

La Leucémie Myéloïde Chronique (LMC)



Dr Zohra OUCHENANE,
Dr Sihem KEBAILI,
Pr Noureddine Sidi MANSOUR.
Service d'Hématologie, CHU Constantine

Résumé

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne clonale affectant les cellules souches hématopoïétiques, caractérisée par une anomalie chromosomique acquise : la translocation t(9,22) (q34;q11), définissant le chromosome Philadelphie ; le gène de fusion BCR-ABL présente alors une activité tyrosine kinase anormale, de ce fait la LMC constitue un modèle physiopathologique unique, et avec les progrès accomplis ces dernières années dans le domaine de la biologie moléculaire, son traitement a connu un bouleversement par l'introduction d'inhibiteurs de tyrosine kinase spécifiques de BCR-ABL, tels l'imatinib, le dasatinib, le nilotinib, le bosutinib et dernièrement le Ponatinib.

>>> Mots-clés :

LMC, Philadelphie, BCR-ABL, antityrosines kinases.

>>> Abréviations :

BCR=breakpoint cluster region ; ABL=Abelson ; ARNm=ARN messenger ; STAT=signal transducer and activator of transcription ; PI3k=phosphatidyinositol3-kinase ; JAK=januskinase.

Introduction - Définition :



La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif des cellules souches hématopoïétiques, appartenant au groupe des syndromes myéloprolifératifs. Cette maladie clonale est caractérisée par la présence d'un chromosome anormal, le chromosome Philadelphie (Ph). Il s'agit dans sa forme classique d'une translocation entre le chromosome 9 et le chromosome 22 t(9;22) (q34;q11), mettant en continuité les gènes BCR et ABL, ceci a pour conséquence la production d'un ARN de fusion et d'une protéine chimérique BCR-ABL tyrosine kinase anormale ^[1].

Historique : des dates sont importantes dans la LMC :

- Décrite pour la première fois en 1945 par Bennett en Ecosse et Virchow en Allemagne.
- Mise en évidence en 1960 par Peter Nowell et David Hungerford d'un chromosome 22 anormalement raccourci portant le nom de la ville d'origine (Philadelphia)

Abstract

Chronic myelogenous leukemia (CML) is a clonal hematopoiesis malignancy affecting hematopoietic stem cells, characterized by an acquired chromosomal abnormality translocation t(9,22) (q 34,q11) defining the Philadelphia chromosome ; the BCR-ABL fusion gene has a abnormal tyrosine kinase activity, thus the CML constitutes a unique physiopathological model, the progress made in the last years in the field of molecular biology, his treatment has been disrupted by the introduction of tyrosine kinase inhibitors specific BCR-ABL, such as imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib and lately Ponatinib.

>>> Key-words :

CML, Philadelphia, BCR-ABL, tyrosine kinase inhibitors.

- En 1973, Rowley montre l'existence d'un échange de fragments entre les chromosomes 9 et 22 : il s'agit de la translocation respectivement en q34 et q11 : t(9,22) (q34, q11).

- Durant les années 1980, la biologie moléculaire a montré que les points de cassure se situent au niveau des gènes ABL (oncogène Abelson) du chromosome 9 et BCR (Break point cluster région) du chromosome 22.

- Dans les années 1990, George Daley et ces collaborateurs démontrent que le gène anormal BCR-ABL est responsable de la LMC et dont la protéine générée est à l'origine de son potentiel oncogénique [2].

Épidémiologie :

La LMC est peu fréquente. Elle représente approximativement 7 à 15% des leucémies de l'adulte selon les séries publiées. L'incidence varie en fonction des pays, en Algérie, l'incidence est plus faible mais croissante, elle passe de 0,19/100.000 habitants en 1994 à 0,44/100.000 habitants en 2009 et à 0,53/ 100.000 habitants en 2016. La prévalence en 2017 est de 1669 cas. La LMC est une

pathologie qui survient surtout entre 30 et 40 ans, mais peut se voir à tout âge, y compris chez l'enfant [3]. En Algérie, l'âge moyen au diagnostic est de 44 ans. Cette maladie touche préférentiellement les hommes avec un sex-ratio H/F de 1,12 [3].

