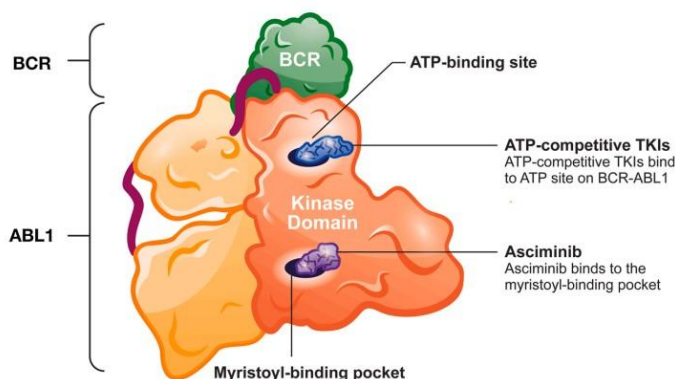


Figure 35 : Mécanisme d'action de l'asciminib, en comparaison aux ITK classiques (220)

Il existe cependant également des mutations pouvant toucher le site de fixation du myristoyl et mener à des résistances (211).

Voici, ci-dessous, représentée sur la figure 36, la formule chimique de l'asciminib ainsi que l'explicitation de ses groupements fonctionnels (222, 223).

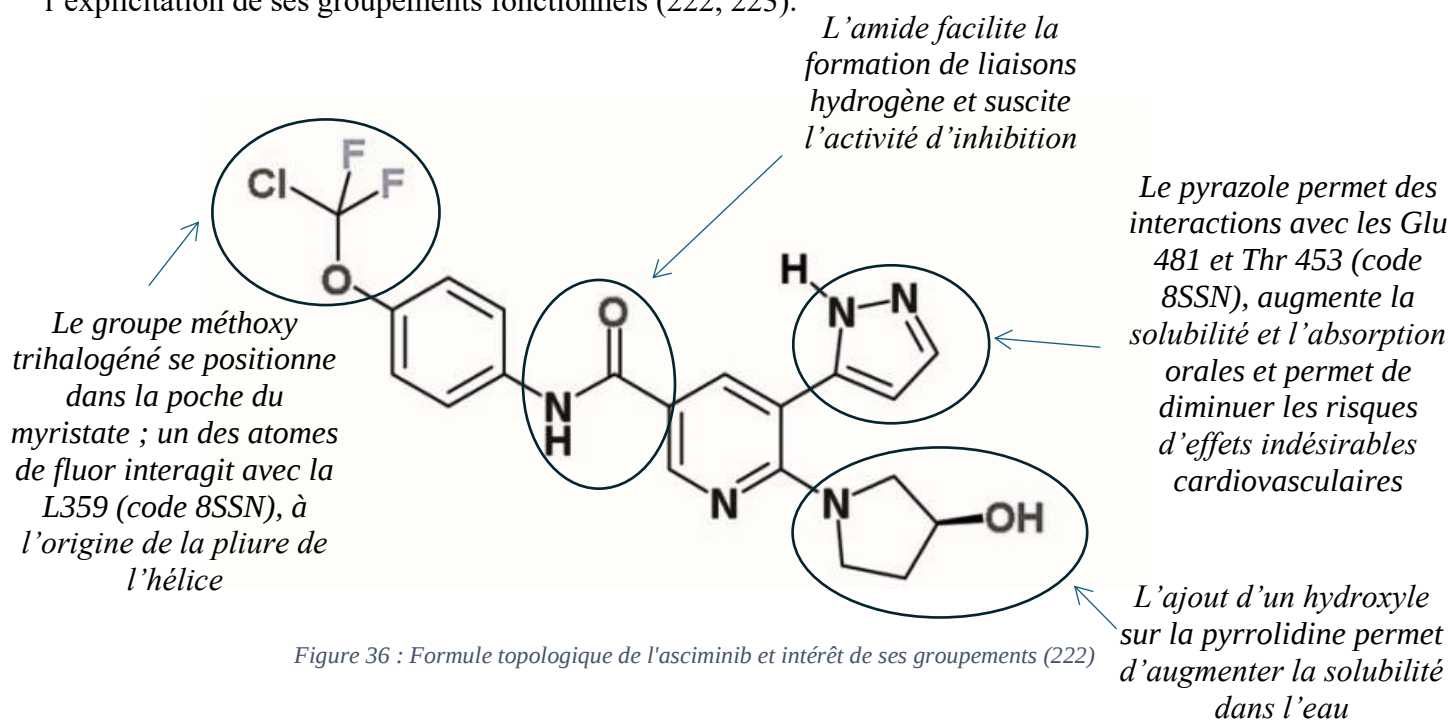


Figure 36 : Formule topologique de l'asciminib et intérêt de ses groupements (222)

2.8. Mutations

En cas de suspicion de mutations, une recherche peut être effectuée au sein du transcrit *BCR ::ABL1*, grâce à une méthode de séquençage d'ADN double-brin (35).

Les ITK peuvent donc être comparés sur leur sensibilité aux diverses mutations. Pour synthétiser cela, et à titre d'exemple, nous proposons ci-dessous un tableau récapitulatif (tableau XII) pour quelques mutations courantes, selon des données rassemblées par *Alves et al.*.

Trois couleurs seront utilisées pour trois degrés de sensibilité différents (**sensible**, **intermédiaire**, **résistant**) ; les sensibilités ont été déterminées sur la base des IC50 (non présentées ici) (220, 224).

Tableau XII : Sensibilité des ITK à quelques mutations fréquentes (d'après 220, 224)

Mutation	Zone concernée	Sensibilité à :					
		Imatinib	Dasatinib	Nilotinib	Bosutinib	Ponatinib	Asciminib
G250E	Boucle P						
Y253H	Boucle P						
E255K/V	Boucle P						
T315I	Site de liaison à l'ATP						
M351T/V	Zone de contact SH2						
H369P	Boucle A						
P465S	Poche à myristoylation						
V468F	Poche à myristoylation						

2.9. Protocoles d'utilisation des ITK et autres traitements

D'après la base de données publique des médicaments (225), voici les indications précises et posologies auxquelles les différents traitements sont utilisés, en cas de LMC uniquement, ainsi que leurs modes d'administration :

2.9.1. Imatinib

Les indications de l'imatinib, ou Glivec®, sont les suivantes :

- « Adultes et enfants atteints de LMC Ph⁺ nouvellement diagnostiquée, lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention »
- « Adultes et enfants atteints de LMC Ph⁺ en phase chronique après échec du traitement par interféron alpha [...] ou en crise blastique »

La posologie recommandée pour les patients en phase chronique de LMC est de 400 mg/j, pouvant être augmentée à 600, voire 800 mg/j selon la tolérance ; en cas de crise blastique, la posologie est de 600 mg/j, mais peut également être augmentée au besoin à 800 mg/j. Ces augmentations sont réalisées en cas d'évolution de la maladie, d'absence de réponse hématologique satisfaisante à 3 mois ou plus, d'absence de réponse cytogénétique à 12 mois ou plus, ou en cas de perte de toute réponse préalablement obtenue.

La durée de traitement est définie jusqu'à progression de la maladie.

Les comprimés sont à avaler avec un grand verre d'eau, au moment des repas, pour limiter le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux. Les doses de 400 et 600 mg par jour s'administrent en une seule fois, tandis que la posologie de 800 mg est biquotidienne, à raison de 400 mg matin et soir.

Si les patients sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés, ces derniers peuvent être dispersés dans de l'eau plate ou du jus de pomme, à raison de 50 mL de boisson pour un comprimé de 100 mg. Le mélange devra être soigneusement remué et administré dès que la désagrégation complète du/des comprimé(s) est obtenue.

Il existe des comprimés de 100 mg et 400 mg, tous deux sécables, qui permettent l'obtention de toute posologie prescrite.

2.9.2. Dasatinib

Le dasatinib, ou Sprycel® est indiqué en cas de :

- « LMC Ph⁺ en phase chronique nouvellement diagnostiquée »
- « LMC en phase chronique [...] ou blastique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib ».

La posologie recommandée de dasatinib est de 100 mg, une fois par jour en phase chronique et de 140 mg, une fois par jour, en phase blastique et ce, que la crise soit de phénotype lymphoïde ou myéloïde. Ces doses peuvent être augmentées à 140 mg pour la phase chronique et 180 mg pour la phase blastique, en cas de non-réponse hématologique ou cytogénétique.

Le comprimé ne doit pas être écrasé ou détérioré de quelque manière que ce soit afin d'éviter toute exposition cutanée et de préserver le dosage : en effet, il a été remarqué que les patients absorbant un comprimé délité étaient moins exposés à la molécule que ceux qui l'avaient entier. Pour les patients ne pouvant avaler de comprimés (dont les enfants), une forme pharmaceutique adaptée existe (poudre pour suspension buvable). Le dasatinib en poudre ou en comprimé n'a pas la même bioéquivalence : si un changement de forme est effectué, la posologie doit être réadaptée.

Le dasatinib peut être pris indifféremment pendant ou en dehors des repas, le matin ou le soir, mais ce mode de prise doit être régulier.

2.9.3. Nilotinib

Le nilotinib, ou Tasigna® est prescrit pour les cas de LMC suivants :

- « patients adultes et pédiatriques atteints de LMC Ph⁺ en phase chronique nouvellement diagnostiquée »
- « patients adultes ou pédiatriques atteints de LMC Ph⁺ en phase chronique [...] résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib »
- peu de données sont disponibles sur l'efficacité du nilotinib chez les patients en phase blastique.

La posologie recommandée est de 300 mg, deux fois par jour, chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée et de 400 mg, deux fois par jour en cas d'autre phase chronique ou à haut risque.

Les gélules quotidiennes doivent être administrées à environ douze heures d'intervalle et à distance de toute nourriture (au moins deux heures avant et une heure après la prise). Elles sont à avaler avec de l'eau, entières, mais les patients ayant des problèmes de déglutition peuvent les ouvrir, en disperser le contenu dans une cuillère à café de compote de pommes qu'ils avalent immédiatement. Il est important de ne pas utiliser plus de quantité qu'une cuillère à café, ni d'autre aliment que de la compote de pommes.

2.9.4. Bosutinib

Les indications du Bosulif[®], ou bosutinib, sont les suivantes :

- «les patients adultes atteints de LMC Ph⁺ en phase chronique, nouvellement diagnostiquée »
- «les patients adultes atteints de LMC Ph⁺ en phase chronique, [...] et en crise blastique précédemment traités par un ou plusieurs ITK et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés ».

En cas de phase chronique nouvellement diagnostiquée, la posologie recommandée est de 400 mg, une fois par jour. Dans les autres cas, elle est de 500 mg, une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à intolérance ou progression de la maladie. En cas d'intolérance, la dose doit être abaissée par paliers de 100 mg, jusqu'à un minimum de 300 mg/j. Dans certaines études, en cas de non-réponse au traitement, il a parfois été possible d'augmenter les doses jusqu'à un maximum de 600 mg, et par paliers de 100 mg.

Le bosutinib doit être administré une fois par jour, à heure fixe, au moment des repas. Le comprimé doit être avalé entier, sans être détérioré.

2.9.5. Ponatinib

Voici les indications de LMC du ponatinib, ou Iclusig[®] :

- « les patients adultes atteints de LMC en phase chronique [...] ou blastique, qui présentent une résistance ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié ; ou qui expriment la mutation T315I »

La posologie recommandée est de 45 mg par jour, à poursuivre tant que l'efficacité et la tolérance sont satisfaisantes.

Les comprimés sont à avaler entiers, sans les dissoudre ni les écraser, et peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

2.9.6. Asciminib

L'asciminib, ou Scemblix[®] peut être prescrit chez les « patients adultes atteints de LMC Ph⁺ en phase chronique, précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase ». La posologie recommandée est de 40 mg, deux fois par jour.

Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau, sans être écrasés, mâchés ou détériorés de quelque manière que ce soit. La prise doit être faite en dehors des repas et à distance de toute consommation d'aliment (au moins deux heures avant, une heure après).

2.9.7. Hydroxyurée

L'hydroxyurée, ou Hydrea[®] est encore parfois utilisée dans le traitement de la LMC, dans l'indication « LMC résistantes ». La posologie est alors de 20 à 30 mg/kg/j, en une prise unique. En cas de difficultés de déglutition, le contenu de la gélule peut éventuellement être dispersé dans un verre d'eau plate et immédiatement avalé.

2.10. Adaptations posologiques

Les posologies doivent parfois être adaptées, selon l'état de santé du patient (tableau XIII) (225).

Tableau XIII : Adaptation des posologies d'ITK chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique (d'après 225)

	Sujet âgé	Insuffisance rénale (IR)	Insuffisance hépatique (IH)
Imatinib	Aucune adaptation nécessaire, mais surveillance accrue de la tolérance	- Instauration à 400 mg ; en l'absence d'efficacité et, si bonne tolérance, la dose peut être augmentée avec prudence, - Surveillance de la fonction rénale.	Traitement à 400 mg, pouvant être abaissé en cas de mauvaise tolérance, que l'altération hépatique soit légère, modérée ou sévère
Dasatinib		- 100 à 140 mg/j, mais surveillance accrue de la tolérance, de l'intervalle QT et de la fonction rénale en cas d'IR sévère	100 mg en cas d'altération légère, modérée ou sévère Utilisation précautionneuse chez l'IH
Nilotinib		- Posologies usuelles, mais souvent limitées à 600 mg/j, - Surveillance accrue de la fonction rénale, de l'intervalle QT, de la magnésémie et kaliémie en cas d'IR sévère	Aucune adaptation nécessaire, mais prudence requise
Bosutinib		- DFG > 50 mL : 500 mg/j - 50 > DFG > 30 mL/min : 400 mg/j - DFG < 30 mL/min : 300 mg/j	Contre-indication
Ponatinib		45 mg/j, mais surveillance accrue de la fonction rénale et des électrolytes en cas d'IR sévère	45 mg/j, utilisation précautionneuse chez l'IH
Asciminib		Aucune adaptation nécessaire	Aucune adaptation nécessaire

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; IR : Insuffisant/ce rénal(e) ; IH : Insuffisant/ce hépatique

2.11. Pharmacocinétique des ITK

La pharmacocinétique des ITK peut être résumée par le tableau XIV suivant (225, 226) :

Tableau XIV : Principales propriétés pharmacocinétiques des ITK (d'après 225, 226)

Absorption	Distribution (données d'expérience <i>in vitro</i>)	Principal cytochrome impliqué dans la métabolisation	Élimination
- C _{max} atteinte en 2 à 6 heures - Selon la molécule, modification possible de l'absorption en cas de prise alimentaire concomitante	LPP 95-99 %	CYP 3A4	- Principalement par voie des selles, sous forme inchangée ou de métabolites selon la molécule - Demi-vie d'élimination plus ou moins longue (3 à 5 heures pour le dasatinib, 35 heures pour le bosutinib)

LPP : Liaison aux Protéines Plasmatiques ; CYP : Cytochrome

2.12. Interactions médicamenteuses (IAM)

Les principales interactions médicamenteuses dans lesquelles sont impliqués les ITK sont d'ordre pharmacocinétique et du fait de leur métabolisation par le CYP 3A4 (225) :

IAM communes à tous les ITK

- Tout inhibiteur du CYP 3A4 peut diminuer la métabolisation hépatique de l'ITK et donc conduire à une augmentation de ses concentrations et un risque accru de toxicité. Parmi les inhibiteurs du CYP 3A4, peuvent être cités les inhibiteurs de protéases (ritonavir), les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, miconazole...), les macrolides (clarithromycine, érythromycine...) ou le jus de pamplemousse. Ces associations sont essentiellement « déconseillées ». En cas d'utilisation indispensable d'inhibiteur puissant du CYP 3A4, les posologies d'ITK devront parfois être réévaluées.
- Tout inducteur du CYP 3A4 peut conduire à une augmentation de la métabolisation hépatique de l'ITK et donc, à une diminution de ses concentrations (pouvant induire une baisse d'efficacité, voire être à l'origine d'un échec thérapeutique) : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, millepertuis peuvent être cités comme autant d'inducteurs du CYP 3A4. Ces associations sont essentiellement « déconseillées ».
- Les ITK sont eux-mêmes, notamment pour l'imatinib, le dasatinib, le nilotinib et l'asciminib, des inhibiteurs du CYP 3A4 et peuvent, de ce fait, faire augmenter les concentrations des autres substrats de ce cytochrome. La prudence sera donc requise pour l'administration concomitante d'ITK et de substrats du CYP 3A4 notamment lorsqu'ils sont à marge thérapeutique étroite (ciclosporine, tacrolimus, alcaloïdes de l'ergot de seigle) ou à risque d'effets indésirables importants (rhabdomyolyse avec les statines).
- Les antihistaminiques-H2 et inhibiteurs de pompe à protons (IPP), associés aux ITK, peuvent diminuer leur biodisponibilité, en raison de leur absorption pH-dépendante. En cas de traitement par ITK, il est préférable d'utiliser plutôt des antiacides ou topiques gastro-intestinaux, mais à condition de les administrer à distance de deux heures de l'ITK.

IAM propres à l'imatinib

- Les dérivés de la coumarine, telle la warfarine, ou autres antivitamines K (AVK), sont déconseillés avec l'imatinib, lui-même associé à d'importants risques de saignements. Les anticoagulants oraux (AOD), tels l'apixaban, ou le rivaroxaban sont également déconseillés. Des héparines ou héparines de bas poids moléculaires (HBPM) seront donc préférablement prescrites chez les patients sous imatinib. Si un tel traitement n'est pas envisageable, le patient devra être étroitement surveillé (INR (*International Normalized Ratio*) réalisés plus fréquemment si AVK).
- L'imatinib possède également des propriétés inhibitrices du CYP 2D6, problématiques lors de l'administration concomitante avec des molécules métabolisées par ce cytochrome et à index thérapeutique étroit, tel le métoprolol ; la surveillance devra alors être renforcée et les posologies, possiblement modifiées.

