

# 15

## Leucémie myéloïde chronique

### Biologie et clinique

#### 15-01 Leucémie myéloïde chronique et grossesse

N. Zidani\*<sup>1</sup>, C. C. Kerar<sup>2</sup>, B. Meriem<sup>3</sup>, N. Boudjerra<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, CHU Isaad Hassani de Beni Messous, Beni Messous, Algérie ; <sup>2</sup> Hématologie, centre hospitalo-universitaire Beni Messous, Alger, Algérie ; <sup>3</sup> Hématologie, CHU de Beni Messous, Alger, Algérie ; <sup>4</sup> Service d'hématologie, CHU Beni Messous, Alger, Algérie

**Introduction.** La coexistence d'une LMC et d'une grossesse est assez exceptionnelle. Il ne semble pas que la grossesse puisse affecter l'évolution de l'hémopathie maligne mais elle peut être responsable d'une insuffisance placentaire d'une hypotrophie fœtale, d'une prématurité et d'une mortalité périnatale. Cette situation doit mettre en balance les risques pour la mère avec les risques pour le fœtus et doit donc faire discuter les décisions thérapeutiques.

**Patients et méthodes.** Nous rapportons 4 observations de LMC associées à une grossesse.

**Résultats.** T. F âgée de 29 ans G1P0, suivie depuis 18 mois pour LMC traitée par Imatinib arrêté depuis son aménorrhée, grossesse évolutive de 20 semaines. Patiente en BEG, PCM, micro ADP cervicales, nodules s/c et un DS de 7 cm. À l'hémogramme une hyperleucocytose 62 700, une Hb 7 g/dL, une hyperplaquetose à 646 000 et une myélémie à 47 %, blastes 2 %, au médullogramme 4 % de blastes et des granuleux à 65 % d'où indication de l'Hydréa. L'échographie ne retrouve aucune anomalie fœtale, un âge gestationnel de 22 S. Il n'y a pas eu d'interruption de grossesse. Six semaines plus tard installation d'une anémie sévère 6 g/dL, au FS 40 % de blastes et 39 % au médullogramme. Indication du dasatinib et extraction du fœtus viable à 32 s. La patiente est mise sous chimiothérapie mais décède des complications de LA.

**Cas 2 :** B. S âgée de 26 ans sans ATCDS particuliers, G0P0, consulte pour une hyperleucocytose. L'examen clinique retrouve une SPM III, à l'hémogramme une hyperleucocytose++++, une Hb 9,5 g/dL, un taux de Plq 240 000, au FS une myélémie à 61 %, un taux de blastes 5 % et au médullogramme des granuleux à 79 % pas de blastes. La patiente est traitée par Hydréa et mise sous contraception.

Six mois plus tard, la patiente présente une grossesse de six semaines. Une ITG a été alors réalisée. Patiente mise sous Imatinib. Elle décède après un an d'évolution.

**Cas 3 :** H. N âgée de 34 ans G5P1C1A2, grossesse de 14 semaines, découverte fortuite d'une hyperleucocytose. Patiente en EG moyen, pas de syndrome tumoral. L'hémogramme retrouve une hyperleucocytose, Hb à 8,6 g/dL, plq à 418 000, une myélémie 30 % et le médullogramme ne retrouve pas de blastes. La patiente est mise sous Hydréa et interféron. La grossesse a été menée à terme. Accouchement par voie basse d'un enfant VBP. Prescription de l'Imatinib après accouchement, la patiente est en Rm et son enfant vivant.

**Cas 4 :** E.M âgée de 36 ans G4P3, consulte pour anémie et hyperleucocytose découverte lors du bilan fait au décours d'une grossesse de 24 semaines. Patiente en EG moyen, PCM modérée et une SPM II. L'hémogramme retrouve une hyperleucocytose 190 000, Hb 9,1 g/dL, et Plq à 290 000, une myélémie 58 %. Prescription de l'Hydréa. La grossesse a été menée à terme. Accouchement d'un enfant VBP. Patiente greffée, vivante.

**Conclusion.** La LMC associée à une grossesse pose des problèmes de PEC car la majorité des traitements spécifiques sont tératogènes. La décision de mener la grossesse à terme, de déterminer le moment de l'accouchement ou de faire une ITG devra tenir compte de l'état de la patiente, du stade évolutif de la maladie et de l'âge de la grossesse.

#### 15-02 Essai de désescalade des doses d'imatinib suivi d'un arrêt de traitement dans la leucémie myéloïde chronique

N. Abdennebi\*<sup>1</sup>, F. Harieche<sup>2</sup>, F. Boukhemia<sup>3</sup>, F. Belhadri<sup>4</sup>, H. Moussaoui<sup>5</sup>, F. Tensaout<sup>6</sup>, N. Ait Amer<sup>7</sup>, R. Ahmed Nacer<sup>8</sup>, R.M. Hamladi<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, CPMC, Alger, Algérie ; <sup>2</sup> Hématologie-GMO, CPMC, Algiers, Algérie ; <sup>3</sup> Hématologie, CPMC, Sidi M'Hamed, Algérie ; <sup>4</sup> Hématologie, centre Pierre et Marie curie Alger, Algiers, Algérie ;

<sup>5</sup> CPMC, CPMC, Sidi M'Hamed, Algérie ; <sup>6</sup> Service d'hématologie et greffe de moelle osseuse, Centre Pierre et Marie Curie d'Alger, Alger, Algérie ; <sup>7</sup> Hématologie Greffe de Moelle Osseuse, Centre Pierre et Marie Curie, Sidi M'Hamed, Algérie ; <sup>8</sup> Service d'hématologie et greffe de moelle osseuse, Centre Pierre et Marie Curie d'Alger, Alger, Algérie

**Introduction.** La leucémie myéloïde chronique (LMC) était une hémopathie maligne grave mortelle. Son pronostic a été révolutionné par l'avènement des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) notamment l'Imatinib avec obtention de réponses moléculaires profondes et durables (RMPD). Chez les patients (pts) en RMPD, une tentative d'arrêt brutal du traitement a montré que près de la moitié des pts perdaient la RM majeure (RMM). L'essai Britannique DESTINY a permis une désescalade de moitié de la dose d'Imatinib pendant 12 mois puis arrêt chez les pts en RMM persistante.

**Patients et méthodes.** D'avril 2005 à novembre 2018, 257 pts atteints de LMC en première phase chronique ont été traités par Imatinib 400 mg. Parmi les 257 pts, 83 (32,3 %) ont bénéficié d'une désescalade thérapeutique d'Imatinib selon les critères de l'étude DESTINY : ils sont tous en première phase chronique, avec une durée de traitement par Imatinib  $\geq 3$  ans et en RMPD sur  $\geq 3$  points depuis plus d'une année. Les pts reçoivent l'Imatinib à 200 mg/j pendant 12 mois puis arrêt si RMM persistante.

**Résultats.** Il s'agit de 47 hommes et 34 femmes, sex-ratio de 1,38 et un âge médian de 44 ans (13-76). Selon la classification pronostique de Sokal, les risques faibles, intermédiaires et hauts sont respectivement : 22 pts (26,5 %) ; 43 pts (52 %) et 18 pts (21,5 %) et selon l'ELTS (Eutos Long-Term Survival) : 41 pts (49 %) sont faibles risques, 24 (29 %) au risque intermédiaire et 18 (22 %) hauts risques. Le délai médian pour l'obtention d'une RMM ou RM3 (ratio BCR/ABL/ABL  $< 0,1$  %) sous 400 mg était de 12 mois (3-54). La durée médiane du traitement par l'Imatinib : 84 mois (48-150) soit 7 ans (4-12,5). Le suivi moléculaire par Gène Expert est fait tous les 2 mois au cours de la désescalade.

**Discussion.** L'évaluation est faite le 1<sup>er</sup> décembre 2018 avec un recul médian de 12 mois (0,5-14) sur 82 pts évaluable (une pte est décédée à 4 mois de la désescalade d'une cause extra-hématologique).

Au moment de l'étude, 23 pts/82 (28 %) sont en RM3 et 59 (72 %) en RM4 et plus (ratio  $\leq 0,01$  % ou indétectable). Sept pts (8,5 %) ont présenté une rechute moléculaire définie par la perte de la RMM après un délai moyen de 5,7 mois (2-8), 3 en RM3 et 4 en RM4. Les 7 pts ont bénéficié d'une reprise de la dose d'Imatinib à 400 mg/jour avec un contrôle trimestriel du ratio et un recul moyen sous Imatinib 400 de 4,5 mois (2-7). Trois pts ont atteint 3 mois de traitement, 2 ont obtenu une RMM. Parmi les 82 pts évaluable, 38 (46 %) ont été mis en arrêt de traitement : il n'y a pas eu de progression vers une phase avancée de la maladie.

**Conclusion.** La désescalade de l'Imatinib est sans danger chez les pts en RMPD. Elle permet un arrêt progressif du traitement mieux que l'arrêt brutal qui occasionne une rechute moléculaire chez près de 50 % des pts. La désescalade des doses d'Imatinib suivie d'un arrêt du traitement permet de diminuer le coût de la prise en charge des pts atteints de LMC avec surtout une amélioration considérable de leur qualité de vie.

