

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

MEDDEB Balkis pour le groupe d'Hématologistes ayant participé à la préparation du consensus de prise en charge des leucémies myéloïdes chroniques

**Pr Meddeb B_{1.}, Dellagi K_{2.}, Khelif A_{3.}, Pr Ag Belhaj Ali Z_{1.},
Ben Abid H_{1.}, Ben Othman T_{4.}, Elloumi M_{5.}, Laâtiri M.A_{3.}**

1- Service d'hématologie clinique Hôpital Aziza OTHMANA

2- Département d'hématologie Institut Pasteur

3- Service d'hématologie clinique Hôpital Farhat Hached Sousse

4- Centre National de Greffe de moelle osseuse

5- Service d'hématologie Hôpital Hedi Chaker Sfax

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

EXAMENS DEMANDES AU DIAGNOSTIC

- Hémogramme complet avec formule leucocytaire détaillée.
 - Myélogramme avec le détail de la différenciation granuleuse.
 - Étude cytogénétique sur moelle
 - Étude moléculaire qualitative sur prélèvement sanguin
 - Examens biologiques standard : Créatinémie, acide urique, bilan hépatique (transaminases, phosphatases alcalines et bilirubine).
 - Typage HLA : chez les patients âgés de moins de 40 ans , leur fratrie et parents.
- le calcul des scores de Sokal (et/ou Hasford) et du Gratwohl recommandés

Scores	Sokal	Hasford	Gratwohl
Paramètres	<ul style="list-style-type: none"> -Age -Taille de la rate -% blastes (sang) -Taux de plaquettes -Hématocrites -Sexe 	<ul style="list-style-type: none"> -Age -Taille de la rate -% blastes(sang) -Taux de plaquettes -% basophiles -% éosinophiles 	<ul style="list-style-type: none"> -Age -Stade -Type de donneur -Intervalle entre le diagnostic et la greffe (<ou >1 an)
Catégories à risque	<ul style="list-style-type: none"> < 0.8 : faible 0.8 -1.2 : moyen >1.2 : élevé 	<ul style="list-style-type: none"> < 780 : faible 780 -1480 : moyen > 1480 : élevé 	<p>Score de 0 à 7 corrélation avec : mortalité liée à la greffe, survie post greffe et rechute post greffe</p>

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

- Sont exclus du traitement par l'Imatinib (Glivec) les patients âgés de plus de 75 ans. Toutefois, ces patients peuvent recevoir d'autres thérapeutiques (hydroxyurée, Interféron...).
- La prise en charge pour les patients d'âge ≤ 75 ans dépendra : de la tranche d'âge, du score de Gratwohl, du stade de la maladie et de l'existence ou non d'un donneur HLA-identique.

Prise en charge LMC en 1ère phase chronique (≤ 75 ans)

- **L'allogreffe sera proposée d'emblée chez les sujets d'âge ≤ 30 ans, ayant un donneur HLA-identique et un score de Gratwohl ≤ 2 , et ceci quel que soit le score de Sokal (et / ou Hasford).**
- **Ces patients devront avoir un suivi moléculaire quantitatif tous les 6 mois en post- allogreffe.**

En cas de rechute post-allogreffe, les patients recevront soit de l'Imatinib soit des transfusions de lymphocytes du donneur.

Prise en charge LMC en 1ère phase chronique (≤ 75 ans) :

Autres patients

*** IMATINIB (Glivec)**

- Dose initiale : 400 mg/j en continu
- Évaluation de la réponse :
 - . Hémogramme complet / 15 js jusqu'à 1 mois puis 1 fois /mois.
 - . Bilan hépatique et rénal / 15 js jusqu'à 1 mois puis 1 fois /mois.
 - . Caryotype médullaire à 6 mois du traitement.
 - . Quantification du transcrit BCR-ABL seulement chez les patients en rémission cytogénétique complète (RCC).

Prise en charge LMC en 1ère phase chronique (≤ 75 ans) :

- Adaptation du traitement en fonction de la réponse hématologique à 3 mois (M3) :

La réponse hématologique complète (RHC) est définie par la disparition du syndrome tumoral et la normalisation de l'hémogramme

- Évaluation à 3 mois

a/ Si RHC à 3 mois : poursuite du Ttt à la même dose

→ évaluation cytogénétique à 6 mois

Prise en charge LMC en 1ère phase chronique (≤ 75 ans) :

b/ Si absence de RHC à 3 mois :

**→ doubler la dose d'Imatinib (800 mg/j) et nouvelle évaluation
3 mois plus tard.**

→ Si RHC (à 6 mois du début) : poursuite du traitement à dose renforcée adaptée à la tolérance hématologique et évaluation cytogénétique 6 mois plus tard (12 mois du début de traitement) [M12].