IAM propres au nilotinib

- Certains ITK, dont le nilotinib, sont également des substrats de la P-gp et seront donc sensibles aux inducteurs ou inhibiteurs de cette pompe (ce sont plus ou moins les mêmes que pour le CYP3A4, ce qui rend ces ITK d'autant plus sensibles à l'administration concomitante d'inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques).

- Du fait de sa capacité à allonger l'intervalle QT, le nilotinib doit être administré de manière très précautionneuse avec les autres médicaments allongeant le QT (antiarythmiques, macrolides, antipaludiques...), de même que les hypokaliémisants et les bradycardisants.

IAM propres au bosutinib

- Tout comme le nilotinib, le bosutinib doit être administré avec prudence en cas de prise concomitante de médicaments susceptibles d'allonger le QT ou d'induire des torsades de pointes.

IAM propres au ponatinib

- Le ponatinib est un inhibiteur de la P-gp et de BCRP et peut donc augmenter les concentrations de leurs substrats respectifs (digoxine, dabigatran, colchicine, méthotrexate, rosuvastatine, sulfasalazine...). De telles associations doivent être réalisées avec précaution.

IAM propres à l'asciminib

- L'administration concomitante de médicaments allongeant le QT ou susceptibles d'induire des torsades de pointes doit être faite avec prudence.
- La biodisponibilité de certains substrats du CYP 2C9, notamment lorsqu'ils sont à marge thérapeutique étroite (phénytoïne, warfarine), peut être perturbée en présence de l'asciminib et une telle association doit donc être prudente.

2.13. Effets indésirables des ITK

Les ITK sont, de manière générale, plutôt bien tolérés. Cependant, même sans gravité, les effets indésirables (EI) survenant doivent être considérés avec soin car peuvent être à l'origine d'une diminution de l'observance du patient et d'une perte de chance de guérison.

La plupart des effets indésirables des ITK sont de grades 1 ou 2 (légers ou modérés), surviennent surtout les premiers temps et peuvent ensuite s'estomper spontanément ; si besoin, ils sont faciles à soulager (41). Dans le cas d'effets indésirables de grades 3 ou 4, des interruptions de traitement ou ajustements de doses sont parfois nécessaires (147).

Les ITK sont globalement concernés par le même profil d'effets indésirables, mais la fréquence de survenue peut parfois différer ; à titre d'exemple, le nilotinib est particulièrement connu pour induire des pathologies artérielles, qu'elles soient coronariennes ou périphériques, tandis que le dasatinib est davantage associé à des affections de la plèvre et des poumons (167).

Au cours de l'étude IRIS, les principaux effets indésirables relevés furent des œdèmes superficiels, des nausées, des crampes ou douleurs musculosquelettiques, des éruptions cutanées, de la fatigue, des céphalées ou des diarrhées, mais aussi des neutropénies, thrombocytopénies et anémies, qui pouvaient parfois être de grades 3 ou 4 (208).

Voici, présentés ci-dessous avec plus de détails, les principaux effets indésirables pouvant survenir sous ITK (225, 227). Sauf mention contraire, tous les ITK sont concernés.

Effets indésirables hématologiques

Ils sont fréquents, notamment en début de traitement. Il peut s'agir de neutropénies ($PNN \leq 1 \text{ G/L}$), de thrombopénies (plaquettes $\leq 50 \text{ G/L}$) ou d'anémies (hémoglobine $\leq 80 \text{ g/dL}$), voire de pancytopénies. Ils sont d'autant plus importants que la maladie est avancée et que le nombre de cellules souches saines est réduit ; ils sont alors souvent prédictifs d'une bonne efficacité thérapeutique (41).

Infections

Du fait des possibles neutropénies, un patient traité par ITK sera particulièrement sensible aux infections. En prévention, avant le début du traitement, il est donc recommandé de vérifier que les vaccinations du patient sont à jour et de procéder à quelques-unes supplémentaires, notamment la vaccination antigrippale, antipneumococcique et anti-COVID.

En cas d'infection bénigne en cours de traitement, une prise en charge adaptée devra être mise en place par le médecin traitant.

Au moindre doute, un hémogramme peut être réalisé afin de vérifier les taux leucocytaires.

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ont été rapportés ; un dépistage doit être donc réalisé avant mise en place du traitement et l'avis d'un hépatologue requis en cas d'infection.

Risques cardiovasculaires

Divers effets indésirables cardiovasculaires peuvent se manifester sous ITK et, pour certains, être importants. Il peut s'agir de :

- Troubles de la conduction, caractérisés par un intervalle QT supérieur à 500 ms ou tout allongement du QT supérieur à 60 ms par rapport à la valeur initiale. Ils surviennent notamment en cas d'hypokaliémie, d'hypocalcémie ou d'association avec d'autres médicaments allongeant le QT. Une consultation chez un cardiologue pourra être envisagée.
- Augmentation de la pression artérielle, notamment pour le ponatinib, le bosutinib et l'asciminib ; elle devra être prise en charge par des règles hygiéno-diététiques (RHD) et, si besoin, par traitement anti-hypertenseur (inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) en première intention).
- Événements thromboemboliques, notamment pour le ponatinib et le nilotinib. Les facteurs de risque d'événements thrombotiques devront être pris en charge. En cas de complication (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire), le patient devra être hospitalisé et l'ITK interrompu.

Risques pulmonaires

Épanchement pleural et hypertension artérielle pulmonaire peuvent survenir sous ITK : au moindre doute (dyspnée, toux sèche, douleur thoracique), un examen clinique et une radiographie thoracique doivent être réalisés rapidement ; un pneumologue pourra être consulté si besoin. Le dasatinib est particulièrement associé à ces effets indésirables pulmonaires, qui surviennent parfois longtemps après le début du traitement.

Rétention hydrique

Les ITK peuvent induire une rétention hydrique, notamment chez les patients âgés ; cet effet indésirable peut être mis en évidence par une prise de poids rapide, d'où l'importance pour le patient de se peser régulièrement. Un examen cardiopulmonaire devra être réalisé (suspicion d'insuffisance cardiaque ou d'hypertension artérielle pulmonaire) et si besoin, un diurétique pourra être prescrit (à choisir selon la kaliémie, l'intervalle QT et le risque de torsades de pointes).

Variations de la glycémie

L'imatinib, le nilotinib, le ponatinib et l'asciminib peuvent faire varier la glycémie (dans un sens comme dans l'autre), notamment chez les patients diabétiques. Le traitement anti-diabétique devra être adapté pour ces patients ; chez les patients non diabétiques, les hyperglycémies devront être prises en charge (RHD, voire traitement si besoin).

Variations du bilan lipidique

Le ponatinib, le nilotinib et l'asciminib peuvent modifier le bilan lipidique (hypertriglycéridémies, hypercholestérolémies) et les patients présentant des dyslipidémies antérieures seront tout particulièrement impactés. Des règles hygiéno-diététiques devront être suivies et un traitement hypolipémiant pourra être mis en place si besoin (vigilance aux interactions médicamenteuses, notamment avec les statines).

Effets indésirables cutanés

Tous les ITK peuvent induire des effets indésirables cutanés (dermatite, eczéma, rashes, prurit, photosensibilisation...) : lorsqu'ils ne sont pas trop handicapants, un traitement symptomatique peut suffire. En cas d'éruption cutanée plus étendue, les doses d'ITK pourront être adaptées. Enfin, en cas de signes de gravité, l'ITK devra être immédiatement arrêté et le patient, hospitalisé (suspicion d'hypersensibilité, voire de syndrome de toxidermie).

Effets indésirables digestifs

Les ITK peuvent tous induire divers effets indésirables digestifs (diarrhées, nausées ou vomissements, épigastralgies). En plus des RHD, des traitements symptomatiques pourront être prescrits si besoin (antidiarrhéiques et antiémétiques (sétrons et dompéridone non recommandés du fait du risque d'allongement QT), antiacides, pris à au moins deux heures de distance de l'ITK).

En cas de diarrhées ou de vomissements, une réhydratation sera très importante et un rééquilibrage électrolytique envisagé, selon l'ionogramme.

Risque de pancréatite

Le ponatinib, le nilotinib et l'asciminib peuvent être à l'origine de pancréatites : le patient devra être vigilant à toute douleur abdominale suspecte et les rapporter à son médecin traitant. Au moindre doute, une prise de sang devra être réalisée pour mesure du taux sérique de lipase.

Modifications du bilan biologique

Plusieurs paramètres biologiques peuvent être impactés par un traitement par ITK et notamment en début de traitement :

- Élévation des transaminases :
 - En cas d'élévation inférieure à cinq fois la normale, une surveillance accrue devra être réalisée.
 - En cas d'élévation supérieure ou égale à cinq fois la normale, l'ITK devra être interrompu et le médecin prescripteur interrogé.
- Augmentation de la créatinémie :
 - En cas d'augmentation, il convient tout d'abord de remédier à une potentielle insuffisance rénale fonctionnelle (réhydratation à la suite des diarrhées ou vomissements).
 - Une attention particulière devra également être portée aux autres médicaments pris par le patient et pouvant expliquer cette altération de la fonction rénale (diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)...))
- Hypophosphatémies : au besoin, une supplémentation en vitamine D pourra être prescrite.

Myalgies

En cas de crampes ou douleurs musculo-tendineuses, un dosage des créatines phosphokinases devra être réalisé afin de s'assurer de l'absence de rhabdomyolyse et notamment si l'ITK est associé à une statine. Si besoin, une supplémentation en électrolytes peut être réalisée (magnésium, calcium, potassium).

Autres effets indésirables

Céphalées, fatigue, anorexie, insomnies, troubles thyroïdiens, alopecies, affections oculaires ou variation du poids sont également fréquents, pour tous ou quelques ITK.

Le tableau XV ci-dessous présente quelques-uns de ces effets indésirables ainsi que la manière par laquelle ils peuvent être soulagés (41, 227, 228).

Tableau XV : Exemples de prise en charge d'effets indésirables survenant sous ITK (d'après 44, 227, 228)

EI gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées)	Prise du médicament au moment des repas (sauf contre-indication pharmacocinétique), Augmentation de l'hydratation, Prise d'antiémétiques (sauf sétrons et dompéridone) ou d'antidiarrhéiques.
Myalgies / crampes	Bonne hydratation, Supplémentation en calcium, potassium ou magnésium selon l'ionogramme.
Réactions cutanées	Antihistaminique oral ou corticostéroïdes topiques, Hydratation cutanée, Protection solaire.
Œdèmes périorbitaire ou généralisé	Diminution de l'apport sodique, voire prise d'un diurétique (furosémide, selon la kaliémie et le risque de TP), Aucun traitement n'est recommandé pour le traitement de l'œdème périorbitaire.
EI hématologiques	Support transfusionnel ou facteurs de croissance.
Épanchement pleural	Si important, arrêt de l'ITK, administration de diurétiques ou corticostéroïdes. Reprise ultérieure de l'ITK à dose inférieure.
Élévation des transaminases, bilirubine, lipase ou de la glycémie	Surveillance si grades 1 ou 2, interruption du traitement si $\geq$ grade 3, Reprise du traitement à dose inférieure quand retour à la normale.
Fatigue	Prise en charge d'une potentielle anémie ou hypothyroïdie, Activité physique adaptée au patient.

2.14. Surveillance en cours de traitement

Du fait de ces effets indésirables, une surveillance devra être mise en place chez tout patient traité par ITK. Cette surveillance est à la fois clinique et biologique et s'articule autour des examens et interrogatoires suivants (à adapter au patient, selon la molécule) (225, 227) :

- suivi du poids, par le patient lui-même et à chaque consultation,

- interrogatoire soigneux des manifestations indésirables, pouvant être réalisé par le médecin traitant, le médecin prescripteur ou le pharmacien,
- mesure de la pression artérielle, à chaque consultation,
- électrocardiogramme (ECG) en cas de suspicion d'allongement du QT, d'introduction de nouveau médicament torsadogène ou chez tout patient à risque,
- hémogramme pour détection d'éventuelles cytopénies et suivi de l'efficacité du traitement : une fois par semaine pendant le premier mois, une fois tous les quinze jours durant les deuxième et troisième mois, puis une fois tous les trois mois,
- ionogramme sanguin (notamment kaliémie, magnésémie et calcémie corrigée), créatinémie et transaminases : une fois par mois durant les premiers temps, puis une fois tous les trois mois,
- glycémie à jeun et bilan lipidique, une à deux fois par an et taux sériques de lipase et d'amylase dosés tous les mois en cas de risque de pancréatite,
- chez certains patients traités par imatinib (notamment les patients thyroïdectomisés et sous lévothyroxine), une surveillance de la fonction thyroïdienne (*Thyroid Stimulating Hormone* - TSH) peut être requise.

Selon les comorbidités et facteurs de risque du patient, cette surveillance doit être adaptée.

Avant la mise en place du traitement, les fonctions rénale, hépatique et cardiaque doivent être évaluées ; hémogramme et ionogramme doivent être réalisés, ainsi qu'un dépistage d'infection par le VHB car des cas de réactivation de ce virus peuvent se produire sous ITK (225).

2.15. Conditions de prescription des ITK

Les conditions de prescription sont globalement les mêmes pour tous les ITK commercialisés en France (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib et asciminib) et présentées ci-dessous (tableau XVI) selon les informations trouvées sur le site *Meddispar*. Tous ces médicaments sont disponibles en ville. Lorsque certaines caractéristiques diffèrent pour une molécule, une précision est ajoutée entre parenthèses.

Tableau XVI : Modalités de prescription des ITK (d'après *Meddispar*)

Prescription initiale	Hospitalière (PIH)
Durée de validité de la PIH et durée maximale de prescription	6 mois
Prescription réservée	Certains spécialistes : • Médecins compétents en cancérologie • Hématologie • Oncologie médicale (+ Hépatogastro-entérologie et médecine interne pour l'imatinib)
Durée de traitement délivrable	4 semaines / 30 jours
Conditions de renouvellement	Renouvellement en ville possible par les mêmes spécialistes, mais avec présentation d'une PIH datant de moins de 6 mois

La prescription de l'hydroxyurée (Hydréa®) n'est pas restreinte.

3) Traitement de la LMC

3.1. Stratégie thérapeutique

Le traitement par ITK n'aura pas pour objectif de guérir la maladie (seule une greffe de CSH peut y parvenir), mais celui de donner aux patients une vie de durée et de qualité les plus normales possibles (229). Cependant, chez certains patients en phase chronique, il est possible d'obtenir une réponse moléculaire profonde (de l'anglais *Deep Molecular Response*, abrégé DMR, correspondant à une réduction de 4 logs ou 4,5 logs du taux de transcrit, soit un ratio $BCR::ABL1/ABL1 \leq 0,01$ ou $\leq 0,003125$), qui peut même parfois conduire à la possibilité d'un arrêt de traitement et l'obtention d'un statut de rémission sans traitement (RST) (230).

Afin d'utiliser l'ITK le plus approprié au patient et à sa clinique, divers éléments doivent être pris en compte : la pathologie elle-même (stade, risque d'évolution, pronostic évalué par les scores de Sokal, Hasford, EUTOS ou ELTS), le patient (âge, comorbidités, facteurs de risque) et la molécule (spectre d'effets indésirables et efficacité, notamment vis-à-vis des mutations). Il sera également important d'éviter au maximum les effets indésirables associés à une prise chronique d'ITK (229, 230).

Le traitement par ITK doit être initié le plus rapidement possible après le diagnostic de LMC et a pour objectif le retour à une hématopoïèse normale et l'évitement de l'instabilité génomique associée à $BCR::ABL1$ et à l'origine de la progression de la pathologie (229).

En première ligne, il est souvent prescrit de l'imatinib, à 400 mg/j, mais qui peut être remplacé par un ITK de deuxième génération en cas d'apparition de résistance ou d'intolérance (choisi en fonction des comorbidités du patient et du type de mutation impliquée) (229, 230). L'imatinib est souvent privilégié du fait de son faible coût, de sa bonne tolérance et de son peu de toxicité, notamment chez les sujets âgés ayant des comorbidités, bien que son utilisation tende à diminuer au profit d'ITK de deuxième génération, plus efficaces pour l'obtention de réponses cytogénétique et moléculaire rapides (229, 231, 232).

En cas de maladie à haut risque établi par l'un des scores, mais également de LMC induisant un pourcentage élevé de blastes, basophiles ou éosinophiles, de même que celles associées à une thrombocytose, une fibrose ou une importante splénomégalie, un ITK de seconde génération sera plutôt choisi comme première ligne de traitement (229). De même, ils seront privilégiés en première intention chez certains jeunes patients pour lesquels on cherche à obtenir une réponse moléculaire profonde rapide, de manière à les dispenser ultérieurement de traitement (comme les femmes ayant un désir de grossesse imminent) (231).

Lorsqu'un patient développe une résistance vis-à-vis du dasatinib, nilotinib ou bosutinib, le traitement peut être substitué par un autre ITK de même génération, mais à condition que la mutation responsable de la résistance ait été identifiée. Dans le cas contraire, il est préférable de plutôt prescrire du ponatinib (231).

En cas de mutation T315I, à toute étape du traitement, le ponatinib ou l'asciminib peuvent être prescrits (231).

Les ACAs modifient parfois l'efficacité d'une molécule et doivent donc également être pris en compte dans le choix du traitement de patients qui en présentent (164).

Chez les patients jeunes et disposant d'un donneur compatible, la greffe de CSH demeure une option envisageable, mais non en première intention. Elle peut être proposée, par exemple, en cas de résistance

à un ITK de deuxième génération ou de non-réponse au ponatinib, mais constitue une alternative intéressante, notamment pour les patients ayant un objectif de guérison (147, 230, 231) ; elle sera décrite dans le paragraphe suivant.