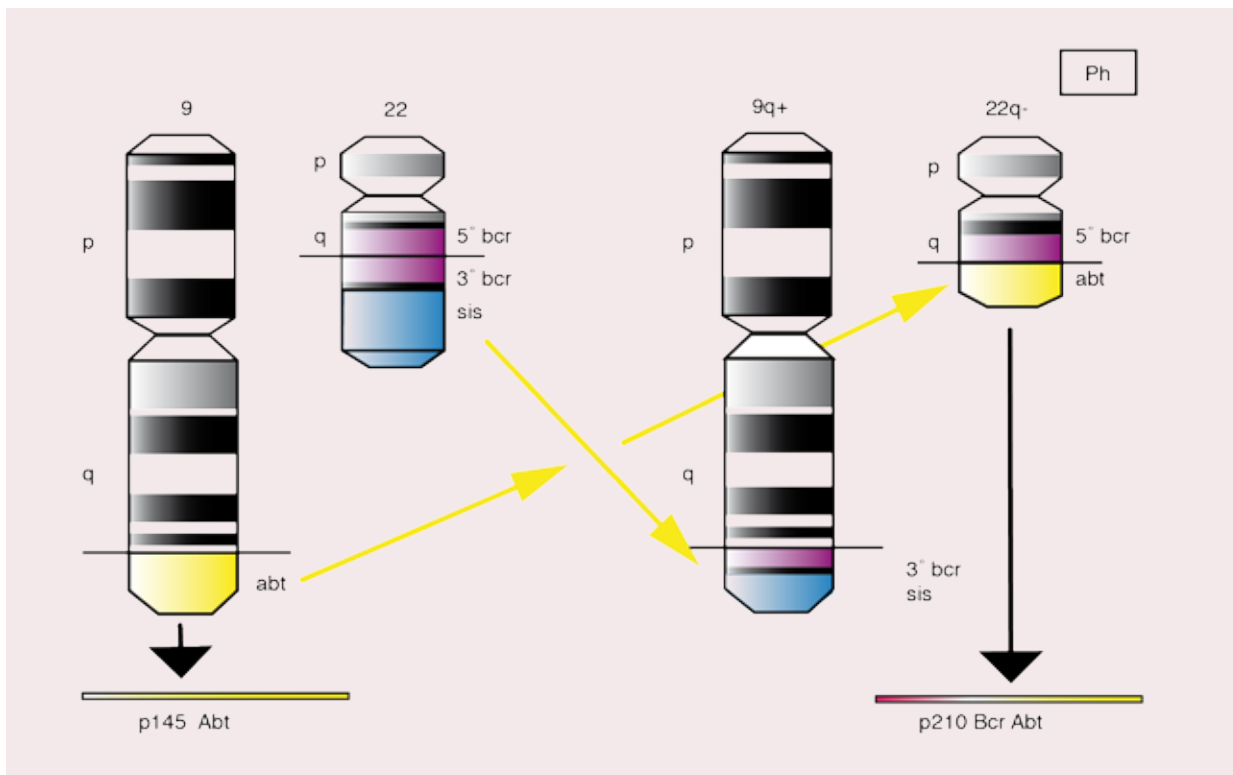
L'étiologie de la LMC semble inconnue. Il a été rapporté quelques observations de LMC familiale mais aucun facteur génétique n'a pu être identifié. Il existe des facteurs favorisants tels que les radiations ionisantes, l'exposition prolongée au benzène ou à certaines thérapies anticancéreuses.

Physiopathologie :

Réarrangement chromosomique de la LMC

Chromosome Philadelphie :

Le chromosome Philadelphie est présent dans la quasi-totalité des LMC et dans environ 25% des cas de leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte. Il résulte d'une translocation réciproque équilibrée entre les bras longs des chromosomes 9 et 22.