#### 15-03 Étude épidémiologique de la leucémie myéloïde chronique (région ouest). A propos de 435 cas

N. Mehalhal\*<sup>1</sup>, C. Akkal<sup>2</sup>, F. Arbaoui<sup>1</sup>, H. Gaid<sup>3</sup>, F. Ouaddah<sup>4</sup>, Z. Zouaoui<sup>4</sup>, K. Taibi<sup>5</sup>, L. Zatla<sup>6</sup>, D. Saidi<sup>5</sup>, H. H. Touhami<sup>5</sup>, B. Benzineb<sup>7</sup>, N. Mesli<sup>8</sup>, N. Siali<sup>4</sup>, T. Yachkour<sup>9</sup>, A. Bekadja<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, EPH Mascara, Mascara, Algérie ; <sup>2</sup> Hématologie, EPH Issad Khaled, mascara, Algérie ; <sup>3</sup> Hématologie, Établissement Hospitalier Universitaire d'Oran, Oran, Algérie ; <sup>4</sup> Hématologie, CHU Hassani Abdelkader, Sidi Bel Abbès, Algérie ; <sup>5</sup> Hématologie, CH et Universitaire d'Oran, Oran, Algérie ; <sup>6</sup> Hématologie, CHU ORAN, Oran, Algérie ; <sup>7</sup> Hématologie, CHU Tlemcen Faculté de médecine tlemcen, TLEMCEM, Algérie ; <sup>8</sup> Hématologie, CHU Dr Tidjani Damarjji, Tlemcen, Algérie ; <sup>9</sup> Hématologie, Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran, Oran, Algérie ; <sup>10</sup> Hématologie et Thérapie Cellulaire, Établissement Hospitalier Universitaire 1<sup>er</sup>-Novembre, Oran, Algérie

**Introduction.** La Leucémie myéloïde chronique est une hémopathie relativement rare, son incidence en Algérie est de 0,5/100 000/ha. Autrefois cancer de mauvais pronostic elle est devenue maladie chronique et les patients qui y sont atteints peuvent avoir une espérance de vie normale et ceci grâce à l'avènement des inhibiteurs de la tyrosine kinase.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective multicentrique régionale incluant 435 pts atteints de la LMC sur une période de 11 ans. Sept services d'hématologie y ont participé.

**Résultats.** De janvier 2007 à décembre 2017. 435 patients ont été inclus sur une période de 11 ans. L'âge médian au diagnostic est de 48 ans (16-92) avec une moyenne d'âge de 48 ans et le sex-ratio F/H est de 1,11 dont 229 femmes (53 %) et 206 hommes (47 %). 23 % (100 pts) des patients ont un âge entre 16 et 35 ans, 73 % (215 pts) ont un âge compris entre 36 et 75 ans et seulement 4 % (20 pts) ont plus de 75 ans. Les circonstances de découverte varient entre découverte fortuite chez 90 patients (21 %), une douleur et/ou pesanteur de l'HPG chez 123 patients (28 %), une asthénie chez 94 patients (22 %), un syndrome hémorragique chez 12 patients (3 %), une anémie chez 11 patients (3 %), un priapisme chez 3 patients (1 %), et autres signes chez 62 patients (14 %). Les signes généraux sont présents chez 5 patients (1 %). Sur le plan clinique 333 patients (76 %) ont une splénomégalie au diagnostic. Sur le plan biologique une myélémie dépassant les 50 % est observée chez 50 % des patients. En ce qui concerne le statut de la maladie au diagnostic 401 patients (92 %) sont en phase chronique, 29 patients (7 %) sont en phase accélérée, et seulement 5 patients (1 %) des patients sont en acutisation. Selon le score pronostic SOKAL, nos patients sont répartis comme suit : faible risque 23 % (102 pts), risque intermédiaire 39 % (170 pts) et haut risque 37 % (163 pts). Selon l'EUTOS 77 % (336 pts) : risque faible et 23 % (99 pts) : haut risque. Sur le plan thérapeutique 418 patients (69 %) ont été mis initialement sous Imatinib 400 mg avec une augmentation des doses à 600 mg chez 24 patients et à 800 mg chez 20 patients. 96 patients ont bénéficié d'un ITK2 type dasatinib dont 94 Switchs et 77 patients ont été mis sous nilotinib dont 73 Switchs. 33 patients ont bénéficié d'un double Switch. Une toxicité liée au traitement a été observée chez 39 % (cytopénies, arthralgies, crampes, urticaires, prise de poids, œdèmes...). La chronologie du monitoring n'a pas été suivie dans les différentes structures, néanmoins on a une réponse optimale chez la majorité des patients ayant fait leurs monitoring correctement avec un faible pourcentage d'échec à chaque étape d'évaluation notamment celles du sixième, du 12<sup>e</sup> et du du 18<sup>e</sup> mois.

**Conclusion.** Nos patients sont relativement jeunes, la forme tumorale au diagnostic est prépondérante, les risques élevés à intermédiaires sont prédominants au score pronostique Sokal. Les chiffres de notre analyse nous ont permis de confirmer encore une fois l'efficacité des ITK dans la prise en charge de la LMC avec une espérance de vie presque normale chez tous les patients disciplinés.

#### 15-04 Impact du type de transcrite BCR-ABL1 majeur sur les paramètres clinicobiologiques et la réponse moléculaire au cours de la leucémie myéloïde chronique

M. Nachi<sup>1</sup>, B. Entasoltan<sup>2</sup>, I. Benmir<sup>2</sup>, Y. Boukhatmi<sup>3</sup>, A. Daliali<sup>1</sup>, I. Kihel<sup>1</sup>, D. Guella<sup>3</sup>, A. Abed<sup>1</sup>, O. Abou<sup>4</sup>, A. Bekadja<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Service de biochimie, Établissement Hospitalier Universitaire 1<sup>er</sup> Novembre, Oran, Algérie ; <sup>2</sup> Hématologie et thérapie cellulaire, Établissement Hospitalier Universitaire 1<sup>er</sup> Novembre, Oran, Algérie ; <sup>3</sup> Service de biochimie, EHU 1<sup>er</sup> Novembre, Oran, Algérie ; <sup>4</sup> Biochimie, EHU 1<sup>er</sup> Novembre, Oran, Algérie

**Introduction.** L'impact du type de transcrite majeur MBCR-ABL1 sur le phénotype de la maladie et la réponse au traitement est à ce jour controversé. Ce travail vise à étudier l'influence des transcrits Mb3a2 et Mb2a2 sur les paramètres clinicobiologiques et la réponse moléculaire chez les patients algériens atteints de leucémie myéloïde chronique en phase chronique (LMC-PC) traités par imatinib (IM) en première intention.

**Patients et méthodes.** 55 patients ont été inclus dans l'étude. Le typage moléculaire a été réalisé par une RT-PCR multiplex et la quantification des transcrits par une qRT-PCR quantitative en temps réel. L'incidence cumulée de la RMM (ICRMM) a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier et le test non paramétrique de Log-Rank utilisé pour effectuer la comparaison. Une valeur de P = 0,05 est considérée comme significative.

**Résultats.** Trente-trois patients (60 %) ont exprimé b3a2, 21 patients (38 %) le type b2a2 et un patient avait un transcrite rare de type e19a2 (2 %). Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée pour les scores pronostic de Sokal (P = 0,39) et EUTOS (P = 0,064) ainsi que pour les paramètres hématologiques. Les patients exprimant le transcrite b2a2 ont un nombre moyen de leucocytes, un taux moyen de plaquettes et d'hémoglobine (Hb) plus élevé que chez ceux exprimant le transcrite b3a2 respectivement de 321,54 G/L vs 174,13 G/L (P = 0,18), 500,71 G/L vs 468,45 G/L (P = 0,77), et 10,69 vs 10,43 g/dL (P = 0,63). Au diagnostic, le type b2a2 a un niveau d'expression plus élevé

que celui de b3a2 de façon significative (69,79 vs 51,36 % ; P = 0,012). Le niveau d'expression du type b3a2 est inférieur à différents points de suivi comparativement au type b2a2 et présente une décroissance plus rapide mais non significative (P = 0,77). L'analyse multivariée selon le modèle de Cox a révélé que le type de transcrite b3a2 est corrélé de façon significative à l'ICRMM [P = 0,015 ; HR : 2,94 (IC95% : 1,23-6,99)]. Aucun des patients de type b2a2 qui avait un niveau élevé à 3 mois (100 %) et à 6 mois (100 %) n'a pu obtenir une réponse moléculaire majeure (RMM). En revanche, les patients de type b3a2 qui avaient un niveau d'expression élevé à 3 mois (n = 3) (P = 0,06) et à 6 mois (n = 4) (P = 0,01) ont pu l'obtenir.

**Conclusion.** Cette étude montre que les patients exprimant le transcrite b3a2, présentent une meilleure réponse au traitement par l'imatinib en terme de ICRMM.

#### 15-05 Évaluation du score Eutos Long Survival (ELTS) dans la leucémie myéloïde chronique

N. Abdennebi<sup>1\*</sup>, F. Boukhemia<sup>2</sup>, F. Harieche<sup>3</sup>, F. Tensaout<sup>4</sup>, N. Ait Amer<sup>5</sup>, F. Belhadri<sup>6</sup>, H. Moussaoui<sup>7</sup>, R. Ahmed Nacer<sup>8</sup>, RM. Hamladji<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, CPMC, Alger, Algérie ; <sup>2</sup> Hématologie, CPMC, Sidi M'Hamed, Algérie ; <sup>3</sup> Hématologie-gmo, Cpmc, Algiers, Algérie ; <sup>4</sup> Service d'hématologie et greffe de moelle osseuse, Centre Pierre et Marie Curie d'Alger, Alger, Algérie ; <sup>5</sup> Hématologie Greffe de Moelle Osseuse, Centre Pierre et Marie Curie, Sidi M'Hamed, Algérie ; <sup>6</sup> Hématologie, centre Pierre et Marie curie Alger, Algiers, Algérie ; <sup>7</sup> CPMC, Sidi M'Hamed, Algérie ; <sup>8</sup> Service d'hématologie et greffe de moelle osseuse, Centre Pierre et Marie Curie d'Alger, Alger, Algérie

**Introduction.** La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne dont le pronostic (Pc) a été révolutionné par le traitement (TRT) par les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), TRT adéquat conditionné par les sous-groupes Pc. Le score de Sokal a été pris en compte chez les patients (pts) atteints d'une LMC et traités par les ITK. L'évaluation récente de l'ELTS a montré son avantage en termes de risque spécifique lié à la LMC. Nous rapportons les résultats des survies globales (SG) de nos pts selon les 2 scores Pc.