Le tableau XVII ci-dessous présente les molécules privilégiées selon les comorbidités dont souffre le patient. Les différents articles utilisés (231, 232, 233, 234) ne donnaient pas toujours les mêmes indications ; nous avons donc essayé de synthétiser les données communes.

Tableau XVII : Molécules à privilégier ou éviter selon les comorbidités du patient (d'après 231, 232, 233, 234)

Comorbidités	Molécule(s) privilégiée(s)	Molécule(s) à éviter
Pathologie pulmonaire, facteurs de risque d'épanchement pleural ou hypertension artérielle pulmonaire	Imatinib, bosutinib, nilotinib, asciminib	Dasatinib
Diabète ou hyperglycémies	Imatinib, dasatinib, bosutinib, asciminib	Nilotinib, ponatinib
Pancréatites	Imatinib, dasatinib	Nilotinib, ponatinib, asciminib
Troubles gastro-intestinaux	Nilotinib	Imatinib, bosutinib, dasatinib
Pathologies cardiovasculaires ou artérielles	Imatinib, bosutinib	Nilotinib, dasatinib, ponatinib
Pathologies hépatiques	Imatinib, dasatinib, asciminib	Bosutinib, ponatinib
Pathologies rénales	Nilotinib, dasatinib, ponatinib, asciminib	Imatinib, bosutinib

3.2. Greffe de cellules souches hématopoïétiques

La greffe de CSH est aujourd'hui le seul traitement curatif existant de la LMC. Elle a deux objectifs principaux : le remplacement de l'hématopoïèse défectueuse par une nouvelle, saine, et l'effet GVL (*Graft versus Leukemia* – Greffon contre Leucémie), particulièrement marqué dans la LMC et efficace pour détruire les cellules leucémiques résiduelles (19).

Dans la LMC et, au contraire d'autres pathologies hématologiques, la greffe de CSH n'est pas un traitement de première ligne, notamment du fait des thérapeutiques efficaces qui existent par ailleurs et du risque non négligeable de complications post-transplantation, aiguës et chroniques (235). Elle est donc réservée à certains cas particuliers, par exemple, aux patients en impasse thérapeutique (235).

Il existe un score permettant d'évaluer les risques d'une greffe de CSH pour un patient donné et estimant la probabilité de son succès, celui de l'EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*), qui put être établi grâce à l'observation de plus de trois mille patients traités pour LMC par une greffe de CSH et prend en compte divers paramètres : type de donneur (géo-identique ou compatible non-apparenté), âge du receveur, stade de la LMC, sexes du donneur et receveur et temps écoulé entre le diagnostic et la greffe (235, 236).

Ce score est compris entre 0 et 7 où 0-1 sont associés à un faible risque de mortalité liée à la transplantation et une probabilité satisfaisante de survie globale à 5 ans et 6-7, à l'inverse, à savoir un

risque important de mortalité liée à la transplantation et une faible probabilité de survie globale à 5 ans.

Cependant, avec l'ère des ITK, certains paramètres ont perdu de leur pertinence, notamment le temps écoulé entre le diagnostic et la greffe qui n'est plus vraiment significatif (235).

Un autre score, le HCT-CI (*Hematopoietic Cell Transplantation – Comorbidity Index*) prend en compte, cette fois, les comorbidités du patient (235). Enfin, selon une méta-analyse datant de 2019 (rassemblant des études portant sur des patients traités par greffe de CSH pour plusieurs pathologies hématologiques et non exclusivement des LMC), des taux élevés de CRP (Protéine C-Réactive) en pré-transplantation sont associés à une faible survie globale et des taux élevés de NRM (Mortalité Sans Rechute) et GVHD (*Graft versus Host Disease* – Maladie du Greffon contre l'Hôte) (237).

Trois étapes se succèdent dans la greffe de CSH : le prélèvement des CSH, le conditionnement du patient et la transplantation des CSH.

Prélèvement des CSH

Dans le cas d'une greffe de CSH allogénique, ce prélèvement est réalisé chez un donneur compatible. Ce donneur peut être un membre de la famille, HLA-compatible (*Human Leucocyte Antigen* = CMH), dans quel cas, la greffe sera dite « géno-identique » (238). Dans les autres cas, elle est dite « phéno-identique » lorsque le donneur est un donneur volontaire et compatible, recensé sur des bases de données nationales, voire internationales (238).

Le prélèvement peut être réalisé selon trois méthodes (238, 239) :

- ponctions médullaires multiples, sous anesthésie générale (sternum, crêtes iliaques),
- prélèvement de sang périphérique par cytaphérèse, après mobilisation des CSH par injection de G-CSF en sous-cutané,
- prélèvement sur sang de cordon, à l'accouchement.

Conditionnement pré-greffe

Chez le patient, l'objectif de ce conditionnement est d'obtenir une aplasie médullaire plus ou moins marquée, afin de détruire toutes les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse et de ne laisser qu'un tissu vierge à recoloniser. Historiquement, cette myéloablation était réalisée par irradiation et agents cytotoxiques (235). Aujourd'hui, de manière à favoriser l'effet GVL, mais également pour permettre le traitement de patients plus fragiles, des conditionnements de plus faible intensité sont souvent réalisés, grâce à certains protocoles (ex : fludarabine / sérum anti-lymphocytaire / busulfan à faible dose).

Dès le moment où débute le conditionnement, le patient doit demeurer en chambre stérile, du fait de son immunodépression.

Greffe

La transplantation se réalise par simple injection intra-veineuse. Le greffon ira naturellement recoloniser la moelle osseuse.

Post-transplantation

En prévention de l'effet GVHD, des immunosuppresseurs devront être administrés, telle l'association ciclosporine / méthotrexate (239).

Complications

La greffe de CSH allogénique n'est pas sans risques et est associée à un certain nombre de complications :

- myélosuppression, exposant le patient à des risques hémorragiques, anémiques, mais surtout infectieux (un traitement anti-infectieux prophylactique peut être mis en place et une vigilance accrue doit être nécessaire quant aux pathogènes opportunistes (réactivations virales (Cytomégalovirus (CMV), Virus Varicelle-Zona (VZV), Virus Herpès Simplex (HSV)...), bactériens, parasitaires, fongiques (candidose, aspergillose,...)),
- toxicités directes de la chimiothérapie de conditionnement et des traitements adjuvants (mucites, diarrhées pouvant conduire à des dénutritions, toxicités rénale, cardiaque ou pulmonaire...),
- conflits immunologiques :
 - GVHD, plus fréquente en cas de greffe phéno-identique, de conditionnement à intensité réduite et d'injection de cellules souches périphériques : elle s'explique par une attaque des cellules immunocompétentes du greffon contre les cellules de l'hôte, peut toucher tous les organes et entraîner de très graves conséquences, aiguës ou chroniques pouvant parfois conduire au décès du patient (235, 238).
 - bien plus rarement, rejet du greffon.

Parfois, une conservation de lymphocytes du donneur est réalisée afin de pouvoir les réinjecter plus tard au patient receveur, en cas de rechute, pour réactiver l'effet GVL (235).

Chez les enfants, les greffes de CSH sont possibles, mais jamais en première intention dans la LMC (176). Elles sont envisagées après échec thérapeutique de plusieurs ITK, ou en cas de mutation T315I, puisque le ponatinib, utilisé chez les adultes dans de telles circonstances, n'est pas indiqué dans la population pédiatrique. Les greffes de CSH, chez les enfants, sont bien tolérées et présentent de bons résultats (176).

3.3. Grossesse et allaitement

Traitement maternel

Des propriétés tératogènes de l'imatinib avaient été mises en évidence lors d'études pré-cliniques chez le rat (exencéphalie, encéphalocèle, déformation des os du crâne) ; de ce fait, les femmes enceintes ou allaitantes furent très souvent exclues des études (240). Cependant, en 2008, des données furent recensées sur 180 femmes exposées à l'imatinib au cours de leur grossesse (240) : il en ressortit que le traitement par imatinib pouvait conduire à des malformations (entre autres, anomalies crâniennes, omphalocèle) ainsi que des risques de fausses couches, notamment en cas d'exposition au premier trimestre. Les résultats sont similaires avec les autres ITK (241). Les ITK sont donc contre-indiqués durant la grossesse, notamment au cours du premier trimestre (il semble qu'une utilisation au cours des deux trimestres suivants soit envisageable) (241).

Pour traiter une femme enceinte, la molécule la plus souvent utilisée est l'IFN- α , notamment sous forme pegylée (Pegasys®), dont le recul d'utilisation dans d'autres pathologies a prouvé son innocuité durant la grossesse (241, 242). Du fait de la pénurie de Pegasys® en 2024, cependant, et sur demande de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament), l'Institut National du Cancer a rédigé un référentiel des bonnes pratiques cliniques qui recommande notamment l'utilisation de l'imatinib ou du nilotinib au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse (243).

Les leucocytoses et thrombocytoses devront être prises en charge afin d'éviter le risque de complications ; pour réduire le risque de thromboses, de l'aspirine à faible dose anti-agrégant plaquettaire (75 à 100 mg) ainsi que des héparines de bas poids moléculaire peuvent être utilisées tout au long de la grossesse ; les leucocytoses, quant à elles, peuvent être résolues si besoin par leucaphérèse (241).

Dès le terme de la grossesse, le traitement par ITK devra être repris : le passage des ITK dans le lait maternel n'étant pas négligeable, l'allaitement de l'enfant sera déconseillé (ou alors réduit à une courte période de deux à trois semaines afin de limiter le risque de progression de la LMC) (231, 241).

Comme mentionné plus haut, il est également possible pour certaines patientes d'obtenir un statut de RST en vue d'un désir de grossesse ; en cas de succès, cela leur permet d'être prises en charge indépendamment de leur LMC. Un suivi régulier est mis en place afin de détecter toute augmentation du transcrit *BCR ::ABL1* et en cas de rechute, un traitement adapté sera de nouveau introduit (241).

Dans le cas où une femme avec désir de grossesse n'obtient pas encore des réponses cytogénétique et moléculaire suffisantes, il faudra qu'elle envisage, si possible, de repousser la conception afin de poursuivre le traitement par ITK jusqu'à l'obtention de réponses plus satisfaisantes. Si la femme ne désire pas attendre ou si la grossesse est déjà engagée, un traitement par IFN- α pourra alors être mis en place (241).

Chez certaines femmes plus âgées, voire péri-ménopausées, avec désir d'enfant et selon le contexte, une assistance à la procréation peut être envisagée afin de réduire au maximum le temps passé sans ITK ou de prévoir une grossesse ultérieure (stimulation ovarienne, fécondation *in vitro* (FIV), voire congélation d'ovocytes) (241).

Du fait des propriétés tératogènes des ITK, toute femme en âge de procréer devra utiliser une contraception durant son traitement et la prolonger après l'arrêt (durée dépendante des molécules, un mois pour le bosutinib, 15 jours pour l'imatinib et le nilotinib, 3 jours pour l'asciminib...) (225).

Pour certains ITK et notamment le ponatinib, il est possible que la molécule diminue l'efficacité des contraceptions hormonales systémiques, c'est pourquoi une autre méthode de contraception doit être en plus utilisée par précaution (225).

Traitement paternel

D'après le Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT) (242), les ITK ne semblent pas génotoxiques. Cependant, par précaution et selon la molécule, il peut être envisagé d'attendre un cycle entier de spermatogénèse, soit trois mois, entre l'arrêt du traitement et la conception afin de minimiser tout risque. En cas de conception sous ITK, un suivi échographique renforcé peut être préconisé, ainsi qu'un dépistage prénatal combiné. Enfin, si un traitement par ITK est instauré ou repris chez un homme partenaire d'une femme déjà enceinte et, bien que le passage de la molécule dans le liquide séminal semble négligeable, il sera parfois, selon l'ITK, préférable d'utiliser une méthode de contraception mécanique (plus ou moins de données disponibles selon les molécules).

3.4. En pédiatrie

Chez l'enfant et l'adolescent, les mêmes molécules que chez l'adulte seront utilisées, à savoir les ITK, bien que les données ne soient pas suffisantes pour tous (176, 225) ; les posologies seront évidemment adaptées, comme le présente le tableau XVIII ci-dessous.

Tableau XVIII : Posologies d'utilisation d'ITK chez les enfants (d'après 176, 225)

Molécule	Calcul de la dose	Posologies usuelles	Posologies maximales	Galénique
Imatinib	Selon la surface corporelle	340 à 570 mg/m ² /j, en une ou deux prises	800 mg/j	Comprimés à disperser si besoin dans verre d'eau plate ou de jus de pomme (50 mL pour 100 mg)
Dasatinib	Selon le poids	10 à <20 kg : 40 mg 20 à < 30 kg : 60 mg 30 à <45 kg : 70 mg ≥ 45 kg : 100 mg	100 mg/j	Poudre pour suspension buvable ou comprimés (non recommandés chez les moins de 10 kg)
Nilotinib	Selon la surface corporelle	230 mg/m ² , deux fois par jour, selon un schéma bien défini, à retrouver dans les RCP	800 mg/j	Gélules à avaler ou à disperser dans une cuillère à café de compote de pommes
Bosutinib	<i>Données insuffisantes pour garantir leur utilisation dans la population pédiatrique</i>			
Ponatinib				
Asciminib				

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

Dans la population pédiatrique, les ITK peuvent avoir des effets indésirables, à long terme, dont le risque ne doit pas être négligé : retards de croissance et de puberté, diminution de la densité osseuse, dysfonctions thyroïdiennes, toxicités cardiaques, variations glycémiques... Une surveillance sera donc requise tout au long du traitement : NFS, dosages de vitamine D, calcium et phosphore, parathormone, HbA1C et TSH, suivi du poids, de la taille et de l'indice de masse corporelle (IMC), réalisation d'ECG (176).

Le calendrier vaccinal doit être soigneusement respecté et d'autres vaccinations peuvent être recommandées (à base seulement de vaccins inactivés, les vaccins vivants atténués étant déconseillés) (176).

Enfin, l'observance sera parfois moins aisée à obtenir que dans la population adulte, notamment lorsqu'il s'agit d'adolescents (176) : il sera donc très important d'éduquer le patient concerné, ainsi que sa famille et de les sensibiliser à l'importance d'une bonne observance.

Comme expliqué dans le paragraphe concerné, la greffe de CSH est une option envisageable chez les enfants et adolescents, notamment en cas d'échec du traitement par ITK (176).

3.5. Traitements complémentaires aux ITK

Certains traitements complémentaires sont parfois nécessaires dans le cadre d'un traitement de LMC et auront une visée symptomatique. Par exemple, lorsque la LMC est associée à une leucostase, il peut être nécessaire d'administrer au patient de l'allopurinol (dans le but de réduire l'hyperuricémie associée à la leucostase), ainsi qu'une importante hydratation intraveineuse (36).

De plus, en cas de taux de leucocytes élevé chez un patient pour lequel une LMC est suspectée, l'hydroxyurée peut parfois être administrée dans le but de réduire ce taux leucocytaire ; cependant, dès que le diagnostic de LMC est posé, l'hydroxyurée est arrêtée et l'ITK le plus approprié est instauré (37, 228).

3.6. Molécules agréées dans d'autres pays et recherches en cours

D'autres traitements sont disponibles dans certains pays (220, 232), notamment :

- le radotinib (Supect[®]), un ITK de deuxième génération, dont l'utilisation est approuvée uniquement en Corée du Sud,
- le flumatinib, un ITK de deuxième génération et l'olverembatinib, un ITK de troisième génération, utilisés en Chine,
- l'omacetaxine (Synribo[®]), un inhibiteur de synthèse protéique, utilisé aux États-Unis.

Les recherches se poursuivent et diverses molécules sont aujourd'hui à l'étude avec, entre autres (220, 232) :

- des ITK de troisième génération, tels que le PF-114, actif sur la mutation T315I et de structure proche de celle du ponatinib, ou encore, le vodobatinib,
- l'ELVN-001, capable de cibler spécifiquement le gène fusion *BCR ::ABL1* et de l'inhiber,
- le BP1001, capable de bloquer l'expression de la protéine Grb2, très impliquée dans la physiopathologie de la LMC,
- le TERN-701 ou l'AS1266, des inhibiteurs allostériques pouvant cibler la poche de liaison au myristoyl.

PARTIE III : LMC à l'officine

1) Prise en charge et remboursement des traitements

La LMC étant une « tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique », elle fait partie de la liste des ALD 30, à savoir les Affections Longue Durée exonérantes. De ce fait, la part remboursable de sa prise en charge revient à 100% à la sécurité sociale, avec exonération du ticket modérateur.

Pour cela, dès diagnostic de la maladie, le médecin doit faire une demande d'ALD en remplissant un « protocole de soin » qu'il transmet à l'Assurance Maladie.

Plusieurs ITK sont désormais génériques et il convient alors, au comptoir, d'exercer le droit de substitution (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib) (244).

2) Entretiens pharmaceutiques

Selon la Société Française de Pharmacie Clinique, un entretien pharmaceutique (EP) est « *un échange entre un patient et un pharmacien permettant de recueillir des informations et de renforcer les messages de conseil, de prévention et d'éducation* ». À l'officine, ils ont pour but d'accompagner les patients souffrant de maladies chroniques et notamment, les patients sous traitements anticancéreux par voie orale (245). Les patients atteints de LMC sont donc concernés par cette démarche, aussi bien en cours de traitement qu'en phase d'initiation.

Ces entretiens sont entièrement pris en charge par l'assurance maladie, sans avance de frais de la part du patient.

Les principaux objectifs des EP pour patients sous traitements anticancéreux par voie orale sont les suivants (245) :

- permettre au patient de devenir autonome vis-à-vis de son traitement,
- l'informer et répondre à ses questions,
- le former à la prévention et gestion des effets indésirables,
- améliorer son observance.