La translocation t(9;22) (13)

Gènes impliqués dans la LMC :

Gène ABL et sa protéine :

Structure : Chez l'homme, ce gène est localisé au niveau du chromosome 9(q34), son extrémité 5' étant orientée vers le centromère. Il comporte 11 exons dont 2 alternatifs (1a et 1b) séparés par un intron de 200 Kb où se situe la plupart des cassures observées dans la LMC.

La protéine ABL qui en dérive contenant l'exon 1a (majoritaire), a une localisation nucléaire prédominante et celle contenant l'exon 1b, a une localisation membranaire. C'est une protéine appartenant à la famille des tyrosines kinases (TK), de 1454 kDa et qui possède des domaines d'homologie SH (Src-homology). Ces domaines d'homologie sont le site catalytique responsable de la phosphorylation des résidus tyrosines.

Le gène BCR et sa protéine :

Structure : Le gène BCR se positionne sur le bras long du chromosome 22. Il s'étend sur 135 kb et comprend 23 exons, il est transcrit en ARN_m qui code pour une protéine cytoplasmique de 160 kb d'expression ubiquitaire.

Le réarrangement BCR-ABL : la translocation t(9,22) entraîne un réarrangement des gènes situés au voisinage des points de cassure et la constitution sur le chromosome 22 d'un gène de fusion hybride comportant la partie 5' (N-terminale) du gène BCR et la partie 3' (C-terminale) du gène ABL. La fusion se fait entre l'exon b2 ou b3 de BCR et l'exon a2 d'ABL. Ce gène BCR-ABL est transcrit en ARN messager de 8,5 kb, lequel est traduit en une protéine hybride BCR-ABL. Les points de cassure sur ABL sont très variables, et peuvent se situer en trois endroits :

M-BCR (major BCR) : La coupure se produit préférentiellement entre les exons b2 et b3 ou b3 et b4 et permet la formation des produits de fusion b2a2 et b3a2. Les ARNm produits codent pour une protéine de 210 kDa, observée au cours de la LMC.

m-BCR (minor BCR) : Le point de cassure se situe entre les exons e1 et e2. L'ARN_m qui en résulte code pour une protéine chimérique de 190 kDa, retrouvée dans les leucémies aiguës lymphoblastiques Ph+, les syndromes myélodysplasiques et exceptionnellement la LMC.

u-BCR (micro break point) : Le point de cassure se situe entre les exons 10 et 20 du gène BCR (transcrit dérivé e19a2). L'ARNm code pour une protéine de 230 kDa, observée dans la leucémie chronique à polynucléaires neutrophiles⁽⁴⁾.

Oncogenèse induite par BCR-ABL : la dérégulation de l'activité tyrosine kinase interfère avec les signaux cellulaires normaux impliqués dans le processus de prolifération, d'adhésion cellulaire, de différenciation et d'apoptose, en phosphorylant différents complexes protéiques. Les principales voies de signalisation affectées sont les voies RAS, JAK/STAT, PI3K^[5]. Les conséquences induites par cette protéine chimériques sont^[6] :

- Inhibition de l'apoptose
- Inhibition de l'adhésion des progéniteurs LMC au stroma
- Dégradation des protéines de régulation par le protéasome
- Modification de la régulation par les cytokines
- Instabilité génique

Étude clinique LMC en phase chronique :

Circonstances de découverte : Le début est insidieux et les signes menant à la découverte de la maladie sont peu caractéristiques :

La découverte fortuite à l'occasion d'un examen systématique est retrouvée dans 40% des cas, la sensation de pesanteur ou de douleur au niveau de l'hypochondre gauche en rapport avec une splénomégalie est retrouvée dans 50% des cas, une altération de l'état général avec asthénie, amaigrissement, anorexie, fébricule et sueurs nocturnes, ou bien à l'occasion d'une complication inaugurale telle un priapisme, une crise de goutte, une lithiase urinaire.

Examen clinique : la splénomégalie (SPM) est le signe majeur retrouvé dans 50 à 70% des cas, elle est ferme, indolore, mobile avec la respiration. Sa surface est lisse et le bord antérieur est crénelé. Sa longueur se mesure sur la ligne médio-claviculaire en cm de débord sous costal (débord splénique ou DS). Une hépatomégalie (HPM) modérée peut s'observer dans 10 à 40% des cas.

