

LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE (LMC)

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne appartenant au groupe des syndromes myéloprolifératifs. Elle est caractérisée par la présence d'un marqueur chromosomique au niveau des cellules hématopoïétiques: le chromosome de Philadelphie (chromosome Ph1). Celui-ci consiste en fait dans le raccourcissement du bras long d'un chromosome 22, conséquence de la translocation t(9;22)(q34.1,q11.2). Le produit du gène chimérique BCR-ABL, la protéine BCR-ABL, a une forte activité tyrosine kinase et est responsable de la transformation leucémique. Cette protéine est devenue la cible d'un inhibiteur puissant, l'imatinib, dont la grande efficacité thérapeutique a profondément modifié la prise en charge et le pronostic de la LMC.

Le traitement des patients atteints de LMC a reposé ces dernières années sur l'imatinib et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) mais, récemment, deux nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase sont devenus disponibles. Les effets sur le long terme de l'imatinib sont maintenant connus et le monitoring moléculaire des patients est devenu précis et exigeant.

A - EPIDEMIOLOGIE

En France, l'incidence de la LMC est estimée à 1 à 2 nouveaux cas / 100 000 habitants et par an. L'âge moyen au diagnostic est de 54 ans et la maladie touche 1,4 homme pour 1 femme [1]. 50% des cas sont des diagnostics fortuits : 97 % en phase chronique, 1,6 % en phase accélérée et 1,4 % en phase blastique d'emblée [2]. La prévalence est en augmentation en raison de la diminution nette du taux de mortalité, au moins au cours des 6 premières années après le diagnostic.

B - DIAGNOSTIC

- **Clinique** : Splénomégalie (mesurée cliniquement en cm sous l'auvent costal), signes généraux non spécifiques. Le plus souvent aucun symptôme.
- **Cytologique** : Sang : Hyperleucocytose avec myélémie (myéloblastes, myélocytes, promyélocytes, métamyélocytes) harmonieuse, thrombocytose fréquente, basophilie caractéristique. Moelle osseuse : hyperplasie myéloïde harmonieuse, micromégacaryocytes.
- **Cytogénétique** : Mise en évidence au niveau de la moelle osseuse du chromosome Ph1 ou de l'un de ses variants, par cytogénétique conventionnelle ou par hybridation in situ (FISH), dans près de 95 % des cas.
- **Moléculaire** : Mise en évidence du transcrite BCR-ABL par PCR quantitative (RQ-PCR) dans le sang ou la moelle osseuse. Typage et quantification initiale du taux du transcrite.

C - SCORES PRONOSTIQUES

La caractérisation initiale de la maladie permet le calcul de scores pronostiques validés sur de grandes séries de patients [3, 4]. Ils tiennent compte de l'âge, du sexe, du débord splénique (et non pas la taille totale de la flèche splénique) en cm (mesuré cliniquement ou par échographie), des paramètres sanguins (% de blastes circulants, numération plaquettaire, hématoците, % de basophiles, % d'éosinophiles). Ils discriminent des sous-groupes de patients et peuvent orienter le traitement. Un score de risque de la greffe, calculable lorsqu'un donneur est identifié, peut guider l'indication de greffe allogénique [5].

D - TRAITEMENTS

1. **Le traitement par imatinib** (400 mg/j en phase chronique) est recommandé en première intention pour tous les patients atteints de LMC en phase chronique car il induit des réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires rapides et durables [6] (AMM du 19/12/2002), avec une tolérance très satisfaisante par rapport à l'association interféron + aracytine. L'efficacité et les effets indésirables à long terme de l'imatinib sont maintenant connus [7], avec une absence de progression chez tous les patients en réponse moléculaire majeure (taux de transcrit égal ou inférieur à 0,1) et avec, à 7 ans, 93% des patients en survie sans progression. Des doses plus fortes d'imatinib (600 ou 800mg/j), les associations imatinib et autres agents antileucémiques et le monitoring plasmatique de l'imatinib relèvent actuellement du domaine de la recherche.
2. **L'échec au traitement par imatinib est défini comme suit (Tableau 1) :**
 - absence de rémission hématologique complète à 3 mois,
 - absence de réponse cytogénétique à 6 mois
 - moins qu'une réponse cytogénétique majeure à 12 mois (% de cellules médullaires Ph1+ > 35%)
 - absence de réponse cytogénétique complète à 18 mois,
 - perte de la réponse ou apparition de mutations dans BCR-ABL

Le traitement par des inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération est indiqué en cas d'intolérance ou de résistance à l'imatinib [8, 9]. Le dasatinib est donné à la dose de 100mg par jour, le nilotinib à la dose de 400mg 2 fois par jour.