Les EP se déroulent en plusieurs étapes, comme le présente le tableau XIX ci-dessous (245). Le site *Ameli* propose des fiches pour chaque anticancéreux oral afin d'aider le pharmacien dans la préparation de ces divers entretiens.

Tableau XIX : Déroulé des entretiens pharmaceutiques dans le cas d'un traitement anticancéreux par voie orale (d'après 245)

Etape de l'EP	Objectifs
Analyse des interactions médicamenteuses	Elle est réalisée par le pharmacien, en amont, et lui permet de se renseigner sur le schéma thérapeutique et les risques d'interactions avec l'ensemble des médicaments pris par le patient.
Entretien initial	Durant ce premier entretien, le pharmacien interroge le patient pour recueillir des informations générales à son sujet (âge, IMC, prise d'autres traitements ou compléments alimentaires, habitudes de vie, allergies ou intolérances, ...). Le patient doit également exprimer son ressenti vis-à-vis de son traitement (connaissances à ce sujet, impressions personnelles, ...) C'est également à ce moment que le schéma thérapeutique ainsi que les diverses règles à suivre sont expliquées au patient. Enfin, le pharmacien doit expliquer au patient l'importance d'une bonne observance et s'assurer de son adhésion.
Entretien : vie quotidienne et gestion des effets indésirables	Au cours de cet entretien, la gestion quotidienne du traitement doit être abordée (bien-être psychologique du patient, conseils hygiéno-diététiques, règles à suivre en cas de voyage...) Le pharmacien doit également procéder au recueil des effets indésirables ressentis par le patient et lui apporter des conseils quant à la manière de les gérer. Enfin, un temps doit être consacré à répondre aux questions du patient.
Entretien : observance	Les objectifs de cet entretien sont d'évaluer l'observance du patient vis-à-vis de son/ses traitement(s) (le questionnaire de GIRERD peut être utilisé) et de le sensibiliser à son importance. Divers conseils peuvent lui être apportés en cas d'observance défectueuse.
Conclusions	Une synthèse de chaque entretien doit être réalisée, au fur et à mesure.

Au cours de la première année, doivent être réalisés l'entretien initial ainsi que les entretiens « vie quotidienne et gestion des effets indésirables » et « observance ». Par la suite, un entretien d'observance doit être réalisé tous les ans.

3) Conseils de prise et règles hygiéno-diététiques

De très nombreux conseils peuvent être apportés à un patient sous ITK, qu'ils concernent la prise du médicament ou la gestion des effets indésirables.

3.1. Conseils sur la prise du médicament

Comme vu au cours de la partie précédente, chaque ITK est associé à un type de prise particulier, qu'il sera important de respecter, pour des raisons pharmacocinétiques ou de tolérance (une ou plusieurs prises par jour, pendant ou en dehors des repas). Le tableau XX ci-dessous synthétise ces informations (225, 246).

Tableau XX : Moments de prise des différents ITK (d'après 225, 246)

Imatinib	1 fois par jour pour les doses journalières de 400 et 600 mg, deux fois par jour pour la dose de 800 mg (400 mg le matin, 400 mg le soir), au cours d'un repas (pour tolérance gastro-intestinale)
Dasatinib	Une fois par jour, pendant ou en dehors des repas
Nilotinib	Deux fois par jour, à douze heures d'intervalle, à distance des repas (ne rien manger au moins deux heures avant la prise et une heure après).
Bosutinib	Une fois par jour, de préférence le matin, au moment des repas
Ponatinib	Une fois par jour, pendant ou en dehors des repas
Asciminib	Deux fois par jour, à distance des repas (ne rien manger au moins deux heures avant la prise et une heure après).

Quelle que soit la prise du médicament, il sera important qu'elle soit fixe et régulière. Ainsi, quand le moment de prise est libre, le patient doit décider d'un horaire et s'y tenir avec assiduité. En effet, toute variation peut entraîner des désordres pharmacocinétiques et être à l'origine de surdosages ou sous-dosages de médicament.

Le patient doit également savoir de quelle façon prendre son médicament (225, 246). De manière générale, les comprimés ou gélules sont à avaler entiers avec de l'eau, sans être détériorés (ni mâchés, ni écrasés, ni coupés...). Deux ITK font cependant exception :

- Les comprimés d'imatinib peuvent, au besoin, être dispersés dans un verre d'eau plate.
- Les gélules de nilotinib peuvent être ouvertes et leur contenu dispersé dans une cuillère à café de compote de pommes.

Enfin, il est à noter qu'il existe une forme de dasatinib adaptée aux patients pédiatriques ou à ceux présentant des problèmes de déglutition, à savoir une poudre pour suspension buvable, qui peut être reconstituée avec du lait, du yaourt, un jus de pommes ou de la compote de pommes (225).

Quelques autres conseils sont communs à tous ces ITK et, de manière générale, aux autres anticancéreux par voie orale (246) :

- Conserver les plaquettes de médicament dans un endroit sec, à température ambiante,
- Ne pas déconditionner les comprimés ou gélules à l'avance et ne pas les mélanger à d'autres médicaments dans un pilulier,
- Limiter la manipulation des comprimés ou gélules et se laver soigneusement les mains avant et après chaque prise,
- Éviter la manipulation à mains nues des comprimés ou gélules par une femme enceinte ou allaitante,
- Garder les boîtes hors de portée des enfants,
- S'il reste des comprimés ou gélules inutilisés, ne pas les jeter avec les ordures ménagères, mais les rapporter en pharmacie pour un circuit de destruction adapté,
- En cas de voyage ou déplacement, veiller à emporter avec soi son traitement, sa carte vitale ainsi que son ordonnance,
- Éviter l'automédication,
- En cas de vomissement, même immédiat, ne jamais reprendre une nouvelle dose. Le traitement doit être poursuivi et la prise suivante réalisée de manière habituelle, sans l'avancer ni la doubler. Toutefois, cet incident doit être noté par le patient et rapporté au médecin.
- En cas d'oubli de prise, les protocoles varient selon les molécules et sont rapportés dans le tableau XXI ci-dessous (225, 246) :

Tableau XXI : protocoles à suivre en cas d'oubli de prise d'ITK (d'après 225, 246)

Imatinib	Prendre la dose oubliée dès que possible, sauf si la prise suivante est proche.
Dasatinib	Ne pas prendre la dose oubliée ; poursuivre le traitement avec la prise suivante, à l'heure habituelle, sans la doubler.
Nilotinib	Ne pas prendre la dose oubliée ; poursuivre le traitement avec la prise suivante, à l'heure habituelle, sans la doubler.
Bosutinib	Si l'oubli de prise est inférieur à 12 heures, prendre la dose manquée ; dans le cas contraire, poursuivre le traitement avec la prise suivante, à l'heure habituelle, sans la doubler.
Ponatinib	Ne pas prendre la dose oubliée ; poursuivre le traitement avec la prise suivante, à l'heure habituelle, sans la doubler.
Asciminib	Si l'oubli de prise est inférieur à 6 heures, prendre la dose manquée ; dans le cas contraire, poursuivre le traitement avec la prise suivante, à l'heure habituelle, sans la doubler.

3.2. Règles hygiéno-diététiques

Ces règles auront pour objectif de limiter ou prendre en charge les principaux effets indésirables pouvant survenir. Elles sont à appliquer en première ligne ou à associer aux traitements

symptomatiques abordés dans la deuxième partie. Quelques conseils, tout d'abord, sont communs à une hygiène de vie globale, comme le présente l'Institut National du Cancer :

- Limiter fortement l'alcool, arrêter le tabac,
- Pratiquer une activité physique adaptée et régulière,
- En l'absence d'effets indésirables gastro-intestinaux particuliers, veiller à avoir une alimentation saine et équilibrée, à base de produits bruts ou peu transformés.

D'autres conseils ne sont à appliquer qu'en cas de survenue de l'effet indésirable considéré.

3.2.1. Troubles digestifs (246, 247)

- Nausées / vomissements : fractionner son alimentation en plusieurs petits repas, manger lentement, bien s'hydrater, mais par petites gorgées, éviter l'alcool, les aliments gras, frits ou épicés, privilégier les repas froids et inodores.
- Diarrhées : favoriser les aliments pauvres en fibres, tels que les féculents raffinés ; limiter la consommation de fruits et légumes, surtout crus, et en privilégier certains (bananes / coings / poires ; carottes / betteraves / courgettes / aubergines / haricots verts), sous forme de soupes ou compotes ; éviter le lait, les viandes grasses ou produits épicés accélérant le transit, les légumineuses et oléagineux, riches en fibres.
- Il est important de conserver cependant une alimentation suffisante et de bonne qualité, ainsi qu'une excellente hydratation quotidienne (1,5 à 2 litres d'eau par jour, en évitant les eaux riches en magnésium en cas de diarrhées).

3.2.2. Troubles cutanés (246)

- Se protéger du soleil :
 - éviter toute exposition entre midi et seize heures,
 - porter des vêtements longs et couvrants, ainsi qu'une casquette ou un chapeau,
 - utiliser une protection solaire, au minimum d'indice 50, à appliquer toutes les deux heures.
- Utiliser un savon doux ou pain dermatologique sans savon,
- Maintenir une bonne hydratation cutanée par l'application de crèmes ou de laits hydratants,
- Ne pas se doucher avec une eau trop chaude et se sécher par tamponnement.

3.2.3. Infections (246, 248)

- Avant tout, il est à noter que tout patient traité pour LMC n'est pas forcément considéré comme immunodéprimé. Cependant, les ITK pouvant induire des neutropénies, ces patients pourront être plus sensibles aux infections que la population générale et certaines règles peuvent donc être suivies. Elles sont à adapter à l'état de chaque patient :
 - être à jour dans le calendrier vaccinal,
 - se laver très régulièrement les mains, au retour de chaque sortie, avant de manger, avant et après être allé aux toilettes,
 - éviter les contacts avec des personnes malades, ainsi que les lieux trop fréquentés,
 - consulter un médecin au moindre signe d'infection (fièvre, toux, douleurs mictionnelles, plaie infectée...),
 - éviter si possible certains aliments, comme le lait cru ou non pasteurisé, les viandes et poissons crus, les fruits et légumes crus non lavés, voire non épluchés,...

3.2.4. Risques de saignements (246, 249)

- Réaliser un brossage de dents doux, avec une brosse souple,

- Proscrire les anti-inflammatoires sans prescription médicale,
- En cas de coup, appliquer une poche de glace ainsi que des crèmes ou gels à base d'arnica pour prévenir la formation d'un hématome,
- Privilégier l'utilisation d'un rasoir électrique,
- Comprimer toute plaie afin de limiter son saignement.

3.2.5. Rétention hydrosodée (246)

- Limiter le sel,
- Éviter les vêtements trop serrés, mais envisager le port d'une contention,
- Réaliser un suivi régulier du poids.

3.2.6. Crampes musculaires ou articulaires (246)

- Veiller à avoir une hydratation abondante, notamment en cas d'effort physique,
- S'échauffer soigneusement avant une pratique sportive,
- Privilégier les activités douces et non traumatisantes (marche, natation, cyclisme...).

3.2.7. Fatigue et céphalées (246, 250)

- Penser à bien s'hydrater et à manger régulièrement,
- Éviter le tabac, l'alcool, les aliments ou contextes céphalogènes (odeurs fortes, lumières agressives, vent, chocolat, aliments gras ou frits,...),
- Éviter les psychostimulants (café, tabac, alcool),
- Maintenir une bonne hygiène de sommeil.

3.2.8. Alopécies (246, 251)

- Utiliser une brosse à cheveux souple ainsi qu'un shampoing doux,
- Éviter l'eau trop chaude, les sèche-cheveux, ainsi que toute agression capillaire (lissages, colorations...).

4) Intérêt des produits de comptoir et précautions à prendre

À l'officine, le pharmacien dispose d'un certain nombre de produits complémentaires, vendus sans ordonnance, pour répondre aux besoins des patients (phytothérapie, aromathérapie, compléments alimentaires, homéopathie, micronutrition et même allopathie vendue sans prescription...). Cependant, il est important de prendre garde à ne pas proposer au patient de produits contre-indiqués à son état de santé ou pouvant interagir avec ses traitements chroniques. Il peut être également utile de rappeler au patient, en cas de doute, que ces thérapies peuvent lui permettre d'améliorer son confort de vie, mais en aucun cas remplacer son traitement anticancéreux.

Ces thérapies alternatives peuvent être classées selon leurs propriétés et les risques qu'elles présentent pour un patient traité pour une LMC. Nous en citerons quelques exemples, mais sans possibilité d'être exhaustif. Concernant la phytothérapie ou l'aromathérapie, le risque dépendra également de la partie de la plante utilisée, de la voie d'administration et des doses ; il n'y aura pas le même risque à utiliser une huile essentielle (HE) diluée et/ou en application locale qu'à la consommer pure par voie orale. De plus, les risques peuvent varier d'un ITK à l'autre.

Quoi qu'il en soit, au comptoir, il conviendra d'être vigilant avant tout conseil de tels produits et d'effectuer les recherches nécessaires (à titre d'exemple, la base de données Hedrine recense de

nombreuses interactions entre plantes et médicaments). L'interaction n'induera pas forcément de contre-indication formelle et sera à évaluer au cas par cas, selon le patient et les informations à disposition, sa clinique ou son bilan biologique. Au moindre doute, il vaudra mieux conseiller au patient de requérir un avis médical.

Nous finirons par quelques courts exemples de conseils pouvant être dispensés.

4.1. Précautions d'emploi

4.1.1. Risque hémorragique

Les ITK sont thrombopénisants ; de ce fait, tout produit ayant des propriétés anticoagulantes ou fluidifiantes sanguines seront à risque.

Tout d'abord, les AINS, tout comme l'aspirine, vendus librement en pharmacie seront à proscrire en automédication chez un patient traité pour LMC, du fait de leur inhibition des cyclooxygénases et de leurs propriétés fluidifiantes sanguines, majorant le risque d'hémorragies (252).

De manière similaire, tout produit contenant du salicylate de méthyle ou autres salicylates sera concerné par cette précaution. À titre d'exemple, peuvent être cités le Baume Aroma[®], le Baume du Tigre[®] ou Inongan[®], conseillés en cas de douleurs musculo-tendineuses, mais aussi les huiles essentielles de gaulthérie, bouleau (noir / jaune), giroflier, ainsi que certaines plantes comme la reine des prés, le saule blanc ou la pensée sauvage (253, 254).

Par ailleurs, les plantes ou huiles essentielles riches en coumarines, cétones ou flavonoïdes possèdent également des propriétés anticoagulantes ou fluidifiantes sanguines (marronnier d'Inde, mélilot, vigne rouge, traditionnellement utilisés dans les troubles circulatoires, achillée millefeuille, angélique, anis vert, canneberge, pélagonium, pensée sauvage, huiles essentielles d'angélique, d'hélichryse italienne ou encore de khella) (252, 253, 254, 255).

Enfin, voici d'autres plantes et huiles essentielles contenant des molécules leur conférant des propriétés anticoagulantes ou fluidifiantes sanguines (254, 255, 256) : ail (ajoènes), ananas (bromélaïne), bardane (lignanes, telle la diarctigénine inhibant le facteur d'activation plaquettaire), boldo, curcuma (curcumine), éléuthérocoque (acide dihydroxybenzoïque), fénugrec, fucus, gingembre, ginkgo biloba (ginkgolide B, inhibiteur du facteur d'activation plaquettaire), HE de lédon du Groënland, guarana, kola ou maté (caféine), grande camomille, harpagophytum, kava (kavalactones et kavapyrones inhibant la synthèse du thromboxane), marjolaine, passiflore, romarin, réglisse (glabridine et isoliquiritigénine inhibant la synthèse de thromboxane), safran, thé (catéchines, caféine), vergerette du Canada, vigne rouge (resvératrol)...

4.1.2. Risque infectieux

Du fait du risque neutropéniant inhérent aux ITK, le patient devra être vigilant à tout signe d'infection. Pour cette raison, la vente libre de paracétamol à de tels patients doit être réalisée avec prudence ; il convient de vérifier avec le patient que les symptômes qu'il désire soulager (douleurs, fièvre) ne sont pas dus à une infection, potentiellement signe d'une neutropénie (252).

Pour tout problème gastro-intestinal ou désordre immunitaire, il peut être intéressant de parfois conseiller des probiotiques, mais dans le cas de patients traités pour LMC, des précautions doivent être prises : selon le Vidal, ils sont en effet à utiliser avec prudence en cas d'immunosuppression. Les ITK pouvant induire des neutropénies, il sera donc préférable, selon le contexte, de requérir un avis médical avant de conseiller des probiotiques à un patient sous ITK.

4.1.3. Risque de photosensibilisation

De nombreuses plantes et huiles essentielles sont fortement photosensibilisantes, du fait surtout des coumarines qu'elles contiennent ; étant donné que les ITK possèdent également cette propriété, le risque de photosensibilisation n'en sera que plus grand. Le patient devra veiller à se protéger du soleil et surtout à ne pas appliquer d'huile essentielle photosensibilisante dans les heures précédant une exposition (privilégier une application le soir au coucher, pour les huiles essentielles qui le permettent).

Les familles concernées par cette propriété seront les Rutacées, avec le genre *Citrus* (citron, orange douce, mandarine, pamplemousse, bergamote), mais aussi certaines Apiacées (angélique, anis, céleri, cumin, fenouil, khella, livèche), ainsi que la verveine odorante, l'huile essentielle de *Tea tree* citronné ou encore le macérat huileux de millepertuis (hypéricine) (253, 254, 256).