Biologie :

Bilan hématologique :

- **Hémogramme :** l'étude de l'hémogramme et l'analyse du frottis sanguin (FS) suffisent pour évoquer la maladie.
- Une hyperleucocytose franche comprise entre 20.10⁹ leucocytes/l et 500.10⁹ leucocytes/l ; faite d'une polynucléose neutrophile vraie (30% à 40%),

d'une éosinophilie (5% à 10%), et d'une basophilie (3 à 10%).

- Une myélémie > 20% (métamyélocytes, myélocytes, promyélocytes et rares myéloblastes <5%). Il n'y a pas d'hiatus de maturation.

- Une anémie très modérée, normocytaire normochrome peu régénérative, peut se voir.

- Une thrombocytose avec un taux plaquettaire entre 500 et 800.10⁹ thrombocytes/l, parfois supérieur à 1000.10⁹/l. La thrombopénie est rare en phase chronique.

- **Myélogramme** : le frottis médullaire est très riche avec augmentation de la densité cellulaire prédominant sur la lignée granulocytaire (80 à 90%). Le médullogramme est inutile pour le diagnostic, mais il reste indispensable car il permet de définir le pourcentage des blastes et de déterminer ainsi la phase de la maladie et également la réalisation du caryotype.

- **Biopsie ostéo-médullaire (BOM)** : on constate une moelle très riche avec raréfaction ou disparition des adipocytes, une hyperplasie mégacaryocytaire avec une fibrose modérée au début pouvant s'aggraver au cours de l'évolution.

Techniques d'identification de la translocation t(9,22) : Le diagnostic de la LMC repose sur la mise en évidence du chromosome Philadelphie (Ph) ou de son équivalent moléculaire le transcrite BCR-ABL.

- **Cytogénétique conventionnelle (caryotype)** : c'est l'examen de référence pour mettre en évidence le chromosome Ph présent dans 95% des cas. Il est retrouvé dans les précurseurs granuleux, les mégacaryocytes, les érythroblastes, les monocytes ainsi que dans les lymphocytes T et B médullaires. Il permet également la recherche des variants du Ph, et les autres anomalies chromosomiques additionnelles (ACA) qui sont retrouvées dans 5 à 10% des cas au diagnostic [7,24].

- **FISH (Hybridation In Situ en Fluorescence)** : recommandée en cas d'absence du chromosome Ph au caryotype conventionnel, ou de chromosome Ph masqué et en cas d'échec du caryotype médullaire (pas de mitoses).^[8]

- **Biologie moléculaire : PCR (Polymérase Chain Réaction)** : Dans la LMC, elle permet de mettre en évidence l'équivalent moléculaire du chromosome Philadelphie : le transcrite BCR- ABL à par-

tir des cellules médullaires ou plus facilement sur un prélèvement sanguin, deux techniques sont utilisées : la RT- PCR (Reverse Transcriptase Polymérase Chain Réaction) classique qualitative et la RQ- PCR (quantitative) ou RT- PCR en temps réel qui permet de quantifier la maladie résiduelle^[9].

Autres examens complémentaires : Acide urique, LDH, Histaminémie, thrombopathie, Score PAL, taux de vitamine B12.

Évolution :

L'évolution naturelle de la LMC passe par 3 phases, la phase chronique, la phase accélérée et enfin la phase blastique. En absence de traitement, l'évolution est inéluctablement mortelle.

La phase chronique sus-décrite, dure en moyenne 3 à 4 ans.

La phase accélérée correspond à la transition entre la phase chronique et la phase blastique. Sa durée est de 12 à 18 mois. Chez certains patients, cette phase passe inaperçue ou est inexistante^[10].

La phase blastique c'est la dernière phase de la LMC dont l'espérance moyenne de vie est de 3 à 6 mois. La transformation aiguë s'effectue en transformation myéloïde chez 70% des patients et en transformation lymphoïde chez les autres^[11]. On constate de nombreuses anomalies chromosomiques portant sur le nombre des chromosomes, décrites dans environ 80% des cas.