**Patients et méthodes.** D'avril 2005 à septembre 2018, 210 pts atteints de LMC en première phase chronique et âgés de plus de 18 ans ont été traités par Imatinib à la dose de 400 mg par jour. Il s'agit de 107 hommes et 103 femmes, sex-ratio à 1,03 et l'âge médian de 44 ans (21-79). La répartition des pts est respectivement de 16 %, 59 % et 25 % pour les faibles, intermédiaires et hauts risques selon Sokal et de 47 %, 31 % et 22 % selon ELTS. A la différence de la littérature, on ne retrouve pas de différence significative dans la répartition des hauts risques selon les 2 scores (p : 0,46), elle l'est pour les 2 autres groupes (p < 0,05). À noter qu'il existe une discordance globale d'attribution des groupes de risque de 62 %.

**Résultats.** L'évaluation est faite en septembre 2018 avec un suivi médian de 70 mois (5,8 ans) et des extrêmes de 2 à 170 mois. La SG de tous les pts à 170 mois est de 72,2 % (elle est de 91,5 % à 6 ans versus 90 % dans la littérature). Dix-neuf pts (9 %) sont décédés dont 12 d'acutisations (5,7 %). La répartition des pts décédés est respectivement de 5 %, 47 % et 47 % pour les faibles, intermédiaires et hauts risques pour l'ELTS et respectivement de 53 % et 47 % pour les risques intermédiaires et hauts risques selon Sokal.

**Discussion.** À 170 mois les SG sont respectivement de 100 %, 89 %, 37 % pour les faibles, intermédiaires et hauts risques de Sokal et de 98, 5 %, 83 %, 41 % pour l'ELTS. Il n'y a pas de différence significative pour la SG entre les hauts et faibles risques selon les 2 scores. Cette différence est significative en terme de SG entre les faibles et les hauts risques de l'ELTS.

**Conclusion.** Dans notre série, les résultats ne sont pas comparables à ceux de l'évaluation du score ELTS. Ceci pourrait s'expliquer par la taille réduite de notre échantillon de pts [21 pts (10 %) seulement sont âgés de 65 ans et plus].

#### 15-06 Évaluation de la réponse moléculaire précoce et impact sur l'évolution de la leucémie myéloïde chronique phase chronique sous Imatinib en première ligne selon le Sokal

Y. Bouchakor Moussa\*, S. Taoussi, S. Oukid, F. Lamraoui, N. Rekab, M. Benlobiod, C. Guezlane, H. Brahimi, MT. Abad, M. Bradai

Hématologie, CAC, Laboratoire de recherche sur hémopathies malignes et hémoglobinopathies. Université Blida1, Blida, Algérie

**Introduction.** Atteindre une valeur BCR-ABL<sub>1</sub> ≤ 10 % pendant les 3 premiers mois au cours de la LMC définit la réponse moléculaire précoce (RMP) qui est prédictive d'une réponse moléculaire majeure (RMM) dans le taux qui est ≤ 0, 1 % et moléculaire profonde (RMC) avec un taux ≤ 0,0032 %, réduisant le risque de progression, avec prolongation de la survie ainsi qu'une rémission sans traitement voir une guérison.

**Patients et méthodes.** L'objectif de ce travail est d'évaluer chez une cohorte de 74 patients (pts) suivis pour LMC-PC avec Mbc/abl sous imatinib (IM) 400 mg/j en première ligne selon le Sokal, la RMP, la RMM par Genexpert à 3, 6, 12 mois, le devenir des patients ; un recul moyen de 18 mois (4-36) ; une médiane d'âge de 48 ans (10-85), un sex-ratio H/F de 1,17, le Sokal était Faible chez 15 pts (20%) Intermédiaire chez 30 pts (41 %) et élevé chez 29 pts (39 %).

**Résultats.** Evaluation de l'IM pour les **Faibles risques** à 3 mois : la RMP a été obtenue chez (9/15 Pts) (60 %) dont une RMM ; la RMM à 6 et à 12 mois était de (4/12) et de (4/7 pts) ; 5 pts ont été switchés vers un ITK2 : 4 sous nilotinib (pour 3 échecs à 6 mois, à 12 mois et un Rash G4) et 1 sous dasatinib pour acutisation après une RMP à 3 mois. **Pour les Intermédiaire à 3 mois** : La RMP a été obtenue chez (15/30 pts (50 %) dont 2 RMM (13, 3 %), la RMM à 6 et à 12 mois était de (5/21 pts) et de (4/11 pts) ; 5 pts ont été switchés, 4 sous nilotinib (pour 2 échecs à 6 mois, à 12 mois, et 2 alertes) et 1 sous dasatinib (pour acutisation). **Pour les élevés à 3 mois** : la RMP a été obtenue chez (19/29 pts) (65,5 %) dont MM (10,3 %) ; la RMM à 6 et à 12 mois était de (4/25 pts) et (5/8 pts) ; 15 pts ont été switchés (50 %) dont les 10 alertes ; 12 sous nilotinib (pour 1 échec à 3 mois, 9 à 6 mois et 2 accélérations à 18 mois après RMP) et 3 sous dasatinib (pour 2 acutisations à 3 mois et un échec à 6 mois). **Pour Le Devenir** : les 15 pts à risque faible sont vivants, 5 sous ITK2 et 10 sous IM avec un taux de bcr/abl  $\leq 1$  % chez 6 pts,  $\leq 0,01$  % chez 2 pts et  $\leq 0,0032$  % chez 2 pts ; les 30 pts à intermédiaire sont vivants, 5 sous ITK2 et 25 sous IM avec un taux de bcr/abl  $\leq 1$  % chez 6 pts,  $\leq 0,1$  % chez 7 pts et  $\leq 0,01$  % chez 2 pts ; 2 pts à risque élevés sont décédés par acutisation, 27 sont vivants, 15 sous ITK2 et 14 sous IM avec un taux de bcr/abl  $\leq 1$  % chez 3 pts,  $\leq 0,1$  % chez 5 pts et  $\leq 0,01$  % chez 2 pts.

**Discussion.** Sur un recul de 18 mois, 97 % des pts sont vivants, 69 % sont toujours sous IM, dans 31 % un ITK2 était prescrit en deuxième ligne dont les 50 % des risques élevés, des rechutes avec progression ont été constatées dans notre cohorte à 6 mois et tardivement à 18 mois après RMP sans acquisition de la RMM dans les 3 risques, plus prononcées dans les risques élevés ; La RMP à 3 mois était obtenue dans 60 % des faibles risques, 50 % des intermédiaires et 65 % des élevés sans différence significative et la RMM paraît la même quel que soit le risque.

**Conclusion.** Le taux de réponse moléculaire précoce dans notre cohorte est le même quel que soit le Sokal ( $p = 0,8$ ), la RMM dans les faibles risques est plus profonde et corrélée à la non-progression quel que soit le risque ; cette réponse précoce n'est pas prédictive à elle seule de la RMM puisque des progressions ont été constatées après RMP ; et pour cela le meilleur marqueur de réponse, de la progression et de la survie reste encore à définir dans la LMC qui paraît très hétérogène dans l'évolution.

### 15-07 Traitement de première ligne de la leucémie myéloïde chronique dans la « vraie vie » : Données de l'Observatoire de la leucémie myéloïde chronique

A. Janel<sup>1</sup>, S. Saugues<sup>2</sup>, C. Lambert<sup>3</sup>, H. Johnson-Ansah<sup>4</sup>, D. Guyotat<sup>5</sup>, A. Turhan<sup>6</sup>, F. Huguel<sup>7</sup>, A. Guerci<sup>8</sup>, D. Hamroun<sup>9</sup>, A. Tchirkov<sup>10</sup>, E. Hermet<sup>11</sup>, B. Pereira<sup>3</sup>, M. Berger<sup>\*1</sup>

<sup>1</sup> Hématologie biologique/EA 7453 Chelter, CHU Estaing, Clermont-Ferrand ; <sup>2</sup> Hématologie biologique, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand ; <sup>3</sup> Biostatistiques - direction de la recherche clinique et de l'innovation, CHU Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand ; <sup>4</sup> Hématologie, CHU, Caen ; <sup>5</sup> Hématologie, Institut de Cancérologie de la Loire - Lucien Neuwirth, Saint-Priest-en-Jarez ; <sup>6</sup> Inserm U935 - service d'hématologie, Hôpital Bicêtre AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre ; <sup>7</sup> Hématologie, Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole, Toulouse ; <sup>8</sup> Hématologie clinique, CHU Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy ; <sup>9</sup> Direction de la recherche et de l'innovation, CHRU de Montpellier, Montpellier ; <sup>10</sup> Cytogénétiques médicale/EA 4677 Erica, CHU Estaing, Clermont-Ferrand, France, Clermont-Ferrand ; <sup>11</sup> Hématologie clinique adulte, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand

**Introduction.** La prise en charge des patients atteints de la LMC a été révolutionnée par les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) qui permettent de contrôler la maladie chez la majorité des patients. L'imatinib (IMA) et le nilotinib (NIL) ont l'AMM de traitement de première ligne. Cependant, la réponse thérapeutique et la tolérance de ces traitements restent peu documentées hors protocoles thérapeutiques. L'Observatoire LMC permet ce type d'étude.

**Patients et méthodes.** Pour disposer de données clinicobiologiques longitudinales issues de la « vraie vie », nous avons développé une base de données relationnelle (logiciel 4D), accessible via une interface Web, configurée pour le suivi de la LMC et ouverte aux centres intéressés. Les patients sont inclus dans l'Observatoire LMC après signature d'un consentement éclairé. Les centres de Caen, Clermont-Ferrand (promoteur), Paris Sud, Nancy, Toulouse, Saint-Étienne réunissent un potentiel de 1 500 patients. Les données, en cours d'enregistrement, ont été complétées pour 543 patients dont 521 ont bénéficié d'ITK en première ligne.