4.1.4. Risque d'hépatotoxicité (251, 255)

Les ITK peuvent être associés à un risque d'élévation des enzymes hépatiques, (transaminases, bilirubine). Il faudra donc être vigilant en cas d'association avec toute plante ou huile essentielle hépatotoxique, dont voici quelques exemples :

- Plantes riches en (selon les références 254, 255, 257, 258) :
 - Alcaloïdes pyrrolizidiniques (bourrache, eupatoire perfoliée, grande consoude, grémil (risque théorique), sénéçon, tussilage),
 - Coumarines (cannelier de Chine, fève tonka, mélilot),
 - Autres plantes : actée à grappe noire, boldo, échinacée, germandrée petit-chêne (diterpènes lactoniques) gymnema, kava, mélilot, menthe pouliot (pulégone, menthofurane), palmier de Floride (propriétés anti-androgènes), pélargonium, prêle, thé (catéchines), valériane...
- Huiles essentielles (selon les références 253, 256) :
 - Huiles essentielles phénolées : ajowan (thymol, carvacrol) giroflie (eugénol), origan compact (carvacrol, thymol), sarriette des montagnes (carvacrol, thymol, eugénol), serpolet (carvacrol, thymol), thym de plusieurs chémotypes (CT) : thymol, linalol, bornéol (thymol, carvacrol), ...
 - Huiles essentielles à cétone : menthe pouliot (pulégone),
 - Autres : huile essentielle d'estragon, contenant de l'estragole (hépatocarcinogène en grande quantité), huile essentielle de cannelier de Chine, riche en coumarines.

Dans certaines circonstances et si le patient tient à consommer des plantes ou huiles essentielles hépatotoxiques, il sera possible de lui conseiller d'associer cette prise à des hépatoprotecteurs (254, 256), comme le desmodium (saponosides triterpénoides) (254) ou encore les huiles essentielles de citron ou romarin CT verbenone (256).

4.1.5. Risque d'allongement de l'intervalle QT

Comme vu précédemment, les ITK peuvent allonger l'intervalle QT et, lorsqu'ils sont associés à d'autres substances possédant cette même propriété, conduire à un risque de torsades de pointes. Quelques plantes ont été décrites comme pouvant allonger l'intervalle QT, avec, entre autres, l'association boldo/fucus/pissenlit, le ginseng asiatique, l'orange amère ou encore la passiflore (251, 255).

Les plantes pouvant induire des hypokaliémies augmenteront également ce risque (boldo, bourdaine, cascara, prêle, réglisse, ricin, séné) (255, 259).

4.1.6. Risque d'hypertension artérielle

Certains ITK peuvent conduire à une hypertension artérielle, d'où l'intérêt de limiter l'association de plantes possédant cette même propriété : fucus (forte teneur en sodium), ginseng, guarana, kola, maté et thé riches en caféine, petit houx (propriétés vasoconstrictrices), réglisse (propriétés minéralocorticoïdes), yohimbe, huiles essentielles de romarin CT camphre ou cinéole, huile essentielle de sauge officinale... (254, 255, 256).

4.1.7. Interactions pharmacocinétiques

Absorption

Certains médicaments et certaines plantes altèrent le processus d'absorption des substances prises concomitamment et il faudra donc veiller à les prendre distance des ITK, au moins deux heures avant ou après. Parmi eux, peuvent être cités (selon les références 225, 254, 255):

- certains laxatifs (macrogol, ispaghul) ou antiacides (alginate de sodium / bicarbonate de sodium),
- charbon végétal ou minéral,
- argiles, naturelles ou médicamenteuses (diosmectite),
- certaines plantes (boldo, petit houx, plantain, ...).

Cependant, tant que cette précaution d'emploi est suivie, ils peuvent être utilisés chez un patient traité pour LMC et seront donc d'une grande utilité pour soulager certains symptômes gastro-intestinaux, tels que la constipation, les dyspepsies ou reflux gastro-œsophagiens, qu'ils soient un effet secondaire des ITK ou non.

Par mesure de précaution et si cela est possible, il peut être conseillé de prendre tout autre médicament, toute plante ou tout complément alimentaire à distance d'au moins deux heures de l'ITK.

Métabolisation

Les ITK sont métabolisés au niveau hépatique, notamment par le cytochrome P450 3A4. De ce fait, et comme nous l'avons vu précédemment dans la partie traitant des interactions médicamenteuses, toute inhibition ou induction de ce cytochrome pourra entraîner des conséquences néfastes sur l'efficacité ou la tolérance des ITK.

Le pamplemousse et le millepertuis sont particulièrement connus pour impacter la fonction cytochromique, par des propriétés respectivement inhibitrices et inductrices enzymatiques, mais d'autres plantes peuvent également être citées.

Ainsi, quelques-unes des principales plantes inhibitrices ou inductrices du cytochrome P450 sont recensées ci-dessous, dans le tableau XXII (liste évidemment non exhaustive) (255, 260) :

Tableau XXII : Principales plantes inhibitrices ou inductrices du cytochrome P450 (d'après 255, 260)

Inhibiteur	Inducteur
Ail (2C9, 2C19, 3A4*, 3A5*) Aloe vera (jus / gel interne) (2D6, 3A4) Baie de Goji (2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 3A5) Cannelier de Chine (1A2, 2C9, 3A4) Chardon-marie (2C8, 2C9, 3A4, 3A5) Curcuma (1A2, 2C9, 2D6, 3A4, 3A5) Fumeterre (3A4) Gingembre (3A4, 2C9) Ginseng (1A2) Grande Camomille (1A2, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4) Harpagophytum (2C9*, 2C19*, 3A4*, P-gp) Houblon (1A2, 2C8, 2C9, 2C19) Olivier* (1A2, 2C9, 2D6, 3A4) Orthosiphon (2C19, 2D6, 3A4) Pamplemousse (3A4, P-gp) Passiflore (3A4*) Pissenlit (1A2) Prêle (1A2, 2D6, 2C8, 2C19, 3A4) Régλισse (2D6*, 3A5) Romarin (P-gp) Sauge* (2C9, 2C19) Trèfle rouge (1A2, 2C8*, 2C9, 2C19, 2D6*, 3A4, P-gp) Vigne (2C9, 2D6, 3A4) ...	Eleuthérocoque (3A4) Ginseng (3A4) Menthe verte (3A4) Millepertuis (1A2*, 2C9*, 2C19*, 3A4, 3A5, P-gp) Sauge* (1A2, 3A4, 2D6) Vigne (1A2) Régლისse (3A4*, 2C9*) ...

Les astérisques () signifient des données peu certaines ou contradictoires.*

Les ITK sont essentiellement métabolisés par le cytochrome P450 3A4, mais l'imatinib est substrat de davantage de sous-types (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) (225, 261) et peut donc être concerné par d'autres interactions, bien que le 3A4 demeure le principal sous-type impliqué. Certains ITK sont également substrats de la P-gp.

4.8. Exemples de conseils

Une fois que ces précautions d'emploi sont prises en compte et adaptées au patient (ainsi qu'à ses comorbidités), il est possible de proposer certains conseils, dont voici succinctement quelques exemples (liste bien évidemment non exhaustive) :

Nausées / vomissements (256, 262) :

- 1 à 2 gouttes d'huile essentielle de citron sur un support adapté (comprimé neutre, sucre), à laisser fondre sous la langue,
- 1 à 2 gouttes d'huile essentielle de menthe poivrée sur un mouchoir ou autre support semblable, à respirer en cas de besoin,
- Homéopathie : *Ipeca* 7 CH, 3 granules, 3 fois par jour, à distance des repas.

Stress / insomnie (254, 256, 262)

- Quelques gouttes d'huile essentielle de bergamote, clémentine de Corse, combawa, lavandin super, mandarine, maniguette, ravintsara ou petit grain bigarade sur la face interne des poignets, si besoin diluées dans une huile végétale, à respirer en cas d'anxiété ou avant de dormir (certaines huiles étant photosensibilisantes, privilégier une application le soir ou à distance de toute exposition solaire),
- Quelques gouttes d'huile essentielle de lavande vraie sur la taie d'oreiller,
- Homéopathie : *Gelsemium* 9 CH ou *Ignatia amara* 9 CH, 3 granules 3 fois par jour, à distance des repas,
- Supplémentation en magnésium marin,
- Compléments alimentaires à base de mélatonine en cas de difficultés d'endormissement (vérifier que la composition, notamment en cas d'association avec des plantes, est adaptée au patient),
- Phytothérapie : certaines plantes peuvent être consommées en infusion dans ces indications, telles que la mélisse ou le tilleul.

Saignements légers (256):

- 1 à 2 gouttes de géranium rosat et ciste ladanifère sur une compresse, à appliquer contre la plaie ou 1 goutte de ciste ladanifère pure sur la plaie,
- Mèches hémostatiques en cas d'épistaxis.

Céphalées (256, 262) :

- 1 à 2 gouttes d'huile essentielle de menthe poivrée ou de lavande vraie, à appliquer sur les tempes, le front et la nuque, en veillant à rester loin des yeux
- Homéopathie : *Belladonna* 9 CH, *Nux vomica* 7 CH

Pour conclure cette partie, voici un document récapitulatif sur la LMC et sa prise en charge à l'officine, pouvant être utile au comptoir afin de s'en rappeler les points essentiels.

LA LMC



- Leucémie Myéloïde Chronique,
- Syndrome myéloprolifératif prédominant sur la lignée granuleuse,
- Translocation chromosomique (9; 22) (Chromosome Philadelphie),
- 1 / 100 000 habitants,
- Ratio H / F = 1,4,
- Touche surtout les adultes,
- Deux phases : chronique et blastique,
- Leucémie de plutôt bon pronostic.

LES ITK



Inhibiteurs de Tyrosine Kinase ciblant la protéine fusion BCR::ABL1 :

- Imatinib (Glivec®)
- Dasatinib (Sprycel®)
- Nilotinib (Tasigna®)
- Bosutinib (Bosulif®)
- Ponatinib (Iclusig®)
- Asciminib (Scemblix®)

Remarque : Prescription réservée à certains spécialistes, avec nécessité d'une PIH datant de moins de 6 mois.

Posologies habituelles et mode d'administration des ITK chez l'adulte

Imatinib	400-800 mg/j, en une à deux prises, au moment des repas Comprimés pouvant être désagregés dans de l'eau ou du jus de pomme
Dasatinib	100-180 mg/j, en une prise, pendant ou en dehors des repas Comprimés à avaler entiers et intacts Existe sous forme de poudre pour suspension buvable (posologies à adapter)
Nilotinib	300 à 400 mg, deux fois par jour, à distance des repas Gélules pouvant être ouvertes dans une cuillère à café de compote de pommes
Bosutinib	300-600 mg/j, en une prise, au moment des repas, de préférence le matin Comprimés à avaler entiers et intacts
Ponatinib	45 mg/j, en une prise, pendant ou en dehors des repas Comprimés à avaler entiers et intacts
Asciminib	40 mg/j, deux fois par jour, à distance des repas Comprimés à avaler entiers et intacts

Effets indésirables les plus courants

- Thrombopénies, neutropénies, anémies,
- Troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées),
- Augmentation du risque infectieux,
- Evénements pulmonaires ou cardiovasculaires,
- Dermatites, éruptions cutanées.



Interactions médicamenteuses

Médicaments concernés :

- **Inducteurs et inhibiteurs du CYP 450 3A4,**
- Médicaments **modifiant le pH gastrique,**
- Médicaments augmentant le **risque de saignement,**
- Médicaments **allongeant l'intervalle QT,**
- ...

À L'OFFICINE



- LMC : **ALD 30** (exonération du ticket modérateur)
- **Entretiens pharmaceutiques** (anticancéreux par voie orale)
- **Conseils** de prise et règles hygiéno-diététiques :

Conseils généraux :

- Prendre l'ITK à heure fixe,
- Pratiquer une activité physique régulière et adaptée,
- Veiller à une alimentation équilibrée ainsi qu'à une bonne hydratation.



En vue des potentiels effets indésirables:

- Se protéger du soleil
- Application de glace ou d'arnica en cas de coup, compression de toute plaie
- Calendrier vaccinal à jour, lavage des mains fréquent
- Bonne hygiène de sommeil, éviter tout contexte céphalogène
- Brosse à cheveux souple, shampoing doux



Précautions d'emploi quant aux produits de comptoir :

- **augmentant le risque de saignements** (aspirine, AINS et produits riches en salicylés (dont HE de gaulthérie,...))
- majorant le risque d'autres effets indésirables (**plantes hépatotoxiques** ou pouvant induire **hypokaliémie, hypertension artérielle...**)
- perturbant l'**absorption des ITK** (antiacides, argiles, charbons, ... à prendre à distance des ITK)
- impactant la **fonction cytochromique** (jus de pamplemousse ou plantes, tel le millepertuis).

Amina LAHLOU, 2025,
sous la direction du Dr Amélie FOUCAULT.

Thèse d'exercice : Leucémie Myéloïde Chronique, du diagnostic aux nouvelles thérapeutiques - intérêt du pharmacien dans la prise en charge à l'officine

Sources : Se référer à la bibliographie de fin de thèse

Leucémie Myéloïde Chronique à l'officine

Prise en charge et dispensation des ITK



Conclusion

Aujourd'hui, les patients atteints de LMC ne sont plus condamnés à décéder de cette pathologie, grâce à l'arsenal thérapeutique qui existe (ITK de diverses générations), mais sont en revanche contraints de prendre ces traitements de manière chronique, sur des années, voire à vie.

Le circuit de soin de la LMC est donc différent de celui de la pathologie cancéreuse classique, où le patient est directement soigné à l'hôpital, par la réalisation de cures de chimiothérapie et/ou de radiothérapie. Bien évidemment, une prise de traitement en ambulatoire permet au patient un plus grand confort : en premier lieu, il n'est pas obligé de se déplacer et prend son traitement directement à son domicile. Ensuite, la voie d'administration orale est peu contraignante et s'inscrit bien plus facilement dans le quotidien du patient. Enfin, les thérapies ciblées sont souvent mieux tolérées et garantissent une meilleure qualité de vie qu'une chimiothérapie conventionnelle.

Cependant, au-delà de tous ces avantages, certains patients peuvent se sentir délaissés, voire abandonnés, livrés à eux-mêmes face au traitement de leur cancer ; en effet, ils ne disposent pas du même accompagnement qu'un patient sous chimiothérapie et/ou radiothérapie, régulièrement pris en charge par un ensemble de médecins et d'infirmiers, présents pour réaliser les soins nécessaires, l'écouter, l'interroger et recueillir ses ressentis.

Un patient sous traitement anticancéreux par voie orale devrait cependant pouvoir bénéficier de la même qualité de présence et d'écoute ; médecins généralistes et pharmaciens d'officine jouent donc un rôle prépondérant dans le suivi de ces patients.

Le pharmacien, notamment, voit très régulièrement le patient puisque celui-ci doit se rendre mensuellement à l'officine afin de renouveler son ordonnance, les ITK n'étant délivrables qu'au mois. C'est donc l'occasion de partager ses ressentis, ses difficultés, ses questionnements, ses inquiétudes et ses doutes. Le pharmacien est également disponible au quotidien, sans nécessité de prise de rendez-vous et pourra répondre à toute demande du patient, ou l'orienter si besoin vers une consultation médicale.

Les entretiens pharmaceutiques permettent également d'optimiser l'efficacité du traitement en développant les connaissances du patient (règles de prise, gestion des effets indésirables, ...) et en améliorant son observance, tout en lui consacrant un temps d'écoute et d'échange.

Ainsi, le pharmacien d'officine peut être d'un grand soutien pour un patient atteint de LMC et même devenir son premier interlocuteur dans le système de soin : ses connaissances et sa capacité de réponse aux questions seront indispensables, tout comme sa disponibilité, son empathie et son écoute.

Bibliographie

- (1) Elaine Marieb, Katja Hoehn. Anatomie et physiologie humaines. 11^e éd. ERPI; 2019. 1370 p.
- (2) Boulet B, Caramella C, Couanet D, Balleyguier C, Bidault F, Dromain C. Approche didactique de la moelle osseuse en IRM. *Journal de Radiologie*. 2010;91(9):935-949.
- (3) Ellis RE. The distribution of active bone marrow in the adult. *Phys Med Biol*. 1961;5:255-258.
- (4) Prockop DJ. Marrow Stromal Cells as Stem Cells for Nonhematopoietic Tissues. *Science*. 1997;276(5309):71-74.
- (5) Saleh M, Shamsasanjan K, Movassaghpourakbari A, Akbarzadehlaleh P, Molaeipour Z. The Impact of Mesenchymal Stem Cells on Differentiation of Hematopoietic Stem Cells. *Adv Pharm Bull*. 2015;5(3):299-304.
- (6) Rodak BF, Carr JH. *Clinical Hematology Atlas - E-Book: Clinical Hematology Atlas - E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2012. 269 p.
- (7) Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 11 déc 2024]. Lecture critique de l'hémogramme : valeurs seuils à reconnaître comme probablement pathologiques et principales variations non pathologiques. 1997. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_271914/fr/lecture-critique-de-l-hemogramme-valeurs-seuils-a-reconnaitre-comme-probablement-pathologiques-et-principales-variations-non-pathologiques
- (8) Fiedler K, Brunner C, Lawrie CH. Mechanisms Controlling Hematopoiesis. In: *Hematology - Science and Practice* [Internet]. IntechOpen; 2012 [cité 1 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/chapters/31155>
- (9) Cowland JB, Borregaard N. Granulopoiesis and granules of human neutrophils. *Immunological Reviews*. 2016;273(1):11-28.
- (10) Mayer IM, Hoelbl-Kovacik A, Sexl V, Doma E. Isolation, Maintenance and Expansion of Adult Hematopoietic Stem/Progenitor Cells and Leukemic Stem Cells. *Cancers (Basel)*. 2022;14(7):1723.
- (11) Doulatov S, Notta F, Laurenti E, Dick JE. Hematopoiesis: A Human Perspective. *Cell Stem Cell*. 2012;10(2):120-136.
- (12) Kondo M, Wagers AJ, Manz MG, Prohaska SS, Scherer DC, Beilhack GF, et al. Biology of Hematopoietic Stem Cells and Progenitors: Implications for Clinical Application. *Annual Review of Immunology*. 2003;21(1):759-806.
- (13) Akashi K, Traver D, Miyamoto T, Weissman IL. A clonogenic common myeloid progenitor that gives rise to all myeloid lineages. *Nature*. 2000;404(6774):193-197.