Pronostic :

Pour une meilleure évaluation du pronostic et afin de choisir le traitement le mieux adapté aux patients, il a été instauré un certain nombre de grilles d'évaluation qui permettent d'établir des scores pronostiques ou index pronostiques très fiables. Il s'agit du :

Score de Sokal : Quatre paramètres sont utilisés : L'âge, la taille de la rate en centimètres du rebord costal, le taux des plaquettes et le pourcentage des blastes circulants. Cet indice permet de séparer trois groupes (faible, intermédiaire, élevé) dont la médiane de survie est significativement différente^[12].

Score d'EUTOS : Il s'agit d'un facteur prédictif de la RCyC à 18 mois. Il tient compte de deux paramètres, le débord splénique (DS) et le pourcentage des PN

basophiles. Le calcul se fait selon la formule suivante : $(DS \times 4) + (\% \text{ PNB} \times 7)$. Les patients sont classés en 2 groupes, haut risque (score >87) et bas risque (score = 87).

Score d'Hasford : Ce score est calculé à partir de données suivantes :

Age, taille de la rate en cm, pourcentage des blastes circulants, pourcentage d'éosinophiles et basophiles circulants ainsi que le taux des plaquettes ^[13].

Score de Gratwohl : Qui permet d'estimer la survie à 5 ans des patients qui sont proposés pour une allo-greffe de moelle osseuse. Il dépend de l'âge, du stade de la LMC, de l'intervalle entre la greffe et le diagnostic, du sexe du receveur et du type de donneur. Sept cotes ont été ainsi établies de 0 à 6, sachant que 0 représente le pronostic le plus favorable ^[14].

Diagnostic différentiel :

- Myélémies réactionnelles
- Splénomégalie myéloïde (SM)
- Thrombocytémie essentielle
- Leucémie myélomonocytaire chronique
- Leucémie à polynucléaires neutrophiles : Le chromosome Ph et le transcrit BCR-ABL sont absents.
- Leucémie myéloïde chronique atypique (a-LMC): les critères diagnostiques selon l'OMS sont: Hyperleucocytose persistante, myélémie $>10\%$, basophilie $< 20\%$ et monocytose $< 1.10^9/L$, blastose médullaire $< 20\%$, signes de dysplasie affectant plusieurs lignées, absence de gènes de fusion BCR-ABL.
- LAL à chromosome Ph : Elle constitue le diagnostic différentiel possible d'une LMC en phase de transformation aiguë ^[15].

Traitement :

Mesures d'urgence : On recommande une hospitalisation en cas d'hyperleucocytose symptomatique, pour faire une cytoréduction, mettre un hypo-uricémiant ou instaurer une hyperhydratation alcaline. Il peut exister des indications de cytophère thérapeutique en cas de leucostase ou de priapisme.

Chimiothérapie conventionnelle : Hydroxy-urée :

Le traitement cytoréducteur par l'Hydroxy-urée garde toute sa place en cas d'hyperleucocytose symptomatique et/ou de thrombocytose $>100.109/L$ avant de

débuter un traitement spécifique de la maladie^[16].

Interféron : Les IFN- α 2a et 2b recombinants, utilisés aujourd'hui dans le traitement de la LMC en phase chronique chez les patients qui ne pouvaient pas bénéficier d'une greffe mais les ITK sont désormais le traitement de première intention et l'IFN est quelquefois associé à l'imatinib en cas de résistance ^[17].