**Résultats.** Parmi 543 patients (âge médian = 56,8 ans [9,0-95,5], H/F ratio = 0,53) dont 175 (32,2 %), 203 (37,4 %) et 111 (20,4 %) avec score de Sokal faible, intermédiaire et élevé), 441 (81,2 %) patients ont bénéficié de l'IMA et 80 (14,7 %) du NIL, ce dernier étant prescrit à une population plus jeune (36,8 vs 58,6 ans ;  $p < 0,001$ ) sans différence de score de Sokal ou de sexe. La réponse thérapeutique au cours de la première année montre une réponse plus rapide et profonde dans le groupe NIL : BCR-ABL/ABL médian évalué à 0,3 % vs 3 % (M3), 0,065 % vs 0,5 % (M6), 0,025 % vs 0,3 % (M9) et 0,02 % vs 0,124 % (M12,  $n = 321$ ) ( $p < 0,001$ ). La probabilité d'obtention d'un transcrit à M12  $< 0,1$  % est plus élevée chez les patients traités par NIL (42/53 (79,2%) vs 130/268 (48,5%) ;  $p < 0,001$ ). La proportion de patients qui atteignent une RM4,5 ( $n = 169$  ; ratio  $< 0,0032$  %) est équivalente entre IMA (55,8 %) et NIL (50,9 %) mais avec une cinétique plus courte pour le NIL (délai médian : 1,0 an [0,7 ; 2,1] vs 3,2 ans [1,6 ; 5,3] ;  $p < 0,001$ ). Deux cent cinquante-sept patients (49,3 %) ont arrêté le traitement (NIL : 24/80 (28,8 %) ; IM : 233/441 (53,1 %) pour les raisons suivantes : efficacité insuffisante (114/257 (44,4 %) ; NIL : 4/24 (16,7 %) ; IMA : 110/233 (47,2 %) ;  $p = 0,004$ ), intolérance (56/257 (21,8 %) ; NIL : 11/24 (45,8 %) ; IMA : 45/233 (19,3 %) ;  $p = 0,003$ ), décès (32/233 (12,4 %) ; NIL : 1/24 (4,2 %) ; IMA : 31/233 (13,3 %), réponse profonde (43/257 (16,7 %) ; NIL : 5/24 (20,8 %) ; IMA : 38/233 (16,3%) ou cause indéterminée (12/257 (4,7 %)).

**Conclusion.** Cette étude confirme que le nilotinib induit une cinétique de réponse thérapeutique plus rapide que l'imatinib, sans impact sur la proportion de patients atteignant une RM4,5, mais ce résultat sera à confirmer avec une cohorte plus grande et un recul plus important pour le nilotinib. Les arrêts sont principalement dus à une inefficacité pour l'imatinib et à une intolérance pour le nilotinib.

### 15-08 Modification de la fonction thyroïdienne par les inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique. Expérience du service d'hématologie, CHU d'Annaba

S. Bougheira<sup>\*1</sup>, F. Grifi<sup>2</sup>, M. Far<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, Faculté de médecine, Annaba, Algérie ; <sup>2</sup> Hématologie, Faculté de médecine, Algiers, Algérie ; <sup>3</sup> Endocrinologie, CHU, Annaba, Algérie

**Introduction.** Les thérapies ciblées (inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL) développées dans la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) ont transformé le pronostic de cette maladie. Ces inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) sont à l'origine d'une large gamme d'effets indésirables, entre autres les effets endocriniens (essentiellement thyroïdiens). Ils modifient la fonction thyroïdienne en entraînant une hypo- ou une hyperthyroïdie. Les mécanismes physiopathologiques sont encore incertains et varient selon les molécules. La détection du dysfonctionnement thyroïdien induit par l'ITK nécessite une surveillance systématique de la fonction thyroïdienne et peut nécessiter un traitement.

**Patients et méthodes.** Nous avons évalué l'effet de l'Imatib ainsi que les ITK de deuxième génération (dasatinib et nilotinib) sur la fonction thyroïdienne. Il s'agit d'une étude prospective, ayant colligé une série de 20 patients atteints de LMC, traités par ces différents ITK, en consultation d'hématologie. Les patients sous ITK2, ont présenté une intolérance et/ou une résistance à l'Imatib. Les tests de la fonction thyroïdienne incluant la TSH (serum thyroid-stimulating hormone), free thyroxine (FT4), free triiodothyronine (FT3), Anti-TPO (anti-thyroid peroxidase), et anti-thyroglobuline (Anti-Tg) ont été évalués au début et au cours du suivi sous ITK.

**Résultats.** Notre cohorte est répartie entre 10 hommes et 10 femmes soit un sex-ratio de 1, âgés entre 39 et 72 ans avec un âge médian de 58 ans. Le caryotype réalisé a objectivé le chromosome Philadelphie dans 100 % des cas. Tous les patients étaient en phase chronique. La classification pronostique de notre série est comme suit selon le score de Sokal : faible risque ( $n = 4$ ), intermédiaire ( $n = 5$ ) et haut risque ( $n = 9$ ). La majorité des patients étaient de faible risque selon le score d'EUTOS. Avant le traitement par ITK, 18 patients (90 %) avaient une fonction thyroïdienne normale. Deux patients thyroïdectomisés supplémentés par lévothyroxine et traités par Imatib ont également reçu des doses supérieures de lévothyroxine à cause d'une hypothyroïdie aggravée. Les troubles de la fonction thyroïdienne sont survenus chez les patients recevant de l'Imatib dans 25 %, du dasatinib dans 35 % et du nilotinib dans 40 %. La dysfonction thyroïdienne était variable, infraclinique chez la plupart des patients (75 %) et clinique chez 5 patients dont un a présenté un coma thyroïdotoxique. Les différentes anomalies sont représentées dans la majorité des cas par une hypothyroïdie, un cas d'hyperthyroïdie, une arachnoïdocèle et aspect de thyroïdite.

Les effets sur la thyroïde n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement par ITK, à l'exception d'un patient, chez qui l'interruption a duré une semaine puis une reprise progressive de l'ITK (nilotinib). Les anomalies thyroïdiennes se sont résolues spontanément chez 5 patients, alors que la substitution par l'hormone déficiente (lévothyroxine) a concerné 15 patients en collaboration avec l'endocrinologue.

**Conclusion.** La prescription d'un traitement par ITK nécessite la réalisation d'un bilan hormonal thyroïdien (TSH) avant sa mise en route mais aussi durant le traitement et après l'arrêt de celui-ci. Des essais prospectifs sont nécessaires pour définir l'incidence d'hypothyroïdie manifeste et infraclinique et de dysfonctionnement thyroïdien au cours du traitement par ces différents ITK.

**15-09 Les anomalies de méthylation de l'ADN de cellules CD34+CD15- de leucémie myéloïde chronique en phase chronique sont régulièrement associées à des modifications fonctionnelles de l'expression des gènes cibles**

T. Tassin<sup>1</sup>, B. Lebecque<sup>2</sup>, A. Guerci<sup>3</sup>, P. Cony-Makhoul<sup>4</sup>, H. Johnson-Ansah<sup>5</sup>, G. Etienne<sup>6</sup>, P. Rousselot<sup>7</sup>, D. Guyotat<sup>8</sup>, P. Arnaud<sup>9</sup>, A. Janel<sup>1</sup>, E. Hermet<sup>10</sup>, S. Saugues<sup>1</sup>, E. Louis<sup>1</sup>, J. Berger<sup>11</sup>, M. Berger<sup>1</sup>, C. Bourgne<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hématologie biologique, CHU Estaing, Clermont-Ferrand ; <sup>2</sup> Laboratoire d'hématologie, CHU Estaing, Clermont-Ferrand, EA 7453 CHELTER, Université Clermont Auvergne ; <sup>3</sup> Hématologie clinique, CHU Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy ; <sup>4</sup> Centre de recherche clinique, CH Ancey Genevois, Metz-Tessy ; <sup>5</sup> Hématologie, CHU, Caen ; <sup>6</sup> Service d'hématologie, Institut Bergonie, Bordeaux ; <sup>7</sup> Hématologie et Oncologie, CH de Versailles, Versailles ; <sup>8</sup> Hématologie, Institut de Cancérologie de la Loire - Lucien Neuwirth, Saint-Priest-en-Jarez ; <sup>9</sup> Gred, UMR 1103 Inserm/UMR 6293 CNRS, Clermont Université, Clermont-Ferrand ; <sup>10</sup> Hématologie clinique adulte, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand ; <sup>11</sup> Hématologie biologique, CHU CRBAuvergne, Clermont-Ferrand

**Introduction.** Une sous-population de cellules immatures de LMC résiste *in vivo* aux Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ITK) chez la majorité des patients. Nous avons récemment démontré l'existence d'un patron de méthylation de l'ADN caractéristique des CD34+CD15- de LMC-PC, et évaluons ici son impact fonctionnel sur l'expression d'une liste de gènes cibles afin d'identifier de nouveaux biomarqueurs de cette sous-population.

**Patients et méthodes.** Une analyse Fluidigm des cellules CD34+CD15- triées par cytométrie en flux (15 patients LMC-PC et 10 donneurs sains) a été réalisée sur 89 gènes cibles sélectionnés selon leur profil de méthylation : 68 hypométhylés et 21 hyperméthylés. Un test de Mann-Whitney a été effectué pour chaque gène afin d'évaluer la significativité des différences retrouvées. En parallèle, des cellules K562 ont été incubées 7 jours en présence de 0,5, 2 et 4 µM d'azacitidine pour évaluer son impact sur l'expression des gènes cibles.

**Résultats.** Sur les 21 gènes hyperméthylés, une majorité (n = 12) sont significativement (p < 0,05) réprimés chez les patients LMC-PC par rapport aux témoins. (CCDC88C, CREB5, DOK3, FLT3, GATA3, HOXB3, KIAA1522, PROM1, TAX1BP3, TRADD, USP35, ZNF577) ; Deux gènes sont surexprimés (x2,1 à 2,8) dans les CD34+CD15- de LMC, DDX43 et P2RX5, comme déjà décrit dans la littérature.