- (14) Nerlov C, Graf T. PU.1 induces myeloid lineage commitment in multipotent hematopoietic progenitors. *Genes Dev.* 1998;12(15):2403-2412.
- (15) Borregaard N. Neutrophils, from Marrow to Microbes. *Immunity.* 2010;33(5):657-670.
- (16) Zhang P, Iwasaki-Arai J, Iwasaki H, Fenyus ML, Dayaram T, Owens BM, et al. Enhancement of hematopoietic stem cell repopulating capacity and self-renewal in the absence of the transcription factor C/EBP alpha. *Immunity.* 2004;21(6):853-863.
- (17) Wengner AM, Pitchford SC, Furze RC, Rankin SM. The coordinated action of G-CSF and ELR + CXC chemokines in neutrophil mobilization during acute inflammation. *Blood.* 2008;111(1):42-49.
- (18) Eash KJ, Greenbaum AM, Gopalan PK, Link DC. CXCR2 and CXCR4 antagonistically regulate neutrophil trafficking from murine bone marrow. *J Clin Invest.* 2010;120(7):2423-2431.
- (19) Leguay T, Mahon FX. Leucémie myéloïde chronique. *EMC - Hématologie.* 2005;2(3):187-205.
- (20) Gonon-Demoulian R, Goldman JM, Nicolini FE. Historique de la leucémie myéloïde chronique : un paradigme de traitement du cancer**Cet article est entièrement dédié à la mémoire du Professeur John M. Goldman, décédé le 24 décembre 2013. This manuscript is entirely devoted to the memory of Sir Professor John M. Goldman, deceased on the 24th of December 2013. *Bulletin du Cancer.* 2014;101(1):56-67.
- (21) Donné A. Cours de microscopie complémentaire des études médicales: anatomie microscopique et physiologie des fluides de l'économie. J.-B. Baillière; 1844. 574 p.
- (22) Geary CG. The story of chronic myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology.* 2000;110(1):2-11.
- (23) Bennett JH. On Leucocythemia, or White Cell Blood. *Mon J Med Sci.* 1851;3(16).
- (24) John Hughes Bennett. Case of Hypertrophy of the Spleen and Liver, which Death Took Place from Suppuration of the Blood. Stark and Company. 1845.
- (25) Minciacchi VR, Kumar R, Krause DS. Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future. *Cells.* 2021;10(1):1-23
- (26) Chromosome Studies on Normal and Leukemic Human Leukocytes. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet].1960 [cité 29 nov 2023]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/jnci/article/25/1/85/983122/Chromosome-Studies-on-Normal-and-Leukemic-Human>
- (27) Rowley JD. A New Consistent Chromosomal Abnormality in Chronic Myelogenous Leukaemia identified by Quinacrine Fluorescence and Giemsa Staining. *Nature.* 1973;243(5405):290-293.

- (28) Abelson HT, Rabstein LS. Lymphosarcoma: virus-induced thymic-independent disease in mice. *Cancer Res.* 1970;30(8):2213-2222.
- (29) Heisterkamp N, Groffen J, Stephenson JR, Spurr NK, Goodfellow PN, Solomon E, et al. Chromosomal localization of human cellular homologues of two viral oncogenes. *Nature.* 1982;299(5885):747-749.
- (30) Groffen J, Stephenson J, Heisterkamp N, Deklein A, Bartram C, Grosveld G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell.* 1984;36(1):93-99.
- (31) Chomel JC, Sorel N, Mayeur-Rousse C, Turhan AG. Les syndromes myéloprolifératifs. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée.* 2009;24(2):1-16
- (32) Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ, Witte ON. Tyrosine Kinase Activity and Transformation Potency of bcr-abl Oncogene Products. *Science.* 1990;247(4946):1079-1082.
- (33) 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):824-830.
- (34) SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Hémopathies malignes : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. 2019. [cité 22 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-hemopathies-malignes-etude-a-pa>
- (35) Sorel N, Cayssials É, Brizard F, Chomel JC. Treatment and molecular monitoring update in chronic myeloid leukemia management. *Annales de biologie clinique.* 2017;75(2):129-145.
- (36) Gratwohl et A, Favre G. La leucémie myéloïde chronique. *Rev Med Suisse.* 2005;024:1631-1635.
- (37) Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020;34(4):966-984.
- (38) SPF. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Leucémie myéloïde chronique [Internet]. 2021. [cité 22 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-leucemie-myeloide-chronique>

- (39) ESMO. Chronic Myeloid Leukaemia: A Guide for Patients [Internet]. 2013 [cité 28 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/for-patients/patient-guides/chronic-myeloid-leukaemia>
- (40) Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TML. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2016 [cité 22 nov 2023]; Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2015.66.2866?role=tab>
- (41) Olney HJ. Leucémie myéloïde chronique. In: Morère JF, Mornex F, Soulières D, éditeurs. *Thérapeutique du cancer* [Internet]. Paris: Springer; 2011 [cité 22 nov 2023]. p. 745-756. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0021-9_43
- (42) Mendizabal AM, Garcia-Gonzalez P, Levine PH. Regional variations in age at diagnosis and overall survival among patients with chronic myeloid leukemia from low and middle income countries. *Cancer Epidemiology*. 2013;37(3):247-254.
- (43) Chen Y, Wang H, Kantarjian H, Cortes J. Trends in chronic myeloid leukemia survival in the United States from 1975–2009. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(7):1411-1417.
- (44) Ailawadhi S, Yang D, Cozen W, Chanan-Khan A. Ethnic Disparities and Their Association With Outcomes In Chronic Myeloid Leukemia. *Blood*. 2013;122(21):2917-2917.
- (45) Paul S. Henshaw, James W. Hawkins, Henry L. Meyer, Jean Woodruff, James F. Marshall PS. Incidence of Leukemia in Physicians. *Journal of the National Cancer Institute*. 1944;4(4):339-346.
- (46) Heyssel R, Brill AB, Woodbury LA, Nishimura ET, Ghose T, Hoshino T, et al. Leukemia in Hiroshima Atomic Bomb Survivors. *Blood*. 1960;15(3):313-331.
- (47) Folley JH, Borges W, Yamawaki T. Incidence of leukemia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *The American Journal of Medicine*. 1952;13(3):311-321.
- (48) Hsu WL, Preston DL, Soda M, Sugiyama H, Funamoto S, Kodama K, et al. The Incidence of Leukemia, Lymphoma and Multiple Myeloma among Atomic Bomb Survivors: 1950—2001. *Radiation Research*. 2013;179(3):361-382.
- (49) Ito T, Seyama T, Mizuno T, Hayashi T, Iwamoto KS, Dohi K, et al. Induction of BCR-ABL Fusion Genes by in vitro X-irradiation. *Jpn J Cancer Res*. 1993;84(2):105-109.
- (50) Deininger MW, Bose S, Gora-Tybor J, Yan XH, Goldman JM, Melo JV. Selective induction of leukemia-associated fusion genes by high-dose ionizing radiation. *Cancer Res*. 1998;58(3):421-425.
- (51) Gérard Sébahoun. *Hématologie clinique et biologique - deuxième édition*. Arnette. 2005. 578 p.

- (52) Vigliani EC. Leukemia Associated with Benzene Exposure. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1976;271(1):143-151.
- (53) Vlaanderen J, Lan Q, Kromhout H, Rothman N, Vermeulen R. Occupational benzene exposure and the risk of chronic myeloid leukemia: A meta-analysis of cohort studies incorporating study quality dimensions. *American Journal of Industrial Medicine*. 2012;55(9):779-785.
- (54) Lessen DS, Novoselac AV, Hellman G, Tapia A, Ratner LH, Najfeld V. Chronic myelogenous leukemia occurring in two brothers diagnosed 26 years apart. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 2005;160(1):73-75.
- (55) Björkholm M, Kristinsson S, Landgren O, Goldin L. No familial aggregation in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122:460-461.
- (56) Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao YT, et al. Tobacco and Cancer: Recent Epidemiological Evidence. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(2):99-106.
- (57) Musselman JRB, Blair CK, Cerhan JR, Nguyen P, Hirsch B, Ross JA. Risk of adult acute and chronic myeloid leukemia with cigarette smoking and cessation. *Cancer Epidemiology*. 2013;37(4):410-416.
- (58) Strom SS, Yamamura Y, Kantarijian HM, Cortes-Franco JE. Obesity, Weight Gain, and Risk of Chronic Myeloid Leukemia. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2009;18(5):1501-1506.
- (59) Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2023 [cité 12 déc 2023]. Expositions professionnelles au formaldéhyde : un lien avéré avec les leucémies myéloïdes. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/formaldehyde-lien-leucemies-myeloides>
- (60) Bjork J. Are occupational, hobby, or lifestyle exposures associated with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukaemia? *Occupational and Environmental Medicine*. 2001;58(11):722-727.
- (61) Huss A, Spoerri A, Egger M, Kromhout H, Vermeulen R. Occupational extremely low frequency magnetic fields (ELF-MF) exposure and hematolymphopoietic cancers – Swiss National Cohort analysis and updated meta-analysis. *Environmental Research*. 2018;164:467-474.
- (62) Hochhaus A, Reiter A, Skladny H, Melo JV, Sick C, Berger U, et al. A novel BCR-ABL fusion gene (e6a2) in a patient with Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 1996;88(6):2236-2240.

- (63) Information (US) NC for B. Chromosome Map. In: Genes and Disease [Internet] [Internet]. National Center for Biotechnology Information (US); 1998 [cité 22 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22266/>
- (64) Colicelli J. ABL Tyrosine Kinases: Evolution of Function, Regulation, and Specificity. *Sci Signal*. 2010;3(139):1-46.
- (65) Thijsen S, Schuurhuis G, van Oostveen J, Ossenkoppele G. Chronic myeloid leukemia from basics to bedside. *Leukemia*. 1999;13(11):1646-1674.
- (66) Wen ST, Jackson PK, Van Etten RA. The cytostatic function of c-Abl is controlled by multiple nuclear localization signals and requires the p53 and Rb tumor suppressor gene products. *EMBO J*. 1996;15(7):1583-1595.
- (67) Shtivelman E, Lifshitz B, Gale RP, Canaani E. Fused transcript of abl and bcr genes in chronic myelogenous leukaemia. *Nature*. 1985;315(6020):550-554.
- (68) Shtivelman E, Lifshitz B, Gale RP, Roe BA, Canaani E. Alternative splicing of RNAs transcribed from the human abl gene and from the bcr-abl fused gene. *Cell*. 1986;47(2):277-284.
- (69) Hantschel O, Nagar B, Guettler S, Kretzschmar J, Dorey K, Kuriyan J, et al. A Myristoyl/Phosphotyrosine Switch Regulates c-Abl. *Cell*. 2003;112(6):845-857.
- (70) Resh MD. Fatty acylation of proteins: new insights into membrane targeting of myristoylated and palmitoylated proteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 1999;1451(1):1-16.
- (71) Hantschel O. Structure, Regulation, Signaling, and Targeting of Abl Kinases in Cancer. *Genes Cancer*. 2012;3(5-6):436-446.
- (72) Gutiérrez DA, Chandía-Cristi A, Yáñez MJ, Zanlungo S, Álvarez AR. c-Abl kinase at the crossroads of healthy synaptic remodeling and synaptic dysfunction in neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*. 2022;18(2):237-243.
- (73) Wang JYJ. The Capable ABL: What Is Its Biological Function? *Mol Cell Biol*. 2014;34(7):1188-1197.
- (74) Pawson T. Protein modules and signalling networks. *Nature*. 1995;373(6515):573-580.
- (75) Feller SM, Ren R, Hanafusa H, Baltimore D. SH2 and SH3 domains as molecular adhesives: the interactions of Crk and Abl. *Trends in Biochemical Sciences*. 1994;19(11):453-458.
- (76) Laneuville P. Abl tyrosine protein kinase. *Seminars in Immunology*. 1995;7(4):255-266.
- (77) Reddy EP, Aggarwal AK. The Ins and Outs of Bcr-Abl Inhibition. *Genes Cancer*. 2012;3(5-6):447-454.
- (78) Antoku S, Saksela K, Rivera GM, Mayer BJ. Essential role of c-Abl PxxP motifs and its interactions with Crk and Nck adaptors in cell spreading. *J Cell Sci*. 2008;121(Pt 18):3071-3082.

- (79) Cilloni D, Saglio G. Molecular Pathways: BCR-ABL. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(4):930-937.
- (80) Panjarian S, Iacob RE, Chen S, Engen JR, Smithgall TE. Structure and Dynamic Regulation of Abl Kinases. *J Biol Chem*. 2013;288(8):5443-5450.
- (81) Hantschel O, Superti-Furga G. Mechanisms of Activation of Abl Family Kinases. In: *Madame Curie Bioscience Database [Internet] [Internet]*. Landes Bioscience; 2013 [cité 22 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6477/>
- (82) Structural Basis for the Autoinhibition of c-Abl Tyrosine Kinase. *Cell*. 2003;112(6):859-871.
- (83) Smith KM, Yacobi R, Van Etten RA. Autoinhibition of Bcr-Abl through Its SH3 Domain. *Mol Cell*. 2003;12(1):27-37.
- (84) Woodring PJ, Hunter T, Wang JYJ. Regulation of F-actin-dependent processes by the Abl family of tyrosine kinases. *Journal of Cell Science*. 2003;116(13):2613-2626.
- (85) Li B, Boast S, de los Santos K, Schieren I, Quiroz M, Teitelbaum SL, et al. Mice deficient in Abl are osteoporotic and have defects in osteoblast maturation. *Nat Genet*. 2000;24(3):304-308.
- (86) Tybulewicz VLJ, Crawford CE, Jackson PK, Bronson RT, Mulligan RC. Neonatal lethality and lymphopenia in mice with a homozygous disruption of the c-abl proto-oncogene. *Cell*. 1991;65(7):1153-1163.
- (87) Chen S, Wang R, Li QF, Tang DD. Abl knockout differentially affects p130 Crk-associated substrate, vinculin, and paxillin in blood vessels of mice. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2009;297(2):533-539.
- (88) Qiu Z, Cang Y, Goff SP. c-Abl tyrosine kinase regulates cardiac growth and development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(3):1136-1141.
- (89) Van Etten RA. Cycling, stressed-out and nervous: cellular functions of c-Abl. *Trends in Cell Biology*. 1999;9(5):179-186.
- (90) Welch PJ, Wang JYJ. A C-terminal protein-binding domain in the retinoblastoma protein regulates nuclear c-Abl tyrosine kinase in the cell cycle. *Cell*. 1993;75(4):779-790.
- (91) Wang JYJ, Minami Y, Zhu J. Abl and Cell Death. In: *Madame Curie Bioscience Database [Internet] [Internet]*. Landes Bioscience; 2013 [cité 16 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6147/>
- (92) Lewis JM, Baskaran R, Taagepera S, Schwartz MA, Wang JYJ. Integrin regulation of c-Abl tyrosine kinase activity and cytoplasmic–nuclear transport. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(26):15174-15179.
- (93) Heisterkamp N, Stam K, Groffen J, De Klein A, Grosveld G. Structural organization of the bcr gene and its role in the Ph' translocation. *Nature*. 1985;315(6022):758-761.

- (94) Heisterkamp N, Knoppel E, Groffen J. The first BCR gene intron contains breakpoints in Philadelphia chromosome positive leukemia. *Nucleic Acids Res.* 1988;16(21):10069-10081.
- (95) Chisoe SL, Bodenteich A, Wang YF, Wang YP, Burian D, Clifton SW, et al. Sequence and Analysis of the Human ABL Gene, the BCR Gene, and Regions Involved in the Philadelphia Chromosomal Translocation. *Genomics.* 1995;27(1):67-82.
- (96) Laurent E, Talpaz M, Kantarjian H, Kurzrock R. The BCR gene and Philadelphia chromosome-positive leukemogenesis. *Cancer Res.* 2001;61(6):2343-2355.
- (97) Maru Y, Witte ON. The BCR gene encodes a novel serine/threonine kinase activity within a single exon. *Cell.* 1991;67(3):459-468.
- (98) Pendergast AM, Muller AJ, Havlik MH, Maru Y, Witte ON. BCR sequences essential for transformation by the BCR-ABL oncogene bind to the ABL SH2 regulatory domain in a non-phosphotyrosine-dependent manner. *Cell.* 1991;66(1):161-171.
- (99) McWhirter JR, Galasso DL, Wang JY. A coiled-coil oligomerization domain of Bcr is essential for the transforming function of Bcr-Abl oncoproteins. *Mol Cell Biol.* 1993;13(12):7587-7595.
- (100) Daubon T. Mobilité cellulaire induite par les chimères Bcr- Abl : un nouveau modèle pour l'exploration des voies effectrices des petites protéines G de la famille Rho. 2008.
- (101) Maru Y, Kobayashi T, Tanaka K, Shibuya M. BCR Binds to the Xeroderma Pigmentosum Group B Protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 1999;260(2):309-312.
- (102) Quintás-Cardama A, Cortes J. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2009;113(8):1619-1630.
- (103) Hazlehurst LA, Bewry NN, Nair RR, Pinilla-Ibarz J. Signaling Networks Associated with BCR-ABL-Dependent Transformation. *Cancer Control.* 2009;16(2):100-107.
- (104) Liu Y, Jang H, Zhang M, Tsai CJ, Maloney R, Nussinov R. The structural basis of BCR-ABL recruitment of GRB2 in chronic myelogenous leukemia. *Biophysical Journal.* 2022;121(12):2251-2265.
- (105) Xiao Y, Sun Y, Lu Y, Du J, Tian X, Cai W, et al. Loss function of Bcr mutation causes gastrointestinal dysmotility and brain developmental defects. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(12):1-9
- (106) Oh D, Han S, Seo J, Lee JR, Choi J, Groffen J, et al. Regulation of Synaptic Rac1 Activity, Long-Term Potentiation Maintenance, and Learning and Memory by BCR and ABR Rac GTPase-Activating Proteins. *J Neurosci.* 2010;30(42):14134-14144.