Greffe de moelle osseuse : Aujourd'hui, la greffe de cellules souches allogéniques est le seul traitement éradicateur de la LMC quel que soit le stade de la maladie. Grâce au conditionnement et à l'effet greffon versus leucémie, elle permet l'élimination des cellules leucémiques et la reconstitution d'une hématopoïèse normale ^[18]. Cependant, malgré les progrès qui permettent de réduire la toxicité et la mortalité liées à la greffe (immunosuppresseurs, anti infectieux, conditionnements moins agressifs, nouvelles sources de CSH), elle s'accompagne toujours d'un taux de mortalité non négligeable qui limite son indication.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) :

Objectifs thérapeutiques et définition des critères de réponse aux traitements par les ITK :

Trois niveaux de réponses sont observés au cours du traitement de la LMC selon les recommandations de l'ELN (European Leukemia Net) ^[19] :

- **La réponse hématologique complète (RHC) :** rate non palpable, taux de GB $< 10.10^9/l$, absence de myélémie, basophilie sanguine $< 5\%$ et taux de plaquettes $< 450.000.10^9/l$.

- **La réponse cytogénétique (RCy) :** RCy complète : 0% de cellules médullaires Ph positives, RCy partielle : 1 à 35%, RCy majeure $< 35\%$, RCy mineure : 36% à 65 %, RCy minime : 66% à 95 %, Absence de réponse $> 95 \%$.

- **La réponse moléculaire :** dite majeure (RMM) quand il y a réduction d'au moins 3 log du taux de BCR par rapport aux valeurs initiales, BCR-ABL/ABL $< 0,1\%$ par RQ-PCR, la réponse est complète (RMC) si le transcrit BCR-ABL est indétectable.

Recommandations de l'ELN : Depuis le début du traitement par les antityrosines kinases, le groupe ELN n'a cessé de stratifier des recommandations quant à l'évaluation de la réponse sous ces différentes formes (hématologique, cytogénétique et moléculaire) et la recherche de signes annonciateurs de la progression de la maladie (tableau).

Recommandations de l'ELN 2013^[20]

6 mois	RMM : BCR-ABL < 1% et/ou Ph+ 0%	BCR-ABL : 1-10% et/ou Ph+ : 1-35%	BCR-ABL > 10% et/ou Ph+ > 35%
12 mois	BCR-ABL ≤ 0,1%	BCR-ABL > 0,1-1%	BCR-ABL > 1%
Après et à tout moment	BCR-ABL ≤ 0,1%	ACA/Ph- (-7 ou 7q-)	- Perte RHC - Perte RCyC - Perte RMM* - Mutations - ACA/Ph+

Temps	Réponse Optimale	Alerte	Echec
Diagnostique	N/A	Sokal élevé ACA / Ph+	N/A
3 mois	RHC BCR-ABL ≤ 10% et/ou Ph+ ≤ 36%	BCR-ABL > 10% et/ou Ph+ : 36-95%	Pas RHC et/ou Ph+ > 95%

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) :

Mésylate d'imatinib (GLIVEC) : son mécanisme d'action repose sur la neutralisation de l'activité tyrosine kinase de la protéine BCR-ABL par inhibition compétitive de l'ATP au niveau du site catalytique. Il en résulte une inhibition de l'autophosphorylation, une inhibition de la prolifération et l'induction de l'apoptose. La posologie varie selon la phase de la maladie, phase chronique 400 mg/j, phase d'accélération 600 mg/j, 600 à 800 mg/j pendant la phase blastique ^[21].

Résistance primaire et secondaire à l'imatinib :

Résistances secondaires : sont définies par des critères cliniques, cytogénétiques et moléculaires. Elles sont observées chez des patients ayant déjà obtenu une réponse à l'imatinib et leur fréquence augmente avec l'évolution de la maladie.

Résistances primaires : rares, correspondent à une maladie réfractaire d'emblée et aux critères d'échec définis dans le tableau des recommandations de l'ELN.

Mécanismes de résistance : Le mécanisme de résistance est bien souvent lié à une mutation biologique du gène BCR-ABL, dans le cas contraire, la cause est pharmacologique.

- Les mécanismes BCR-ABL dépendants sont :

• La mutation du domaine BCR-ABL kinase : Elle représente 50 à 90% de la résistance secondaire. Plus de 50 mutations BCR-ABL ont été détectées chez des patients résistants. Elles intéressent toutes les régions de l'ABL kinase. Néanmoins 4 régions ont été mises en avant et qui sont : la boucle P, la thréonine 315, la méthionine 351 et la boucle A.