→ si échec du traitement (à 6 mois du début du Ttt [M6]:

- Allogreffe de moelle si donneur HLA-identique et âge < 40 ans.

- Arrêt de l'Imatinib dans les autres situations (âge ≥ 40 ans et absence de donneur).

Prise en charge LMC en 1ère phase chronique (≤ 75 ans) :

- Adaptation du traitement en fonction de la réponse cytogénétique à 6 mois du début de traitement [M6]:

- Définition :

- . Rémission cytogénétique complète (RCC) [0% de mitose Ph+]
- . Réponse cytogénétique majeure (RCM) : [< 35 % de mitoses Ph+] :
- . Réponse cytogénétique mineure (RCm : ≥ 65 % mitoses Ph+) :

Prise en charge LMC en 1ère phase chronique (≤ 75 ans) :

Adaptation du traitement en fonction de la réponse cytogénétique à 6 mois du début de traitement [M6]:

a/ Rémission cytogénétique complète(RCC) :

- . Poursuite du traitement à la même dose (400 mg/j) .
- . Évaluation cytogénétique : 1 fois /an. [M18, M30...]
- . Évaluation **quantitative** du transcrit BCR-ABL :
 - 1 fois / 3 mois si réduction tumorale ≤ 3 log .
 - 1 fois / 6 mois si réduction tumorale > 3 log .

Adaptation du traitement en fonction de la réponse cytogénétique à 6 mois du début de traitement [M6]:

b/ Réponse cytogénétique majeure (RCM) : [$<35\%$ de mitoses Ph+] :

- Poursuite de l'Imatinib à la même dose.
- Évaluation cytogénétique à 12 mois [M12] puis 1 fois/an [M24...].
- Pas d'évaluation moléculaire **quantitative** sauf si obtention d'une réponse cytogénétique complète

Adaptation du traitement en fonction de la réponse cytogénétique à 6 mois du début de traitement [M6]:

c / Réponse cytogénétique mineure :

- **Doubler la dose de l'Imatinib (800 mg/j) et l'ajuster en fonction de la tolérance hématologique et biologique.**
- **Évaluation cytogénétique 6 mois plus tard [M12].**
 - **RCC ou RCM : poursuite du traitement en l'adaptant en fonction de la tolérance.**
 - **en l'absence de RCC ou RCM : poursuivre le traitement pendant 12 mois et nouvelle évaluation cytogénétique [M24].**

Si toujours pas de réponse cytogénétique :

- **Allogreffe de moelle si âge < 40 ans et donneur HLA- Identique.**
- **Arrêt de l'Imatinib dans les autres situations.**

Prise en charge LMC en 1ère phase accélérée :

Définie selon les critères de l'IBMTR (International Bone Marrow Transplantation Registry).

- **Nécessité de renforcer le traitement pour contrôler le taux de globules blancs**
- **Doublement rapide des GB (< à 5 jours)**
- **Somme des blastes et des promyélocytes $\geq 20\%$ dans le sang ou la moelle**
- **Somme des basophiles et des éosinophiles $\geq 20\%$ dans le sang**
- **Anémie ou thrombopénie non liée au Busulfan ou à l'hydroxyurée**
- **Thrombocytose persistante**
- **Anomalies chromosomiques additionnelles (Trisomie 8, isochromosome 17, Deuxième chromosome Philadelphie).**
- **Majoration de la splénomégalie**
- **Apparition de chlorome ou d'une myélofibrose.**

PRISE EN CHARGE DE LA LMC EN PHASE ACCELEREE :

*** Sujets \leq 40 ans , ayant un donneur HLA-identique**

- Imatinib (600 – 800 mg/j) pendant 3 mois.**
- Puis allogreffe de moelle osseuse.**

*** Sujet $>$ 40 ans et /ou n'ayant pas de donneur HLA-identique**

- Imatinib (600 – 800 mg/j).**
- Évaluation de la réponse selon les mêmes critères que la LMC en 1ère phase chronique.**

Prise en charge de la LMC en phase blastique :

Phase d'acutisation :

Définie par plus de 20% de blastes dans la moelle avec apparition de signes généraux, d'un syndrome tumoral (adénopathie, hépatomégalie) ou de signes d'insuffisance médullaire (anémie ou thrombopénie).