Sur les 68 gènes hypométhylés, 24 présentent une expression significativement différente parmi lesquels 15 sont surexprimés dans les CD34+CD15- de LMC-PC. Nous confirmons ainsi l'augmentation d'expression de GAS2 (x8) et de WT1 (x5) que nous avons décrite précédemment. Parmi les autres gènes, nous avons observé une augmentation d'expression de gènes (x1,5 à 9,3) du spliceosome (HNRNPA1, PRPF8, PRMT5, PTBP8) et de gènes impliqués dans l'engagement et le développement de la lignée érythroïde (AHSP1, RHAG, EPB42). De manière intéressante, le gène FAM83A impliqué dans la résistance aux ITK est surexprimé (x6).

L'azacitidine diminue de façon dose- et temps-dépendant la survie cellulaire des cellules K562 de façon significative dès 7 jours d'incubation à 0,5 µM (65 % ; p = 0,037). D'un point de vue transcriptomique, une levée de la répression de DDX43 est observée mais certains gènes sont sous-exprimés.

**Conclusion.** Nous confirmons sur une plus grande série la relation entre les anomalies de méthylation de l'ADN des cellules CD34+CD15- et l'expression de 27 gènes, concernant en particulier des gènes du spliceosome ou impliqués dans l'orientation érythroïde. Certains gènes constituent des marqueurs non encore décrits dans la littérature des cellules CD34+ CD15- de LMC à la phase précoce, confirmant l'intérêt de la stratégie d'identification de gènes à partir des anomalies de méthylation de l'ADN. L'impact *in vitro* de l'azacitidine sur la lignée K562 est significatif mais son impact sur l'expression génique est hétérogène, posant la question de son mécanisme d'action.

**15-10 Arrêt des inhibiteurs de tyrosine kinase pour réponse optimale dans la leucémie myéloïde chronique dans la « vraie vie » et recommandations du groupe Fi-LMC**

A. Janel<sup>1</sup>, S. Saugues<sup>2</sup>, C. Lambert<sup>3</sup>, H. Johnson-Ansah<sup>4</sup>, D. Guyotat<sup>5</sup>, A. Turhan<sup>6</sup>, F. Huguier<sup>7</sup>, A. Guerci<sup>8</sup>, D. Hamroun<sup>9</sup>, A. Tchirkov<sup>10</sup>, E. Hermet<sup>11</sup>, B. Pereira<sup>3</sup>, M. Berger<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hématologie biologique/EA 7453 Chelter, CHU Estaing, Clermont-Ferrand ; <sup>2</sup> Hématologie biologique, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand ; <sup>3</sup> Biostatistiques - direction de la recherche clinique et de

l'innovation, CHU Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand ; <sup>4</sup> Hématologie, CHU, Caen ; <sup>5</sup> Hématologie, Institut de Cancérologie de la Loire - Lucien Neuwirth, Saint-Priest-en-Jarez ; <sup>6</sup> Inserm U935 - service d'hématologie, Hôpital Bicêtre AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre ; <sup>7</sup> Hématologie, Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole, Toulouse ; <sup>8</sup> Hématologie clinique, CHU Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy ; <sup>9</sup> Direction de la recherche et de l'innovation, CHRU de Montpellier, Montpellier ; <sup>10</sup> Cytogénétiques médicale/EA 4677 Ertica, CHU Estaing, Clermont-Ferrand, France, Clermont-Ferrand ; <sup>11</sup> Hématologie clinique adulte, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand

**Introduction.** L'efficacité des ITK permet d'obtenir une réponse moléculaire profonde autorisant un arrêt du traitement chez 10 à 30 % des patients atteints de LMC ; les protocoles d'arrêt des ITK montrent qu'environ la moitié de ces patients restent sans traitement. Le groupe Fi-LMC a publié ses recommandations pour l'arrêt des ITK. Cependant, les données de la « vraie vie » sur les arrêts thérapeutiques hors protocole sont parcellaires. Nous avons analysé les données des patients inclus dans l'Observatoire LMC ayant arrêté les ITK de première ligne pour réponse thérapeutique profonde.

**Patients et méthodes.** L'Observatoire LMC est une base de données relationnelle (logiciel 4D), accessible via une interface Web, configurée spécifiquement pour le suivi de la LMC. Les données cliniques, biologiques et thérapeutiques des patients sont renseignées de façon longitudinale. Les patients ont été inclus après signature d'un consentement éclairé.

**Résultats.** En raison du biais induit par l'inclusion progressive des patients, seuls 43/521 (8,3 %) ont arrêté le traitement pour bonne réponse (38 après un délai médian de 94 mois [79 ; 118] de traitement par imatinib (IMA) et 5 patients après 56 mois [55 ; 83] de nilotinib (NIL)). La majorité des patients (83,7 %) ont arrêté le traitement dans un délai > 5 ans et 16,3 % dans un délai < 5 ans. Malgré le faible effectif, un arrêt précoce semble plus fréquent en cas de traitement par NIL (60 % vs 10 % ; p = 0,02). Il s'agit de patients plus jeunes (34,4 vs 48,9 ans ; p = 0,04) sans différence de sexe ou de score de Sokal.

L'arrêt thérapeutique < 5 ans est réalisé préférentiellement pour les patients qui ont une meilleure réponse thérapeutique à M3, M6, M12, M18 et M24 (médiane de taux de BCR-ABL respectivement : 0,12 % vs 3 % (p = 0,02) ; 0,052% vs 0,3 % (p = 0,01) ; 0,0054% vs 0,055 % (p < 0,001) ; 0,003 % vs 0,06 % (p = 0,008) ; 0% vs 0,035 % (p = 0,001)). De même, les arrêts pour réponse profonde sont plus fréquents chez les patients ayant atteint la RMM à 12 mois (12,5 % vs 7,17 %, p = 0,003). En analyse multivariée ajustée sur l'âge au diagnostic, le NIL influence significativement le délai pour arrêter (p = 0,013), en relation avec une cinétique initiale de réponse plus précoce. La proportion de patients ayant rechuté (12/43 (27,9 %)) n'est pas statistiquement différente selon la durée d'exposition aux ITK (2/7 (28,6 %) patients traités < 5 ans vs. 10/36 (27,8 %) patients traités > 5 mois (p = 0,97)).

**Conclusion.** Les patients ayant une réponse optimale au cours de la première année et une cinétique de réponse initiale plus précoce ont davantage de chances d'arrêter le traitement pour bonne réponse. Les patients chez lesquels l'arrêt a été réalisé < 5 ans de traitement ne semblent pas avoir de risque de rechute supplémentaire, mais cela reste à confirmer sur un nombre plus élevé de patients.

**15-11 La leucémie myéloïde chronique : étude de 114 cas sur une population marocaine**

S. Habib Allah, W. Ammouri, N. Alwaraghi, H. Khibri\*, M. Bourquia, A. L'Houssni, M. Bouaouad, M. Maamar, H. Harmouche, M. Adnaoui, Z. Tazi Mezalek

Service d'hématologie clinique-médecine interne, université Mohammed v, CHU IBN SINA, Faculté de médecine et de pharmacie, Rabat, Maroc

**Introduction.** La leucémie myéloïde chronique est une néoplasie myéloproliférative rare dont les cellules tumorales sont caractérisées par un échange de matériel chromosomique entraînant un chromosome 22 anormal Philadelphie (Ph). Le gène de fusion BCR-ABL induit la production de protéine chimérique tyrosine kinase dérégulée responsable de la maladie.

**Patients et méthodes.** Nous avons mené une étude rétrospective, descriptive et analytique, monocentrique sur une période de 10 ans, étalée depuis janvier 2005 à décembre 2017.

**Résultats.** Nous avons colligé 114 patients (66 femmes et 48 hommes). L'âge moyen était de 46,52 ans [17-76 ans]. 30,7 % des patients étaient âgés de moins de 40 ans au diagnostic. Les circonstances de découverte étaient un syndrome anémique chez 85 % des patients, une pesanteur de l'hypocondre gauche chez 64 % des patients. 23 % des patients avaient un syndrome infectieux, 11 % avaient un syndrome hémorragique, et 78,4 % avaient une splénomégalie palpable. 91 % des patients avaient une anémie, une myélémie était retrouvée chez 89 % des patients. 75,4 %

des patients étaient en phase chronique, 10,5 % en accélération et 2,6 % en accutisation. Le chromosome Philadelphie était objectivé chez 92 % des cas, et des anomalies cytogénétiques additionnelles chez 11,9 % des cas. La recherche du transcrit Bcr/Abl était réalisée chez 55,3 % des patients. Le dosage de la vitamine B12 était effondré chez 4 et élevé chez 13 patients. Les scores pronostic étaient calculés chez 71,1 % des patients. Le SOKAL score était intermédiaire chez 35,1 % des cas et élevé chez 32,5 % des cas. Le score EUTOS était bas chez 81 % des cas et élevé chez 18,5 % des cas. 20 patients avaient des complications : 7 syndromes hémorragiques importants, 4 cas de thrombose (1 embolie pulmonaire et 1 AVC ischémique), 8 cas de sepsis sévère dont un cas de tuberculose pulmonaire. Sur le plan thérapeutique, 30,3 % des patients ont été traités par hydroxyurée seule, 36 % mis sous Imatinib, la combinaison des 2 traitements était notée chez 30,3 % des patients. Avant 2015, la majorité des patients bénéficiaient d'un traitement cytoréducteur type Hydroxyurée. Au-delà de 2015 ; tous les patients ont été mis sous imatinib comme première ligne thérapeutique. 36 % des patients présentaient des effets secondaires aux ITK dont 78 % étaient hématologiques (anémie, neutropénie, thrombopénie). L'observance au traitement était bonne chez 59,6 % des patients. La réponse cytogénétique était obtenue chez 58,4 % des patients évalués. La réponse moléculaire était majeure chez 71 % des patients. 7 patients ont été switchés vers un ITK deuxième génération type nilotinib et 1 patient audasatinib. L'évolution était marquée par la survenue d'une accélération de la maladie chez 1 patient, et par l'accutisation chez 11 patients. 7 décès étaient notés dans notre série. Par ailleurs, 1 patiente a présenté une infiltration méningée pour laquelle elle a bénéficié d'intra-thécales thérapeutiques à base de : cytarabine, corticoïdes et méthotrexate. 1 patiente avait une localisation cérébelleuse, et une patiente avait une atteinte oculaire. Une grossesse était notée chez une patiente, traitée par interféron pégylé avec rémission hématologique et accouchement sans incidents.