- (107) Melo JV. The Diversity of BCR-ABL Fusion Proteins and Their Relationship to Leukemia Phenotype. *Blood*. 1996;88(7):2375-2384.
- (108) Morris CM, Heisterkamp N, Groffen J, Fitzgerald PH. Entire ABL Gene Is Joined With 5' - BCR in Some Patients With Philadelphia-Positive Leukemia. *Blood*. 1991;78(4):1078-1084.
- (109) Groffen J, Heisterkamp N. 1 The chimeric BCR-ABL gene. *Baillière's Clinical Haematology*. 1997;10(2):187-201.
- (110) Lukášová E, Kozubek S, Kozubek M, Kjeronská J, Rýznar L, Horáková J, et al. Localisation and distance between ABL and BCR genes in interphase nuclei of bone marrow cells of control donors and patients with chronic myeloid leukaemia. *Hum Genet*. 1997;100(5-6):525-535.
- (111) Iezza M, Cortesi S, Ottaviani E, Mancini M, Venturi C, Monaldi C, et al. Prognosis in Chronic Myeloid Leukemia: Baseline Factors, Dynamic Risk Assessment and Novel Insights. *Cells*. 2023;12(13):1-25.
- (112) Shah NP, Witte ON, Denny CT. Characterization of the BCR promoter in Philadelphia chromosome-positive and -negative cell lines. *Mol Cell Biol*. 1991;11(4):1854-1860.
- (113) Saglio G, Guerrasio A, Rosso C, Zaccaria A, Tassinari A, Serra A, et al. New type of Bcr/Abl junction in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 1990;76(9):1819-1824.
- (114) Pane F, Frigeri F, Sindona M, Luciano L, Ferrara F, Cimino R, et al. Neutrophilic-Chronic Myeloid Leukemia: A Distinct Disease With a Specific Molecular Marker (*BCR/ABL With C3/A2 Junction*). *Blood*. 1996;88(7):2410-2414.
- (115) Score J, Calasanz MJ, Ottman O, Pane F, Yeh RF, Sobrinho-Simões MA, et al. Analysis of genomic breakpoints in p190 and p210 BCR-ABL indicate distinct mechanisms of formation. *Leukemia*. 2010;24(10):1742-1750.
- (116) Melo JV, Gordon DE, Cross NCP, Goldman JM. The ABL-BCR Fusion Gene Is Expressed in Chronic Myeloid Leukemia. *Blood*. 1993;81(1):158-165.
- (117) Melo JV, Hochhaus A, Yan XH, Goldman JM. Lack of correlation between ABL-BCR expression and response to interferon- α in chronic myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology*. 1996;92(3):684-686.
- (118) Chereda B, Melo JV. Natural course and biology of CML. *Ann Hematol*. 2015;94(2):107-121.
- (119) Advani AS, Pendergast AM. Bcr-Abl variants: biological and clinical aspects. *Leukemia Research*. 2002;26(8):713-720.

- (120) Muller AJ, Young JC, Pendergast AM, Pondel M, Landau NR, Littman DR, et al. BCR first exon sequences specifically activate the BCR/ABL tyrosine kinase oncogene of Philadelphia chromosome-positive human leukemias. *Mol Cell Biol.* 1991;11(4):1785-1792.
- (121) McWhirter JR, Wang JY. An actin-binding function contributes to transformation by the Bcr-Abl oncoprotein of Philadelphia chromosome-positive human leukemias. *EMBO J.* 1993;12(4):1533-1546.
- (122) Oda T, Heaney C, Hagopian JR, Okuda K, Griffin JD, Druker BJ. Crkl is the major tyrosine-phosphorylated protein in neutrophils from patients with chronic myelogenous leukemia. *Journal of Biological Chemistry.* 1994;269(37):22925-22928.
- (123) Deininger MWN, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. 2000;96(10) :3343-3356.
- (124) Ivanova ES, Tatarskiy VV, Yastrebova MA, Khamidullina AI, Shunaev AV, Kalinina AA, et al. PF-114, a novel selective inhibitor of BCR-ABL tyrosine kinase, is a potent inducer of apoptosis in chronic myelogenous leukemia cells. *Int J Oncol.* 2019;55(1):289-297.
- (125) Pendergast AM, Quilliam LA, Cripe LD, Bassing CH, Dai Z, Li N, et al. BCR-ABL-induced oncogenesis is mediated by direct interaction with the SH2 domain of the GRB-2 adaptor protein. *Cell.* 1993;75(1):175-185.
- (126) Helgason GV, Karvela M, Holyoake TL. Kill one bird with two stones: potential efficacy of BCR-ABL and autophagy inhibition in CML. *Blood.* 2011;118(8):2035-2043.
- (127) Skorski T, Kanakaraj P, Nieborowska-Skorska M, Ratajczak MZ, Wen SC, Zon G, et al. Phosphatidylinositol-3 Kinase Activity Is Regulated by BCR/ABL and Is Required for the Growth of Philadelphia Chromosome-Positive Cells. *Blood.* 1995;86(2):726-736.
- (128) Jagani Z, Singh A, Khosravi-Far R. FoxO tumor suppressors and BCR-ABL-induced leukemia: A matter of evasion of apoptosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer.* 2008;1785(1):63-84.
- (129) 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*. *Journal of Biological Chemistry.* 2003;278(8):6411-6419.
- (130) Zhang X, Tang N, Hadden TJ, Rishi AK. Akt, FoxO and regulation of apoptosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research.* 2011;1813(11):1978-1986.
- (131) Mayo LD, Donner DB. A phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway promotes translocation of Mdm2 from the cytoplasm to the nucleus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(20):11598-11603.

- (132) Neshat MS, Raitano AB, Wang HG, Reed JC, Sawyers CL. The Survival Function of the Bcr-Abl Oncogene Is Mediated by Bad-Dependent and -Independent Pathways: Roles for Phosphatidylinositol 3-Kinase and Raf. *Mol Cell Biol*. 2000;20(4):1179-1186.
- (133) Ilaria RL, Van Etten RA. P210 and P190BCR/ABL Induce the Tyrosine Phosphorylation and DNA Binding Activity of Multiple Specific STAT Family Members*. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271(49):31704-31710.
- (134) Klejman A, Schreiner SJ, Nieborowska-Skorska M, Slupianek A, Wilson M, Smithgall TE, et al. The Src family kinase Hck couples BCR/ABL to STAT5 activation in myeloid leukemia cells. *EMBO J*. 2002;21(21):5766-5774.
- (135) Gesbert F, Griffin JD. Bcr/Abl activates transcription of the *Bcl-X* gene through STAT5. *Blood*. 2000;96(6):2269-2276.
- (136) De Groot RP, Raaijmakers JAM, Lammers JWJ, Koenderman L. STAT5-Dependent Cyclin D1 and Bcl-xL Expression in Bcr-Abl-Transformed Cells. *Molecular Cell Biology Research Communications*. 2000;3(5):299-305.
- (137) Ismail SI, Naffa RG, Yousef AMF, Ghanim MT. Incidence of bcr-abl fusion transcripts in healthy individuals. *Molecular Medicine Reports*. 2014;9(4):1271-1276.
- (138) Song J, Mercer D, Hu X, Liu H, Li MM. Common Leukemia- and Lymphoma-Associated Genetic Aberrations in Healthy Individuals. *J Mol Diagn*. 2011;13(2):213-219.
- (139) Bose S, Deininger M, Gora-Tybor J, Goldman JM, Melo JV. The Presence of Typical and Atypical BCR-ABL Fusion Genes in Leukocytes of Normal Individuals: Biologic Significance and Implications for the Assessment of Minimal Residual Disease. *Blood*. 1998;92(9):3362-3367.
- (140) Kurzrock R, Kantarjian HM, Shtalrid M, Gutterman JU, Talpaz M. Philadelphia Chromosome-Negative Chronic Myelogenous Leukemia Without Breakpoint Cluster Region Rearrangement: A Chronic Myeloid Leukemia with a Distinct Clinical Course. *Blood*. 1990;75(2):445-452.
- (141) Dreazen O, Rassool F, Sparkes R.S., Klisak I, Goldman JohnM, Gale R. Do oncogenes determine clinical features in chronic myeloid leukaemia ? *The Lancet*. 1987;329(8547):1402-1405.
- (142) Der Plas DC van, Hermans ABC, Soekarman D, Smit EME, de Klein A, Smadja N, et al. Cytogenetic and Molecular Analysis in Philadelphia Negative CML. *Blood*. 1989;73(4):1038-1044.

- (143) McKenzie CV, Colonne CK, Yeo JH, Fraser ST. Splenomegaly: Pathophysiological bases and therapeutic options. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2018;94:40-43.
- (144) Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *The Lancet*. 2015;385(9976):1447-1459.
- (145) Pattern of basic hematological parameters in acute and chronic leukemias | *Journal of Medical Sciences*. 2019 [cité 19 avr 2024]; Disponible sur: <https://jmedsci.com/index.php/Jmedsci/article/view/677>
- (146) Gaspar BL, Sharma P, Varma N, Sukhachev D, Bihana I, Naseem S, et al. Unique characteristics of leukocyte volume, conductivity and scatter in chronic myeloid leukemia. *Biomedical Journal*. 2019;42(2):93-98.
- (147) Cortes J, Pavlovsky C, Sauße S. Chronic myeloid leukaemia. *The Lancet*. 2021;398(10314):1914-1926.
- (148) Guide de bonnes pratiques des ponctions médullaires. *Pratiques professionnelles | Société Française d'Hématologie* [Internet] [cité 23 déc 2023]. Disponible sur: <https://sfh.hematologie.net/professionnel/pratiques-professionnelles>
- (149) McCann S, Foà R, Smith O, Conneally E. *Haematological - Clinical Cases Uncovered*. Wiley-Blackwell. 2009.
- (150) Dewald GW, Schad CR, Christensen ER, Tiede AL, Zinsmeister AR, Spurbeck JL, et al. The application of fluorescent in situ hybridization to detect *Mbcr/abl* fusion in variant Ph chromosomes in CML and ALL. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 1993;71(1):7-14.
- (151) Rochat MC, Vollenweider P, Waeber G. Hypervitaminémie B 12 : implications cliniques et prise en charge. *Rev Med Suisse*. 2012;360(38):2072-2077.
- (152) Jallades L, Dupuis O, Magaud JP. Hémogramme et grossesse. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2010;2010(421):33-42.
- (153) Hafraoui K, De Prijck B, Beguin Y. Leucémie myélomonocytaire chronique : diagnostic et thérapeutique. *Revue Médicale Suisse*. 2013;9(395):1512-1517.
- (154) Pfirrmann M, Clark RE, Prejzner W, Lauseker M, Baccarani M, Saussele S, et al. The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(8):2138-2149.
- (155) Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic Discrimination in “Good-Risk” Chronic Granulocytic Leukemia. *Blood*. 1984;63(4):789-799.
- (156) Sokal JE, Baccarani M, Tura S, Fiacchini M, Cervantes F, Rozman C, et al. Prognostic Discrimination Among Younger Patients With Chronic Granulocytic Leukemia: Relevance to Bone Marrow Transplantation. *Blood*. 1985;66(6):1352-1357.

- (157) Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, 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. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(11):850-858.
- (158) 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.* 2011;118(3):686-692.
- (159) Pfirrmann M, Baccarani M, Saussele S, Guilhot J, Cervantes F, Ossenkoppele G, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2016;30(1):48-56.
- (160) Ghalesardi OK, Khosravi A, Azizi E, Ahmadi SE, Hajifathali A, Bonakchi H, et al. The prognostic importance of BCR-ABL transcripts in Chronic Myeloid Leukemia: A systematic review and meta-analysis. *Leukemia Research.* 2021;101:1-9.
- (161) Jain P, Kantarjian H, Patel KP, Gonzalez GN, Luthra R, Shamanna RK, et al. Impact of BCR-ABL transcript type on outcome in patients with chronic-phase CML treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood.* 2016;127(10):1269-1275.
- (162) Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, Müller MC, Hanfstein B, Haferlach C, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood.* 2011;118(26):6760-6768.
- (163) Mitelman F, Levan G, Nilsson PG, Brandt L. Non-random karyotypic evolution in chronic myeloid leukemia. *International Journal of Cancer.* 1976;18(1):24-30.
- (164) Asnafi AA, Deris Zayeri Z, Shahrabi S, Zibara K, Vosughi T. Chronic myeloid leukemia with complex karyotypes: Prognosis and therapeutic approaches. *Journal of Cellular Physiology.* 2019;234(5):5798-5806.
- (165) Wang W, Cortes JE, Tang G, Khoury JD, Wang S, Bueso-Ramos CE, et al. Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood.* 2016;127(22):2742-2750.
- (166) Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1703-1719.
- (167) 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.* 2013;122(6):872-884.

- (168) Perrotti D, Jamieson C, Goldman J, Skorski T. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation. *J Clin Invest*. 2010;120(7):2254-2264.
- (169) Calabretta B, Perrotti D. The biology of CML blast crisis. *Blood*. 2004;103(11):4010-4022.
- (170) Deutsch E, Dugray A, AbdulKarim B, Marangoni E, Maggiorella L, Vaganay S, et al. BCR-ABL down-regulates the DNA repair protein DNA-PKcs. *Blood*. 2001;97(7):2084-2090.
- (171) Deutsch E, Jarrousse S, Buet D, Dugray A, Bonnet ML, Vozenin-Brotons MC, et al. Down-regulation of BRCA1 in BCR-ABL-expressing hematopoietic cells. *Blood*. 2003;101(11):4583-4588.
- (172) Adnan-Awad S, Dufva O, Ianevski A, Ghimire B, Koski J, Maliniemi P, et al. RUNX1 mutations in blast-phase chronic myeloid leukemia associate with distinct phenotypes, transcriptional profiles, and drug responses. *Leukemia*. 2021;35(4):1087-1099.
- (173) Lanza F, Bi S. Role of p53 in leukemogenesis of chronic myeloid leukemia. *STEM CELLS*. 1995;13(4):445-452.
- (174) Mullighan CG, Williams RT, Downing JR, Sherr CJ. Failure of CDKN2A/B (INK4A/B-ARF)-mediated tumor suppression and resistance to targeted therapy in acute lymphoblastic leukemia induced by BCR-ABL. *Genes Dev*. 2008;22(11):1411-1415.
- (175) Perrotti D, Cesi V, Trotta R, Guerzoni C, Santilli G, Campbell K, et al. BCR-ABL suppresses C/EBP α expression through inhibitory action of hnRNP E2. *Nat Genet*. 2002;30(1):48-58.
- (176) Gotesman M, Raheel S, Panosyan EH. Chronic Myeloid Leukemia in Children and Adolescents. *Advances in Pediatrics*. 2023;70(1):145-155.
- (177) US Department of Health and Human Services; National Cancer Institute. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995 [Internet]. 1999 [cité 4 juin 2024]. Disponible sur: http://www.crossref.org/deleted_DOI.html
- (178) Hijiya N, Schultz KR, Metzler M, Millot F, Suttorp M. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood*. 2016;127(4):392-399.
- (179) L'arsenic, poison et remède - p9 - N°418-419 - L'Actualité Chimique, le journal de la SCF [Internet]. [cité 12 juin 2024]. Disponible sur: <https://new.societechimiquedefrance.fr/numero/larsenic-poison-et-remede-p9-n418-419/>
- (180) Notes on a Case of Leucocythaemia - The Arthur Conan Doyle Encyclopedia [Internet]. [cité 12 juin 2024]. Disponible sur: https://www.arthur-conan-doyle.com/index.php/Notes_on_a_Case_of_Leucocythaemia
- (181) Forkner C, Scott TF. Arsenic as a therapeutic agent in chronic myelogenous leukemia : preliminary report. *JAMA*. 1931;97:3-5.