• Amplification ou la surexpression de BCR-ABL : qui est observé dans 10% des cas.

- Les mécanismes BCR-ABL indépendants : sont d'origine pharmacologique et sont :

- Une augmentation du transport de l'imatinib qui dépend du gène MDR1, si celui-ci est muté ou amplifié, les protéines exprimées ABC1 et BCRP, responsables de l'efflux d'imatinib, vont voir leur activité augmenter et donc diminuer la concentration d'imatinib. Il y a également diminution de l'influx d'imatinib dans les cellules par inhibition de la pompe hOCT1,
- Un taux d'imatinib plasmatique insuffisant par inobservance ou interaction médicamenteuse (mécanisme extracellulaire), ce qui souligne l'intérêt du dosage de l'imatinib,
- Une activation d'autres voies de signalisation indépendantes de BCR-ABL (SRC kinases, Ras),
- Une instabilité génomique avec une évolution clonale de la maladie constamment associée à l'apparition d'anomalies cytogénétiques additionnelles.

Inhibiteurs de 2^{ème} génération :

Dasatinib (SPRYCEL) : c'est un inhibiteur puissant, 300 fois l'activité in vitro de l'imatinib, de BCR-ABL et la voie Src. Il est actif sur la plupart des mutations de la protéine BCR-ABL, sauf la T315I. Il est indiqué dans la LMC en phase chronique, accélérée ou blastique, en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib. La posologie recommandée est de 100 mg/j en phase chronique, elle est de 140 mg/j dans les phases accélérée ou blastique.

Nilotinib (TASIGNA) : c'est un puissant inhibiteur de l'activité tyrosine kinase ayant une forte affinité pour le site ATP de la kinase. Il est 25 fois plus puissant in vitro que l'imatinib. Il est indiqué dans la LMC en phase chronique et accélérée, chez les patients résistants ou intolérants à l'imatinib ^[23]. Indiqué à la dose de 400 mg x 2/j à 12h d'intervalle.

Bosutinib : c'est un inhibiteur des Src kinases et de BCR-ABL. Il est 200 fois plus puissant que l'imatinib in vitro, mais inactif sur la T315I [22].

Inhibiteurs de 3ème génération : Ponatinib : La mutation T315I est retrouvée chez 4% à 19% des patients résistants à l'imatinib [23]. Le Ponatinib représente l'espoir de ces patients.

Conclusion :

Actuellement, le traitement de la LMC est de mieux en mieux codifié, les recommandations récentes de l'*European Leukemia Net* (ELN) permettent maintenant de mieux positionner la greffe de cellules souches et d'envisager la place des inhibiteurs de deuxième génération. La surveillance moléculaire et l'interprétation des résultats permettent d'ajuster avec précision les doses d'inhibiteurs.

Références bibliographiques :

1. Flandrin G. La nouvelle classification OMS des hémopathies malignes. *Hématologie* 2001;7: 136-41.
2. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human granulocytic leukemia. *Science* 1960 ; 132 : 1497.
3. Djouadi-Lahlou K. Etude épidémiologique nationale de la leucémie myéloïde chronique : travail coopératif et multicentrique sur une période de 16 ans. A propos de 1927 cas (1994-2009)
4. Abdennebi-Mansour N. Le traitement de la leucémie myéloïde chronique en première phase chronique par l'imatinib chez les patients n'ayant pas de donneur HLA compatible. Thèse de doctorat en sciences médicales ; Alger ; Novembre 2010.
5. Herlet S. Les inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique chez l'adulte, du Glivec aux traitements de deuxième génération, conséquence de la sortie de la réserve hospitalière pour le pharmacien d'officine. Thèse de doctorat en sciences médicales ; Nancy; mars 2010.
6. Arkesteijn G-I-A, Martens A-C-M, Hagenbeek A. Bivariate flow karyotyping in human Philadelphia-positive chronic myelocytic leukemia. *Blood* 1998;72: 282-286.
7. Fabarius A, 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;26: 6760- 68.
8. Amare PS, Baisane C, et al. FISH: a highly efficient of molecular diagnosis and prediction for disease course in patients with

myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*2001;131: 125-134.