**Conclusion.** La LMC représente un syndrome myéloprolifératif rare et grave, nécessitant une prise en charge adéquate, qui permet une stabilisation voire une rémission de la maladie. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase ont révolutionné la prise en charge de cette hémopathie maligne, et ont transformé son évolution et son pronostic.

#### 15-12 Résultats thérapeutiques d'un générique de l'imatinib mésylate chez les patients traités pour une leucémie myéloïde chronique

S. Kefi<sup>\*1</sup>, R. Ben Lakhal<sup>1</sup>, D. Jabeur<sup>2</sup>, M. Bchir<sup>1</sup>, H. B Neji<sup>1</sup>, E. Berred<sup>1</sup>, M. Achour<sup>2</sup>, Y. Ben Abdennebi<sup>1</sup>, R. Mansouri<sup>1</sup>, M. Bahri<sup>1</sup>, K. Kacem<sup>1</sup>, L. Aissaoui<sup>2</sup>, B. Meddeb<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hématologie clinique, Hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie ; <sup>2</sup> Service d'hématologie clinique, Hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie

**Introduction.** L'Imatinib Mésylate fut le premier inhibiteur de la tyrosine kinase qui a révolutionné le pronostic de la leucémie myéloïde chronique et représente jusqu'à présent le gold standard du traitement de première intention. Prenant conscience du coût de la prise en charge thérapeutique, les génériques de l'Imatinib représentent une alternative intéressante sur le plan économique. L'objectif de notre travail est de rapporter les résultats thérapeutiques du premier générique de l'Imatinib introduit dans notre pays depuis mars 2015.

**Patients et méthodes.** Nous avons mené une étude monocentrique rétrospective. Cette étude a inclus les patients pris en charge pour une LMC dans notre service d'hématologie entre mars 2015 et décembre 2016. Le traitement de première ligne était le générique de l'Imatinib à la dose de 400 mg par jour en phase chronique et 600 mg par jour en phase accélérée.

**Résultats.** Notre étude a porté sur 30 patients. L'âge médian était de 51 ans (12-67) et le sex-ratio était de 0,6. Au diagnostic, 84 % de nos patients étaient en phase chronique et 16 % en phase accélérée. Le score de Sokal était élevé chez 58 % des patients. Un patient en phase accélérée est décédé à 2 mois du traitement par progression de sa maladie. Une réponse hématologique complète a été obtenue dans les 3 mois par rapport au début du traitement chez les 29 patients évaluables. Parmi ces patients évaluables à 3 mois, 20 patients ont eu une évaluation moléculaire précoce. Le ratio bcr-abl/abl était inférieur à 10 % chez sept patients (35 %). Le taux de réponse cytogénétique complète était de 64 % avec un délai médian de 6 mois (6-24). Le taux de réponse moléculaire majeure était de 60 % avec un délai médian de 10 mois (6-30). La survie globale de notre population était de 93 % à 2 ans. Nous avons noté une toxicité liée au traitement chez 40 % des patients. Cette toxicité était d'ordre hématologique dans 59 % des cas avec une toxicité de grade 2-3 de l'OMS, d'ordre cutané dans 25 % des cas et digestif dans 16 % des cas.

**Conclusion.** Les résultats thérapeutiques ainsi que la toxicité liée au générique de l'Imatinib Mésylate semblent satisfaisants comparativement avec les résultats du produit princeps rapportés dans nos séries et celles de la littérature. Cependant nos résultats doivent être vérifiés sur une population de plus grande taille.

#### 15-13 Arrêt de l'imatinib dans la leucémie myéloïde chronique : expérience du service d'hématologie clinique et d'oncologie pédiatrique de Casablanca

M. Camara<sup>\*1</sup>, Q. Meryem<sup>2</sup>, M. Lamchahab<sup>3</sup>, S. Cherkaoui<sup>4</sup>, N. Khoubila<sup>4</sup>, M. Rachid<sup>5</sup>, M. Abdellah<sup>2</sup>, M. Harif<sup>4</sup>, Q. Asmaa<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hématologie clinique et Oncologie pédiatrique, CHU Ibn Rochd Casablanca, Maroc ; <sup>2</sup> Hématologie et oncologie pédiatrique, Hôpital 20-Août, Casablanca, Maroc ; <sup>3</sup> Hématologie et oncologie pédiatrique, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc ; <sup>4</sup> Service d'hématologie clinique et d'oncologie pédiatrique, Hôpital 20-Août 1953, Casablanca, Maroc ; <sup>5</sup> Service d'hématologie clinique et oncologie pédiatrique, centre hospitalier universitaire Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

**Introduction.** Les résultats de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chez les patients en phase chronique ont changé depuis l'introduction du traitement par les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK). Les résultats actualisés de l'étude Iris après 5 ans ont confirmé la place de l'Imatinib en première intention pour les LMC en phase chronique avec une survie globale proche de 90 %. Les réponses s'améliorent au cours du temps, avec des taux de réponse cytogénétique complète et moléculaire majeure atteignant respectivement 87 et 70 % à 5 ans. Cependant vue la durée et le coût du traitement, des stratégies sont mises en œuvre pour induire à l'arrêt du traitement et un suivi rapproché par le RTQ-PCR. L'objectif de notre étude de dresser le profil des patients suivis pour LMC en rémission moléculaire majeure (RMM) en arrêt d'Imatinib dans notre unité.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude descriptive et prospective sur une période allant de 2002 au 1<sup>er</sup> septembre 2018. Ont été inclus tous les patients suivis pour une LMC et mis sous Imatinib princeps ou copie. Le suivi moléculaire sous traitement a été fait à 3 mois, 6 mois, 12 mois puis chaque 6 mois. L'arrêt du traitement a été proposé aux patients qui étaient au moins en RM4 maintenue sur au moins 2 ans. Le suivi moléculaire a été fait également après l'arrêt du traitement chez tous nos patients.

**Résultats.** Ont été colligés 9 patients en arrêt d'Imatinib, âgés entre 32 ans-69 ans, avec une prédominance féminine. 2 n'avaient pas de splénomégalie au diagnostic. Les patients étaient tous en phase chronique. Le score de Sokal au diagnostic variait entre 0,8-3,38. L'ensemble de nos patients étaient Phi+ en dehors de 2 patients Phi-/BCR-ABL+. Aucun ACA n'avait été décelé. Nos patients ont atteint minimum la RMM4 maintenue sur au moins 2 ans avant l'arrêt du traitement. Nous avons obtenu un recul moyen de 2 ans chez nos patients en arrêt. Le suivi moléculaire RTQ-PCR a pu être réalisé chez nos patients à une moyenne de 4 mois la première année puis 6 mois à partir de la deuxième année. 2 patients ont eu une rechute moléculaire sans rechute clinique ou hématologique et ont repris le traitement.

**Conclusion.** Plusieurs études ont récemment démontré que la stratégie d'arrêt des ITK chez les patients en rémission moléculaire durable était sûre, efficace et permettait une amélioration de la qualité de vie. Également son impact positif sur la réduction considérable du coût du traitement est non négligeable. Nous avons une série non exhaustive mais qui souffle un vent d'espoir pour nos patients en RMM et qui amènerait à une discussion sur la stratégie d'arrêt du traitement au Maroc vue la difficulté du monitoring moléculaire de nos patients.

#### 15-14 Efficacité et tolérance au long cours de l'imatinib en première ligne chez les patients suivis pour une leucémie myéloïde chronique

S. Ahouch<sup>\*</sup>, EM. Mahtat, S. Jennane, H. El Maaroufi, M. Mikdame, K. Doghmi

Hématologie Clinique, Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V, Rabat, Maroc

**Introduction.** La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif chronique secondaire à la présence du chromosome Philadelphie ou du transcrit BCR-ABL à la biologie moléculaire (BM). Le traitement repose sur les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). L'imatinib est utilisé en première ligne dans notre contexte. Nous rapportons l'évolution de nos patients traités par cette molécule.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur 16 ans, du mois de février 2002 au mois d'août 2018 menée dans le service d'hématologie clinique de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat (HMIMV), incluant des sujets atteints de LMC et traités par les ITK. Les données épidémiologiques, cliniques, biologiques et évolutives ont été recueillies. Les réponses ont été évaluées selon les critères de l'ELN 2013.

**Résultats.** 51 dossiers ont été analysés, l'âge médian de nos patients était de 37 [18 ; 75] à légère prédominance masculine (ratio H/F de 1,3). 16 (31,37 %) patients avaient initialement des douleurs de l'hypocondre droit, 37 (72,5 %) une splénomégalie, et 2 (3,92 %) une infiltration du nerf optique. Les signes généraux et les épigastralgies n'étaient retrouvés que respectivement dans 9,8 % et 5,83 % des cas.