L'allogreffe de CSH est recommandée chez les patients en phase accélérée ou en transformation aiguë après obtention d'une réduction tumorale par inhibiteurs de tyrosine kinase donnés seuls ou en association.. Elle est aussi indiquée en cas de mutation T315I ou en cas d'échec des inhibiteurs de deuxième génération chez des sujets jeunes possédant un donneur HLA identique.

Le recours à l'hydroxyurée est possible chez les patients qui présentent une contre indication absolue aux inhibiteurs de tyrosine kinase ou qui ne peuvent pas, du fait de leur âge ou de leur condition physique, recevoir une allogreffe de CSH.

E - SUIVI (Tableau 2)

- 1. Sur le plan clinique** : 1er mois de traitement, puis aux 3ème, 6ème, 9ème et 12ème mois, puis tous les 4-6 mois ensuite.
- 2. Sur le plan biologique** : hémogramme hebdomadaire le 1er mois puis tous les mois la première année. Evaluation cytogénétique médullaire aux (3ème), 6ème, (9ème) et 12ème mois, puis 1 fois/an. Evaluation moléculaire (RQ-PCR) aux 3ème, 6ème, 9ème et 12ème mois puis tous les 4 à 6 mois ensuite. La recherche d'une mutation BCR-ABL est recommandée chez les patients réfractaires primaires ou présentant une progression moléculaire, cytogénétique, hématologique ou clinique de la maladie sous traitement par Imatinib. La PCR doit être réalisée dans un laboratoire agréé.

REFERENCES

1. Nicolini F, Rousselot P, Guilhot F, Guilhot J. Leucémie Myéloïde Chronique: une prise en charge spécifique pour le sujet âgé. Société Nationale Française de Médecine Interne. 2005.
2. Bories D, Devergie A, Gardembas-Pain M, al. e. Stratégies thérapeutiques et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. *Hématologie* 2003;9:497-512.
3. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, *et al.* Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984;63:789-99.
4. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, *et al.* A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:850-8.
5. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A, *et al.* Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 1998;352:1087-92.
6. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, *et al.* Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004.
7. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, *et al.* Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408-17.

- 8.** Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, Rea D, Dorlhiac-Llacer PE, Milone JH, *et al.* Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26:3204-12.
- 9.** Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F, *et al.* Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110:3540-6.

Tableau 1. Critères de définition de la réponse de la LMC à l'imatinib en 2009

Moments	Echec	Réponse suboptimale	Réponse optimale
3 mois	Absence de RCH (maladie stable; progression)	Absence de réponse cytogénétique (Ph > 95%)	RCH et au moins réponse cytogénétique mineure Ph+ ≤ 65%
6 mois	Réponse hémato incomplète Pas de réponse cytogénétique (CgR) (Ph+ > 95%)	Ph+ >35%	Au moins réponse cytogénétique majeure (Ph+ ≤ 35%)
12 mois	Plus de 35% cellules Ph+	Réponse cytogénétique partielle	Réponse cytogénétique complète
18 mois	Pas de Rcy complète	Pas de réponse moléculaire maj	Réponse moléculaire majeure
En cours	Perte de RCH Perte de RCC Mutation	Perte de MMolR Mutation	Réponse moléculaire majeure stable ou s'améliorant

Tableau 2. Recommandations de calendrier de suivi clinique, biologique standard, cytogénétique et moléculaire de la LMC en phase chronique en 2009

	Mois 1	Mois 3	Mois 6	Mois 9	Mois 12	Ultérieurement
Examen clinique	x	x	x	x	x	x ^{***}
NFS	x [*]	x	x	x	x	x ^{**}
Biochimie Bilan hépatique	x [*]	x	x	x	x	x ^{**}
Caryotype médullaire			x		x	x ^{****}
PCR quantitative BCR-ABL sanguine		x	x	x	x	x ^{***}

* Toutes les semaines. ** Tous les mois *** Tous les 4-6 mois **** sur indication clinique