- (182) Galton DAG. Myleran in chronic myeloid leukaemia results of treatment. The Lancet. 1953;261(6753):208-13.
- (183) Krumbhaar EB. Role of the blood and the bone marrow in certain forms of gas poisoning : I. peripheral blood changes and their significance. 1919 [cité 15 juin 2024]; Disponible sur: <https://zenodo.org/records/1423423>
- (184) Krumbhaar EB, Krumbhaar HD. The Blood and Bone Marrow in Yellow Cross Gas (Mustard Gas) Poisoning. J Med Res. 1919;40(3):497-508.3.
- (185) Wilkinson JF., Fletcher F. Effect of β -chlorethylamine hydrochlorides in leukaemia, Hodgkins's disease, and polycythaemia vera : report on eighteen cases. The Lancet. 1947;250(6476):540-545.
- (186) Pourquier P. Agents alkylants. Bulletin du Cancer. 2011;98(11):1237-1251.
- (187) Puyo S, Montaudon D, Pourquier P. From old alkylating agents to new minor groove binders. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2014;89(1):43-61.
- (188) Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, Goodman MJ, Gilman A, McLennan MT. Nitrogen mustard therapy: Use of Methyl-Bis(Beta-Chloroethyl)amine Hydrochloride and Tris(Beta-Chloroethyl)amine Hydrochloride for Hodgkin's Disease, Lymphosarcoma, Leukemia and Certain Allied and Miscellaneous Disorders. Journal of the American Medical Association. 1946;132(3):126-132.
- (189) Haddow A, Timmis GM. Myleran in chronic myeloid leukaemia chemical constitution and biological action. The Lancet. 1953;261(6753):207-208.
- (190) Galton D a. G, Till M, Wiltshaw E. Busulfan (1,4-Dimethanesulfonyloxybutane, Myleran): Summary of Clinical, Results. Annals of the New York Academy of Sciences. 1958;68(3):967-973.
- (191) Chronic granulocytic leukaemia: comparison of radiotherapy and busulphan therapy. Report of the Medical Research Council's working party for therapeutic trials in leukaemia. Br Med J. 1968;1(5586):201-208.
- (192) Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb H, Pralle H, Hossfeld D, et al. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. Blood. 1993;82(2):398-407.
- (193) Talpaz M, McCredie KB, Mavligit GM, Gutterman JU. Leukocyte Interferon-Induced Myeloid Cytoreduction in Chronic Myelogenous Leukemia. Blood. 1983;62(3):689-692.
- (194) Guilhot F, Chastang C, Michallet M, Guerci A, Harousseau JL, Maloisel F, et al. Interferon Alfa-2b Combined with Cytarabine versus Interferon Alone in Chronic Myelogenous Leukemia. N Engl J Med. 1997;337(4):223-229.

- (195) Buchdunger E, Zimmermann J, Mett H, Meyer T, Müller M, Druker BJ, et al. Inhibition of the Abl protein-tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylaminopyrimidine derivative. *Cancer Res.* 1996;56(1):100-104.
- (196) Geissler JF, Roesel JL, Meyer T, Trinks UP, Traxler P, Lydon NB. Benzopyranones and Benzothiopyranones: A Class of Tyrosine Protein Kinase Inhibitors with Selectivity for the v-abl Kinase. *Cancer Research.* 1992;52(16):4492-4498.
- (197) Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2005;105(7):2640-2653.
- (198) Anafi M, Gazit A, Zehavi A, Ben-Neriah Y, Levitzki A. Tyrphostin-Induced Inhibition of p210bcr-abl Tyrosine Kinase Activity Induces K562 to Differentiate. *Blood.* 1993;82(12):3524-3529.
- (199) Anafi M, Gazit A, Gilon C, Ben-Neriah Y, Levitzki A. Selective interactions of transforming and normal abl proteins with ATP, tyrosine-copolymer substrates, and tyrphostins. *Journal of Biological Chemistry.* 1992;267(7):4518-4523.
- (200) Zimmermann J, Buchdunger E, Mett H, Meyer T, Lydon NB, Traxler P. Phenylamino-pyrimidine (PAP) — derivatives: a new class of potent and highly selective PDGF-receptor autophosphorylation inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 1996;6(11):1221-1226.
- (201) Buchdunger E, Zimmermann J, Mett H, Meyer T, Müller M, Regenass U, et al. Selective inhibition of the platelet-derived growth factor signal transduction pathway by a protein-tyrosine kinase inhibitor of the 2-phenylaminopyrimidine class. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(7):2558-2562.

Nb : article rétracté en 1998 concernant les données in vivo. Les données in vitro restent valables.

- (202) 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):561-566.
- (203) Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, 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(14):1031-1037.
- (204) Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med.* 2001;344(14):1038-1042.

- (205) Center for drug evaluation and research, Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Approval Letter - Application number : NDA 21-335 - Gleevec [Internet]. 2001. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-335S003_Gleevec_Approv.pdf
- (206) Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al. Hematologic and Cytogenetic Responses to Imatinib Mesylate in Chronic Myelogenous Leukemia. *N Engl J Med*. 2002;346(9):645-652.
- (207) Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller CB, Ottmann OG, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study: Presented in part at the 43rd Annual Meeting of The American Society of Hematology, Orlando, FL, December 11, 2001. *Blood*. 2002;99(10):3530-3539.
- (208) 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.
- (209) Lambert GK, Duhme-Klair AK, Morgan T, Ramjee MK. The background, discovery and clinical development of BCR-ABL inhibitors. *Drug Discovery Today*. 2013;18(19):992-1000.
- (210) Capdeville R, Buchdunger E, Zimmermann J, Matter A. Glivec (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug. *Nat Rev Drug Discov*. 2002;1(7):493-502.
- (211) Rossari F, Minutolo F, Orciuolo E. Past, present, and future of Bcr-Abl inhibitors: from chemical development to clinical efficacy. *Journal of Hematology & Oncology*. 2018;11(1):84:1-14.
- (212) Laperrousaz B. Role of the microenvironment in maintenance and resistance of leukemic stem cells in Chronic Myelogenous Leukemia. BMP pathway and mechanical forces. 2015.
- (213) Nagar B, Bornmann WG, Pellicena P, Schindler T, Veach DR, Miller WT, et al. Crystal Structures of the Kinase Domain of c-Abl in Complex with the Small Molecule Inhibitors PD173955 and Imatinib (STI-571)1. *Cancer Research*. 2002;62(15):4236-4243.
- (214) Apperley JF. Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *The Lancet Oncology*. 2007;8(11):1018-1029.
- (215) Weisberg E, Manley PW, Cowan-Jacob SW, Hochhaus A, Griffin JD. Second generation inhibitors of BCR-ABL for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(5):345-356.
- (216) Center for drug evaluation and research, Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Sprycel - Pharmacology reviews. 2006.

- (217) European Medicines Agency. Tasigna - Summary of product characteristics. 2012.
- (218) O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, Eide CA, Rivera VM, Wang F, et al. AP24534, a Pan-BCR-ABL Inhibitor for Chronic Myeloid Leukemia, Potently Inhibits the T315I Mutant and Overcomes Mutation-Based Resistance. *Cancer Cell*. 2009;16(5):401-412.
- (219) Miller GD, Bruno BJ, Lim CS. Resistant mutations in CML and Ph+ALL – role of ponatinib. *Biologics*. 2014;8:243-254.
- (220) Réa D, Hughes TP. Development of asciminib, a novel allosteric inhibitor of BCR-ABL1. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2022;171:1-11.
- (221) Vener C, Banzi R, Ambrogi F, Ferrero A, Saglio G, Pravettoni G, et al. First-line imatinib vs second- and third-generation TKIs for chronic-phase CML: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2020;4(12):2723-2735.
- (222) Manley PW, Barys L, Cowan-Jacob SW. The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. *Leukemia Research*. 2020;98:1-11.
- (223) Nitulescu GM, Stancov G, Seremet OC, Nitulescu G, Mihai DP, Duta-Bratu CG, et al. The Importance of the Pyrazole Scaffold in the Design of Protein Kinases Inhibitors as Targeted Anticancer Therapies. *Molecules*. 2023;28(14) :5359 :1-32.
- (224) Alves R, Gonçalves AC, Rutella S, Almeida AM, De Las Rivas J, Trougakos IP, et al. Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia—From Molecular Mechanisms to Clinical Relevance. *Cancers*. 2021;13(19):4820:1-36.
- (225) Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 sept 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- (226) Delbaldo C. Pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamie (PD) de l'imatinib (Glivec®). *Thérapie*. 2007;62(2):87-90.
- (227) Institut National du Cancer. Prévention et gestion des effets indésirables : ITK [Internet]. [cité 10 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments/Prevention-suivi-et-gestion-des-effets-indesirables/>
- (228) Cortes J, Kantarjian H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. *Blood*. 2012;120(7):1390-1397.
- (229) Haznedaroğlu İC, Kuzu I, İlhan O. Who 2016 Definition of Chronic Myeloid Leukemia and Tyrosine Kinase Inhibitors. *Tjh*. 2019;32:42-49.
- (230) Senapati J, Sasaki K, Issa GC, Lipton JH, Radich JP, Jabbour E, et al. Management of chronic myeloid leukemia in 2023 – common ground and common sense. *Blood Cancer J*. 2023;13(1):1-12.

- (231) Shah NP, Bhatia R, Altman JK, Amaya M, Begna KH, Berman E, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2024;22(1):43-69.
- (232) Andorsky D, Kota V, Sweet K. Exploring treatment decision-making in chronic myeloid leukemia in chronic phase. Front Oncol [Internet]. 1 juill 2024 [cité 11 oct 2024];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2024.1369246/full>
- (233) Cortes J. How to manage CML patients with comorbidities. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020;2020(1):237-242.
- (234) Saydam G, Ali R, Demir AM, Eskazan AE, Guvenc B, Haznedaroglu IC, et al. The Effect of Comorbidities on the Choice of Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. Int J Hematol Oncol. 2022;11(1):1-13.
- (235) Elmakaty I, Saglio G, Al-Khabori M, Elsayed A, Elsayed B, Elmarasi M, et al. The Contemporary Role of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Management of Chronic Myeloid Leukemia: Is It the Same in All Settings? Cancers. 2024;16(4) ;754 :1-16.
- (236) Gratwohl A, Hermans J, Goldman J, Arcese W, Carreras E, Devergie A, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. The Lancet. 1998;352(9134):1087-1092.
- (237) Wu P, Liang W, Chen X, Chen L, Yang X, Yan Z, et al. Pretransplant C-reactive protein as a prognostic marker in allogeneic stem cell transplantation: A PRISMA-compliant meta-analysis. Medicine. 2019;98(8):1-12.
- (238) Masson E. EM-Consulte. [cité 15 oct 2024]. Allogreffe et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/677760/allogreffe-et-autogreffe-de-cellules-souches-hemat>
- (239) Michallet M. Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques. Transfusion Clinique et Biologique. 2011;18(2):235-245.
- (240) Pye SM, Cortes J, Ault P, Hatfield A, Kantarjian H, Pilot R, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. Blood. 2008;111(12):5505-5508.
- (241) Robertson HF, Apperley JF. Treatment of CML in pregnancy. Hematology. 2022;2022(1):123-128.
- (242) Le CRAT [Internet]. 2024 [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/>
- (243) Conduites à tenir dans un contexte mondial de fortes tensions en Pegasys (peginterféron alfa-2a) - Actualités [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Disponible sur: [https://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Conduites-a-tenir-dans-un-contexte-mondial-de-fortes-tensions-en-Pegasys-peginterferon-alfa-2a/\(btn\)/retour](https://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Conduites-a-tenir-dans-un-contexte-mondial-de-fortes-tensions-en-Pegasys-peginterferon-alfa-2a/(btn)/retour)

- (244) ANSM [Internet]. [cité 6 déc 2024]. Répertoire des médicaments génériques. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/repertoire-des-medicaments-generiques>
- (245) Accompagnement pharmaceutique des patients chroniques : principes et démarche [Internet]. [cité 13 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/hauts-de-seine/pharmacien/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/demarche>
- (246) Fiches médicaments anticancéreux oraux - OMEDIT Pays de la Loire [Internet]. OMEDIT. [cité 14 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/bon-usage-des-produits-de-sante/cancer/fiches-medicaments-anticancereux-oraux/>
- (247) Tarrerias AL, Costil V, Létard JC. Régime alimentaire en cas de diarrhées: Hegel. 2014;N° 3(Supp):S29-30.
- (248) Quelles mesures pour maîtriser le risque infectieux chez les patients immunodéprimés ? Recommandations formalisées d'experts - 2016 [Internet]. [cité 15 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.sf2h.net/publications/quelles-mesures-pour-maitriser-le-risque-infectieux-chez-les-patients-immunodeprimes-recommandations-formalisees-dexperts-novembre-2016.html>
- (249) Votre traitement par anticoagulant oral direct - Service d'angiologie et hémostase à Genève aux HUG - HUG [Internet]. [cité 15 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/angiologie-hemostase/votre-traitement-par-anticoagulant-oral-direct>
- (250) FMC-HGE [Internet]. 2004 [cité 15 nov 2024]. Migraine et gastro-entérologie. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2004-paris/migraine-et-gastro-entérologie/>
- (251) SFPO - Société Française de Pharmacie Oncologique [Internet]. [cité 19 nov 2024]. Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/>
- (252) Couic-Marinier F, Pillon F. Traitement d'une leucémie myéloïde chronique. Actualités Pharmaceutiques. 2015;54(547):12-14.
- (253) Michel Faucon. Traité d'aromathérapie scientifique et médicale. 2012. 880 p.
- (254) Eric Lorrain. Grand manuel de phytothérapie. Dunod; 2019. 1290 p.
- (255) Hedrine [Internet]. [cité 25 nov 2024]. Disponible sur: <https://hedrine.ulb.be/interactions/drugs>
- (256) Aude Maillard. Le grand guide de l'aromathérapie et des soins beauté naturels. 2016. 672 p.
- (257) El Ouadrhiri Y, Vo Van Regnault G. Attention au risque d'hépatotoxicité en cas de surconsommation de denrées ou compléments alimentaires à base de cannelle. Vigil'Anses. 2021;(15):15-16.
- (258) Abdualmjid RJ, Sergi C. Hepatotoxic Botanicals - An Evidence-based Systematic Review. Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences. 2013;16(3):376-404.
- (259) Coutin-Rizzitelli R. Rôle du pharmacien dans la prise en charge de la torsade de pointes. 2021. 111 p.

- (260) Question phytothérapie – Volume 2 - AFSOS [Internet]. [cité 7 dec 2024]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/ressource-doc/question-phytotherapie-volume-2/>
- (261) Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp). 2017.
- (262) D. Feray. Conseils du pharmacien en homéopathie, phytothérapie, aromathérapie, nutrithérapie : 88 fiches pratiques. Deuxième édition. Maloine; 2017. 352 p.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e), Amina LAHLOU,

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21 60 11 52

N° Thèse : 25

Nom et Prénom : LAHLOU Amina

Sujet :

*Leucémie Myéloïde Chronique, du diagnostic aux nouvelles thérapeutiques – intérêt
du pharmacien dans la prise en charge à l'officine.*

Tours, le : 20/05/25

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

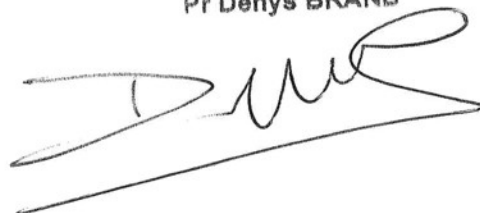


Amélie FOUCAULT

Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : LAHLOU Amina	N° 25
TITRE DE LA THÈSE	
Leucémie Myéloïde Chronique, du diagnostic aux nouvelles thérapeutiques – intérêt du pharmacien dans la prise en charge à l'officine.	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE	
La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une pathologie cancéreuse de faible incidence (1 / 100 000 habitants). Une translocation chromosomique t(9 ; 22), conduisant à la formation du chromosome Philadelphie, en est la cause : en effet, cette translocation est à l'origine du gène fusion BCR ::ABL1, dont la protéine associée possède une activité tyrosine kinase dérégulée qui conduit à l'activation de voies de signalisation oncogéniques. Actuellement, même si seule une greffe de cellules souches hématopoïétiques est capable d'assurer la guérison d'une LMC, il existe de nombreux traitements très efficaces permettant de prévenir l'évolution vers la phase blastique. Ces traitements sont des Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ITK) et agissent en inhibant spécifiquement la protéine oncogénique BCR ::ABL1. Aujourd'hui, grâce à ces moyens de prise en charge, la LMC est une pathologie cancéreuse de pronostic plutôt favorable et les patients qui en sont atteints peuvent bénéficier d'une durée et qualité de vie souvent normales. Le pharmacien d'officine est un acteur de premier plan dans la prise en charge et le suivi des patients atteints de LMC, puisque les ITK sont des thérapies ciblées, prises en ambulatoire et délivrées en pharmacies de ville. De ce fait, le pharmacien d'officine est un interlocuteur privilégié pour ces patients, via notamment les entretiens pharmaceutiques qui permettent de suivre et d'améliorer l'observance ainsi que la gestion des effets indésirables, mais via également certains conseils qu'il peut leur dispenser, en soutien aux traitements allopathiques. <i>Chronic myeloid leukemia (CML) is a low incidence neoplastic disease. A chromosomal translocation t (9;22), leading to Philadelphia chromosome, is behind the physiopathology : indeed, this translocation is the cause of the fusion gene BCR::ABL1, whose associated protein owns a deregulated tyrosine kinase activity, leading consequently to oncogenic signaling pathways. Currently, even if only a hematopoietic stem cell transplant can heal a CML, there are many treatments able to prevent evolution towards the blastic phase. These Tyrosine Kinase Inhibitors act by inhibiting the oncogenic protein BCR::ABL1 in a specific way. Thanks to these therapies, CML is a cancerous pathology associated with a favorable prognostic and patients can benefit from normal length and quality of lives. Community pharmacists are leading actors in the care and follow-up of these patients since TKI are ambulatory targeted therapies. Consequently, they can help them in different ways : pharmaceutical interviews in order to improve compliance and management of adverse effects, answers to questions and some advice in support of allopathic treatments.</i>	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY	
Oncohématologie, Leucémie Myéloïde Chronique, BCR ::ABL1, Inhibiteurs de Tyrosine Kinase, imatinib, entretiens pharmaceutiques, conseil officinal.	
JURY	
<u>Présidente</u> : Professeur Claire POUPLARD, Pharmacien biologiste, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier – Faculté de pharmacie et CHRU de Tours (37) <u>Membres</u> : - Docteur Amélie FOUCAULT, Pharmacien biologiste, Maître de conférences et Praticien Hospitalier – Faculté de Pharmacie et CHRU de Tours (37), - Docteur Clémence HAMÉON, Hématologue – CHRU de Tours (37), - Docteur Olivier SÉNÉCHAL, Pharmacien d'officine – Pharmacie Sénéchal, Bourré (41).	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Vendredi 16 mai 2025, Université de Tours - Faculté de Pharmacie	