Selon le score de Sokal : 11 (21,57 %) étaient classés à risque faible, 29 (56,86 %) des patients étaient classés à risque intermédiaire, tous étant en phase chronique. Les 8 (15,68 %) patients haut risque étaient en phase accélérée dans 7 (13,72 %) cas. Tous nos patients ont bénéficié d'un caryotype initial objectivant typiquement la translocation t(9;22)(q34;q11) seule dans 37 (76,47 %) cas. Chez les 8 (15,68 %) patients présentant des anomalies cytogénétiques associées, 42 (82,35 %) patients étaient en phase chronique, 77 (13,72 %), en phase accélérée et 1 en phase blastique. Aucune de ces anomalies n'était de pronostic sombre – i(17)(q10) 27/del(7q) ou 3q26,2.

50 patients ont été initialement mis sous imatinib sauf un patient (1,96 %), traité par hydroxyurée puis INFa, avant l'introduction de l'imatinib. Les effets secondaires majoritairement rencontrés étaient une toxicité hématologique à type de thrombopénie, un œdème palpébral dans chez 2 (3,92 %) patients et un Dress syndrome dans 2 (3,92 %) cas. Une réponse optimale a été obtenue : réponse hématologique complète à 3 mois chez tous les patients, une réponse cytogénétique complète à 6 mois dans 13 (25,49 %) cas et réponse moléculaire majeure à 12 mois dans 7 cas. 29 (35,29 %) étaient en zone d'alerte avec obtention d'une rémission moléculaire majeure ou complète à 18,24 ou 36 mois de traitement. Un échec du traitement de première ligne a été retrouvé dans 15 (29,41 %) cas.

13 patients ont reçu une deuxième ligne de traitement : le nilotinib chez 12. Un patient (7,69 %) a reçu une chimiothérapie selon le protocole GRAAPH 2013 suivie d'un entretien par l'imatinib. 7 patients ont reçu du dasatinib en troisième ligne dont un patient réfractaire primaire aux 2 ITK et portant une mutation M244V. L'Allogreffe a été proposée à une patiente porteuse d'une mutation T3511. 3 cas de décès étaient dus à une transformation blastique avec résistance primaire ou secondaire aux ITK. Actuellement 52 % de nos patients sont en RM4,5-5.

**Conclusion.** L'évolution classique de la LMC a été révolutionnée par l'introduction des ITK de première et de deuxième génération, en améliorant la survie des patients. Nos résultats concordent avec la littérature et confirment l'efficacité et la bonne tolérance de l'imatinib à long terme.

### 15-15 Évaluation du traitement par imatinib des patients suivis pour leucémie myéloïde chronique en Algérie. Étude, nationale, multicentrique, et rétrospective sur 7 ans (2007 à 2013) : à propos de 1 007 cas. Groupe algérien de travail sur la leucémie myéloïde chronique

K. Djouadi<sup>1</sup>, K. DJOUADI<sup>1</sup>, A. Bouchakour<sup>2</sup>, S. Taoussi<sup>2</sup>, M. T. Abad<sup>2</sup>, Z. Ouchenan<sup>3</sup>, N. SidiMansour<sup>3</sup>, N. Abdennebi<sup>4</sup>, F. Harieche<sup>4</sup>, R. Ahmed Nacer<sup>4</sup>, R. M. Hamladi<sup>4</sup>, F.Z. Touil<sup>5</sup>, S. Hamdi<sup>5</sup>, B. Entasoltane<sup>6</sup>, M. Brahim<sup>6</sup>, M. Nachi<sup>6</sup>, M. A. Bekadja<sup>6</sup>, C. Kerrar<sup>7</sup>, I. Allam<sup>7</sup>, O. Djidjik<sup>7</sup>, N. B

<sup>1</sup> Hématologie, Hôpital Militaire Ain Naadja, Kouba, Algérie

**Introduction.** L'avènement des anti-tyrosine kinases a révolutionné la prise en charge de la LMC. En effet, à partir de l'an 2000, l'IMATINIB est devenu le gold standard du traitement de la LMC en phase chronique sur le plan international, alors que la greffe de moelle allo génique était jusque-là, le traitement de choix en première intention, s'il existe un donneur HLA compatible. But : évaluer l'efficacité et la toxicité de du traitement par Imatinib utilisé en Algérie. L'objectif principal est d'évaluer la survie globale et la survie sans progression.

**Patients et méthodes.** Étude longitudinale, Nationale, multicentrique, et rétrospective, incluant les patients algériens présentant une LMC en phase chronique et traités par Imatinib, de 2007 à décembre 2013. Caractéristiques des patients, circonstances de découverte de la maladie, examen clinique et paracliniques au moment du diagnostic : hémogramme, frottis sanguin, ponction de moelle osseuse, caryotype, biologie moléculaire, classification pronostique selon le score de Sokal et le score Eutos. Le traitement institué : Imatinib 400 mg/J, l'évaluation thérapeutique est faite selon les recommandations du GAT-LMC, qui tient compte des recommandations de l'ELN adaptées à nos conditions et moyens locaux : La réponse hématologique complète (RHC) à 3 mois, et la réponse moléculaire et/ou cytogénétique et/ou Fish à 6, 12, 18, 24 mois et plus selon les possibilités. À 6 mois : taux de bcr/abl < 10 %, si non on escalade les doses d'imatinib à 600 ou 800 mg selon la tolérance. À 12 mois on recherche la RMM (bcr/abl inférieur à 0,1 % selon l'ELN). Un ratio entre 0,1 et 1 % est considéré comme une bonne réponse selon GAT-LMC et le traitement par Imatinib est poursuivi. Suivi médian : 48 mois (12 à 84 mois). La survie globale et la PFS établies selon Kaplan Meier. L'analyse descriptive des variables quantitatives par le calcul des moyennes, médianes. L'analyse descriptive des variables qualitatives en % et intervalle de confiance à 95 %. Le test du Chi-carré est utilisé pour comparer entre deux variables.

**Résultats.** 1007 fiches évaluées, l'âge médian : 45,7 ans (6 à 87 ans), un sex-ratio H/F à 1,05. Le diagnostic de LMC est fait par un examen cytogénétique dans 33 %, par Fish chez dans 21 % et par biologie moléculaire dans 39 %. La classification (PC) selon Sokal : risque faible

18,7 %, intermédiaire 55,5 % et un risque élevé dans 25,8 %. Le score Eutos est recherché dans 573 cas, il est inférieur à 87 dans 97 % et supérieur à 87 dans 3 %. Une RHC à 3 mois : 90,1 %. Il n'y a pas de corrélation entre la RHC à 3 mois et la classification PC de SOKAL (p = 0,23), par contre on retrouve une corrélation significative avec le score Eutos (p < 10<sup>-3</sup>). L'évaluation moléculaire à 6 mois est pratiquée chez 222 patients : ratio bcr/abl < 10 % (66,5 %). La RMM à 12 mois : 55,4 %. La survie globale est de 84 % à 8 ans, elle est significativement corrélée au score de Sokal (p < 10<sup>-6</sup>). Taux d'échec : 11,5 % des cas et taux de rechute : 10,1 % en rapport avec une non-adhérence au TRT dans 50 % des cas et un manque de monitoring moléculaire régulier dans l'autre moitié des cas. La survie sans événement à 8 ans est de 76 %.

Bonne tolérance clinique et biologique 90 %. 8 % switchés vers un ITK de deuxième génération pour intolérance. Non-adhérence au TRT : 14,4 %.

**Conclusion.** L'imatinib, utilisé en Algérie, est une molécule efficace tant et bien tolérée. Un monitoring moléculaire est impératif, pour un suivi optimal des patients et une éducation thérapeutique suffisante pour une meilleure adhérence au traitement.

### 15-16 État des lieux de la maladie résiduelle moléculaire au cours de la leucémie myéloïde chronique chez des patients du Sud tunisien

R. Frikha<sup>\*1</sup>, M. Elloumi<sup>2</sup>, H. Kamoun<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Chu Hédi Chaker, Service de Génétique Médicale, Sfax, Tunisie ;

<sup>2</sup> Hématologie clinique, CHU Hedi Chaker, Sfax, Tunisie

**Introduction.** Le suivi moléculaire basé sur la quantification des transcrits BCR-ABL1 au cours de la leucémie myéloïde chronique (LMC) est une exigence dans l'évaluation du traitement par les inhibiteurs des tyrosines kinase (ITK). La réponse moléculaire majeure (RMM, avec un ratio BCR-ABL1 ≤ 0,1 % IS) constitue le but ultime du traitement. Actuellement plus que 40 % des patients auraient une réponse moléculaire profonde (RMP, avec un ratio BCR-ABL1 ≤ 0,01 % IS).

Nous relatons dans ce travail, l'évolution de la maladie résiduelle moléculaire chez des patients Tunisiens suivis pour LMC ; sous ITK.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective ayant colligé 121 patients Tunisiens suivis pour LMC, durant une période de trois ans (2016-2018). La quantification du transcrit BCR-ABL a été réalisée par un automate GenXpert Ultra. L'évolution optimale est définie par une RMM à 12 mois et une RMP à 18 mois.

**Résultats.** La réponse moléculaire était majeure et profonde chez 25,6 % et 45,6 % respectivement. L'évolution de la maladie résiduelle est optimale dans 74 % contre seulement 11 % d'échec chez les patients sous ITK.

**Conclusion.** Les caractéristiques de la maladie résiduelle chez nos patients (précocité de RMM, ratio à 3 mois) devraient être considérées pour entamer l'arrêt de traitement chez certains ayant une évolution optimale profonde et durable. Toutefois ; il est indispensable de développer des stratégies visant à éliminer les cellules résiduelles de la niche hématopoïétique en cas d'échec.

### 15-17 Les anti-tyrosine kinases de deuxième génération dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique en deuxième ligne

MT. Abad\*, Y. Bouchakor Moussa, S. Taoussi, S. Oukid, F. Lamraoui, N. Rekab, KM. Benlabiod, H. Brahimi, M. Bradai

Hématologie, CAC, laboratoire de recherche hémopathies malignes et hémoglobinopathies, université Blida 1, Blida, Algérie

**Introduction.** Les anti-tyrosine kinases (ITK) de première (ITK1) ou deuxième génération (ITK2) ont radicalement modifié l'évolution de la LMC. Nous rapportons les résultats du dasatinib et du nilotinib chez des patients (pts) LMC intolérants ou résistants à l'imatinib.