9. Gabert J, Beillard E, Vander Velden VH et al. Standardization and quality control studies of real time quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease in leukemia. A Europe Against Cancer Program. *Leukemia*;2003;17: 2318- 2357.
10. James W- Vardiman, Nang lee Harris and Richard D-Bruning. The world health organisation (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100: 2292- 2303.
11. Calabretta B, Perrotti D. The biology of CML-blast crisis. *Blood* 2004 ; 103 : 4010-4022.
12. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M et al. Prognostic discrimination in good risk chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984;63: 789- 99.
13. Hasford J, Pffirman M, Helmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with CML treated with interferon alfa. *J. Nat. Ins* 1998;90: 850-8.
14. Gratwohl A, Herman J, Goldman JM et al. Risk assessment for patients with CML working party of the European Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). *Lancet* 1998 ; 352 : 1087-92.
15. Benakli M, Hamladji RM, Ahmed-Nacer R. leucémie myéloïde chronique. *Nouvelle revue médicale* 2010 ;8 :46-56.
16. Hehlmann R, Berger V, Pffirrmann M et al. Randomised comparison of interferon alpha and hydroxy-urea, with hydroxy urea monotherapy by the combination of interferon alpha and hydroxyl-urea. *Leukemia* 2003;17:1529-37.
17. Talpaz M, Kantarjian HM, Mc Credie KB, Trujillo JM, Keating JM, Gutterman JU. Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon alpha in CML. *N. Eng. J. Med* 1986;314: 1065-1069.
18. Goldman JM, Gale RP, Fefer A. Bone marrow transplantation for CML in chronic phase. *Ann Intern Med*; 1988 :806-814.
19. Baccarani M, Cortes J, Niederwieser D, Saglio G, Apperly J, Cervantes F, Deninger M, Gratwohl A, Guilhot F, Hochhaus A, Horowitz M, Hugues T, Kantarjian H, Larson R, Rachid J, Simonson B, Silveira RT, Gldman J, Helmann R. Chronic myeloid leukemia: An update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. *Journ of clini oncolo* 2009 ; 35 : 6041-51. : Baccarani ELN 2009
20. Baccarani M et al, *Blood* 2013 Aug 22 ;122(8) : 872-84.
21. Goldman JM, et al. Chronic myeloid leukemia- advances in biology and new approaches to treatment. *N Eng J Med* 2003;349: 1451-64.
22. Brummendorf TH, Cervantes F, Kim D. Bosutinib is safe and active in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2008;26: 372.
23. Cortes JE, et al. Phase I study of Ponatinib, best response to therapy CP-CML. *Blood* 2011; (11892): abstract 602.24 :

Abonnez-vous!

Inscription **gratuite*** sur le site

www.el-hakim.net

(*): exclusivement réservé aux professionnels de la santé

Prolonger la **SURVIE***



Évaluation du traitement après 6 cycles¹

Traitement jusqu'à progression de la maladie¹

VIDAZA[®] est indiqué dans le traitement des patients adultes non éligibles pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) et présentant:

- un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque intermédiaire-2 ou élevé selon l'index pronostique international (International Prognostic Scoring System, IPSS);
- une leucémie myélomonozytaire chronique (LMMC) avec 10 à 29% de blastes médullaires sans syndrome myéloprolifératif;
- une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) avec 20 à 30% de blastes et dysplasie de lignées multiples, selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)



* Le traitement par VIDAZA[®] a été associé à une durée de survie médiane de 24,46 mois contre 15,02 mois chez les patients sous traitements conventionnels soit une différence de 9,4 mois avec une valeur $p=0,0001$ avec le test du log-rank stratifié.²

1. Mentions légales.

2. Fenaux P, et al Lancet Oncol. 2009;10(3):223-32.

Date de préparation: février 2016 MENA-ALG-VID 16 002

Vidaza[®]
azacitidine

25 mg/ml, poudre pour suspension injectable