**Patients et méthodes.** De janvier 2007 à mai 2018, 367 pts suivis pour LMC ont reçu de l'imatinib. 84 pts (22,8 %) ont été switchés vers un ITK2 : 44 pts (52,3 %) vers le dasatinib et 40 pts (47,7 %) vers le nilotinib.

**Groupe dasatinib :** âge moyen = 42 ans ; 38 M/19 F, sex-ratio = 2, durée moyenne sous imatinib = 19,7 mois ; dasatinib en deuxième ligne en raison de 10 échecs cytogénétiques (ECy) (22,7 %), 27 échecs hématologiques (61,3 %) (EH) dont 10 acutisations, 5 résistances secondaires (RS), 2 toxicités G4 (4,4 %) (PNN, Plaqa).

**Groupe nilotinib :** âge moyen = 45,8 ans, 32 M/17 F, Sex-ratio = 1,8 ; durée moyenne sous imatinib = 24 mois ; switch : 15 pts pour résistance primaire dont 6 acutisations, 18 ECy dont 4 toxicités G3 (Plaqa, pancytopenie) ; 6 RS ; Rash cutané = 4 pts (10 %).

**Résultats. Groupe dasatinib.** Le dasatinib a été bien toléré chez 20 pts (45,4 %) ; des effets secondaires (ES) ont été notés chez 24 pts (54,5 %) dont 10 ont nécessité la réduction de la dose et 7 pts un arrêt définitif du médicament ; une neutropénie G3-4 a été notée chez 4 pts, une thrombopénie G3-4 chez 6 pts, un rash cutané chez 2 pts, des douleurs osseuses G3 chez 4 pts, des crampes musculaires chez 4 pts, une diarrhée

G3 chez 5 pts dont une RCUH, un épanchement pleural G3-G4 chez 4 pts, une ascite, un syndrome de Sweet et 1 toxicité hépatique. La réponse thérapeutique : 25 RHC/44 (56,8 %), 19 échecs (EH) (43,8 %) dont 13 acutisations ; 19 RCyC/41 (46,3 %) dont 14 RMM (34,1 %) ; 22/41 échecs cytogénétiques (ECy) (53,6 %).

**Groupe nilotinib.** La tolérance était bonne chez 23 pts (57,5 %) ; ES chez 17 pts (42,5%) dont 9 ont nécessité une réduction de dose à 400 mg/j et 3 un arrêt définitif du traitement. Une pancytopenie G4 a été notée chez 2 pts ; une bicytopenie G4 chez 2 pts ; une neutropénie G3 chez 1 pt ; une thrombopénie G3-4 = 10 pts ; Toxicité hépatique = 1 pt ; Crampe = 2 pts ; Rash cutané = 2 pts ; Réponse au nilotinib = 26/40 RHC (65 %), 14 échecs hématologique (35 %) ; 13/37 RCyC (35,1 %), 12 RMM/37 (32,4 %) (RMM4 = 6, RMM4,5 = 2) ; 24/37 échecs cytogénétiques (64,8 %) dont 8 acutisations.

**Devenir.** 58/84 pts sont vivants (69 %), 26 encore sous dasatinib (21 pts en deuxième ligne et 5 en troisième ligne). Pour le dasatinib : les médianes de survie globale et de survie sans progression sont non atteintes ; Pour le nilotinib 25 pts sont encore sous traitement (21 en deuxième ligne et 4 en troisième ligne), la médiane de SG est de 161 mois et la SSP est non atteinte. On relève 7 échecs aux trois ITK dont 4 greffés. 26 pts sont décédés (31 %), 16 sous dasatinib et 6 sous nilotinib dont 22 pts (84,6 %) par acutisation et 4 après GMO.

**Conclusion.** En analysant l'efficacité des ITK2, une réponse optimale en deuxième ou troisième ligne est obtenue chez 37 pts (37 %), avec 30 % de RMM, un rattrapage de l'échec primaire dans 38,6 % et secondaire dans 78 % dans la LMC-PC sans différence entre les 2 ITK2 quelle que soit la période. Pour l'échec hématologique et l'acutisation les résultats sont similaires entre les 3 ITK ; pour la tolérance, nous révélons une toxicité similaire et croisée avec l'imatinib surtout hématologique. Les ITK2 sont une alternative de rattrapage de l'échec cytogénétique et de l'intolérance non croisée, peu d'efficacité en cas d'échec hématologique, l'efficacité comparable à celle de l'imatinib dans les formes transformées, la toxicité révélée est comparable à celle de l'imatinib.

#### 15-18 Approche épidémiologique de la leucémie myéloïde chronique : étude algérotunisienne de 1 195 cas sur 5 ans (2010 à 2014)

K. Djouadi<sup>1</sup>, K. Djouadi<sup>1</sup>, R. Ahmed Nacer<sup>2</sup>, R. M. Hamladi<sup>2</sup>, M. T. Abad<sup>3</sup>, S. Hamdi<sup>4</sup>, F. Griffi<sup>5</sup>, N. Boudjerra<sup>6</sup>, M. Belhani<sup>6</sup>, H. Ait Ali, M. A. Bekadja<sup>8</sup>, Bechir<sup>9</sup>, N. SidiMansour<sup>10</sup>, M. Saidi<sup>11</sup>, M. Mehalhal<sup>12</sup>, N. Lakhdari<sup>13</sup>, F.Z. Ardjoun<sup>1</sup>, Hôpital Hédi Chaker sfax<sup>14</sup>, EH. Touham<sup>15</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, Hôpital Militaire Ain Naadja, Kouba, Algérie

**Introduction.** La LMC représente 7 à 15 % des leucémies chez l'adulte, Son incidence en Algérie est 0,4/100 000 habitants en 2009. Sa prévalence dans le monde est en progression depuis l'avènement des anti-tyrosine kinases. Dans cette étude, nous essayons d'établir une approche

épidémiologique algérotunisienne, de la LMC et de connaître les caractéristiques de cette affection dans les deux pays.

**Patients et méthodes.** Étude rétrospective, longitudinale, multicentrique, ayant inclus les patients algériens et tunisiens présentant une LMC diagnostiquée entre janvier 2010 et décembre 2014. Les caractéristiques cliniques et biologiques : hémogramme, frottis sanguin, ponction de moelle osseuse, cytogénétique, biologie moléculaire, phase de la maladie et la classification pronostique selon le score de Sokal et le score Eutos. Tests biostatistiques : incidence, prévalence.

**Résultats.** 1195 fiches étudiées : 171 Tunisie et 1 024 Algérie. L'incidence globale dans la population algérotunisienne : 0,49/100 000 habitants, taux de prévalence de 2,31/100 000 habitant. L'incidence globale en Tunisie 0,30/100 000 habitants. Une prévalence de 165 cas en 2014. En Algérie l'incidence est de 0,53/100 000 habitants avec une prévalence de 1030 en 2014. L'âge médian 48 ans (3-90 ans). Pic de fréquence (45-49 ans) sex-ratio H/F de 1,2. Pas de notion d'exposition à risque. Le délai entre le début des troubles et la date de diagnostic est en moyenne de 127 jours (1-667 jours). Circonstances de découverte : fortuite dans 30,5 % (n = 355), une splénomégalie 39,7 % (n = 463), une asthénie 24,6 % (n = 287), une complication 8,4 % (n = 95). Signes généraux dans 424 cas (36,4 %) : Amaigrissement 22,6 % (n = 263), Sueurs profuses 13,8 % (n = 13,8%). Douleurs osseuses 7,8 %, splénomégalie 81,7 % (n = 952) avec un débord splénique moyen de 11,5 ± 5,3 cm (1 à 28 cm). des hémorragies (ecchymoses et hématomes) 13,5 % (n = 97), thrombose : 0,9 % (n = 09), crise de goutte : 0,8 % (n = 9). Biologie : hémogramme (n = 1 185), taux moyen des globules blancs 171, 223 G/L (34,700 à 984, 800 G/L), HB 10,2 g/dL (4 à 17 g/dL), plaquettes 394,070 G/L (85 à 1340 G/L). Frottis sanguin 96,3 % (n = 1 121) : myélémie : 43,2 % (10 à 98 %). Le médullogramme est pratiqué dans 55 % (n = 641), GB 76,5 % (40 à 99 %), érythroblastes 10,5 % (0 à 82 %), taux moyen de blastes : 3,6 %. Le caryotype : 38,1 % (n = 444), le Phi 423 cas (95,3 %), des ACA dans 17 cas (3,8 %). Fish dans 281 cas (24,1 %) et le transcrit bcr/abl est retrouvé dans 257 cas (91,4 %). PCR : 672 cas (57,7 %) le transcrit bcr/abl est retrouvé dans 100 % des cas, type précisé dans 373 cas : b2a2 159 cas (42,6 %), b3a2 180 cas (48,3 %), autres transcrits dans 34 cas (9,1 %). La LMC est diagnostiquée en phase chronique dans 88,8 % (n = 1 051), en accélération 9 % (n = 107), en phase d'acutisation : 3,1 % (=37). La répartition des patients selon la classification pronostique de Sokal (n = 948) retrouve une prédominance du risque intermédiaire : 54 % (n = 511), haut risque (n = 287) 30,3 %, faible risque 16 % (n = 152). Le score Eutos est précisé dans 769 cas (66 %), il est inférieur à 87 dans 661 cas (86 %) et supérieur à 87 dans 108 cas (14 %).

**Conclusion.** L'incidence de la LMC dans la population algérotunisienne est de 0,49/100 000 habitants avec un taux de prévalence 2,31/100 000 habitant (une prévalence en 2014 de 1 158 cas). Pic de fréquence entre 45 et 49 ans. Prédominance des hauts risques et intermédiaires, selon la classification pronostique de Sokal.