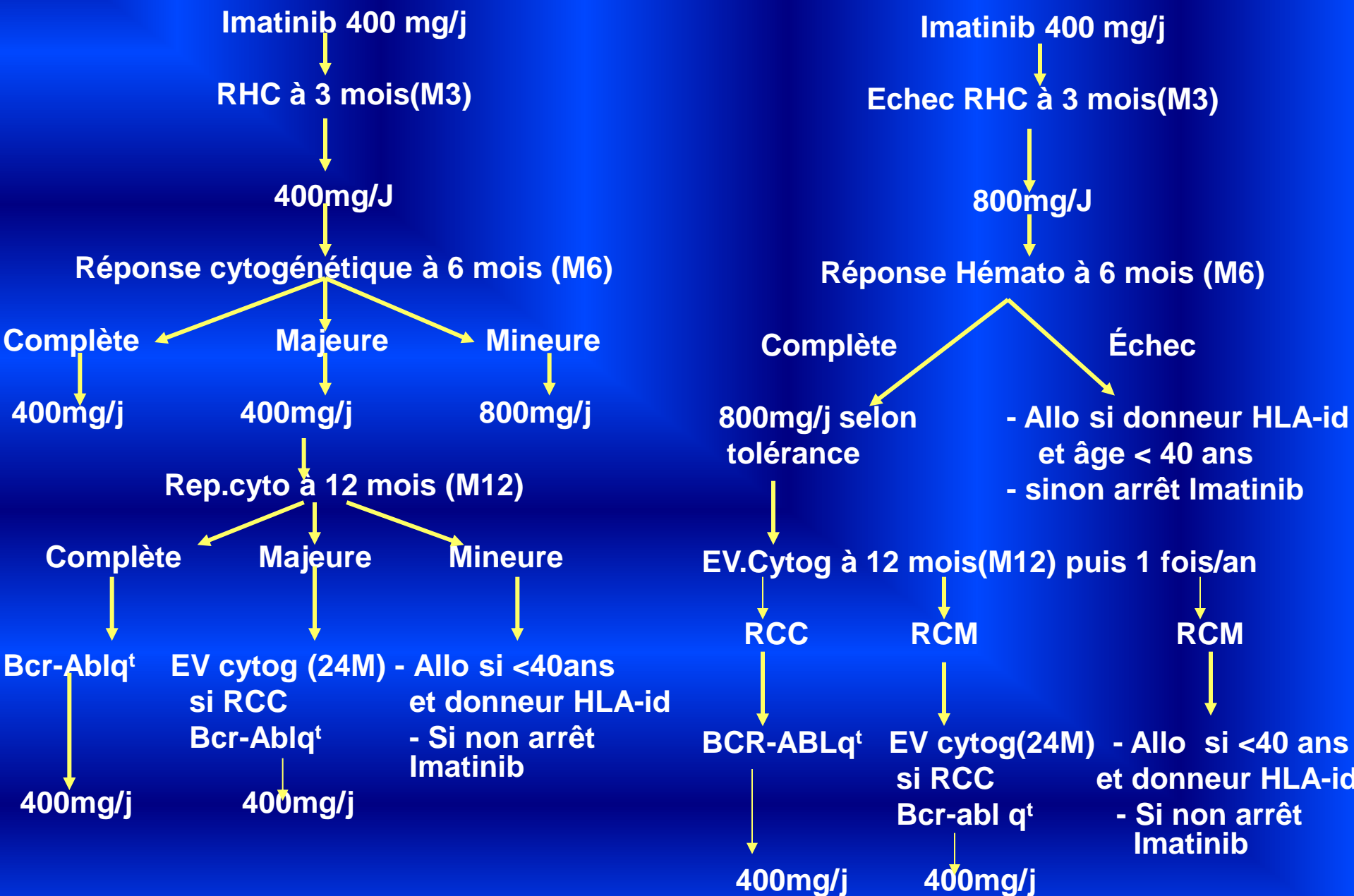
- Pas d'Imatinib.**
- Pas d'allogreffe.**
- Traitement palliatif.**

Prise en charge de la LMC en phase chronique :

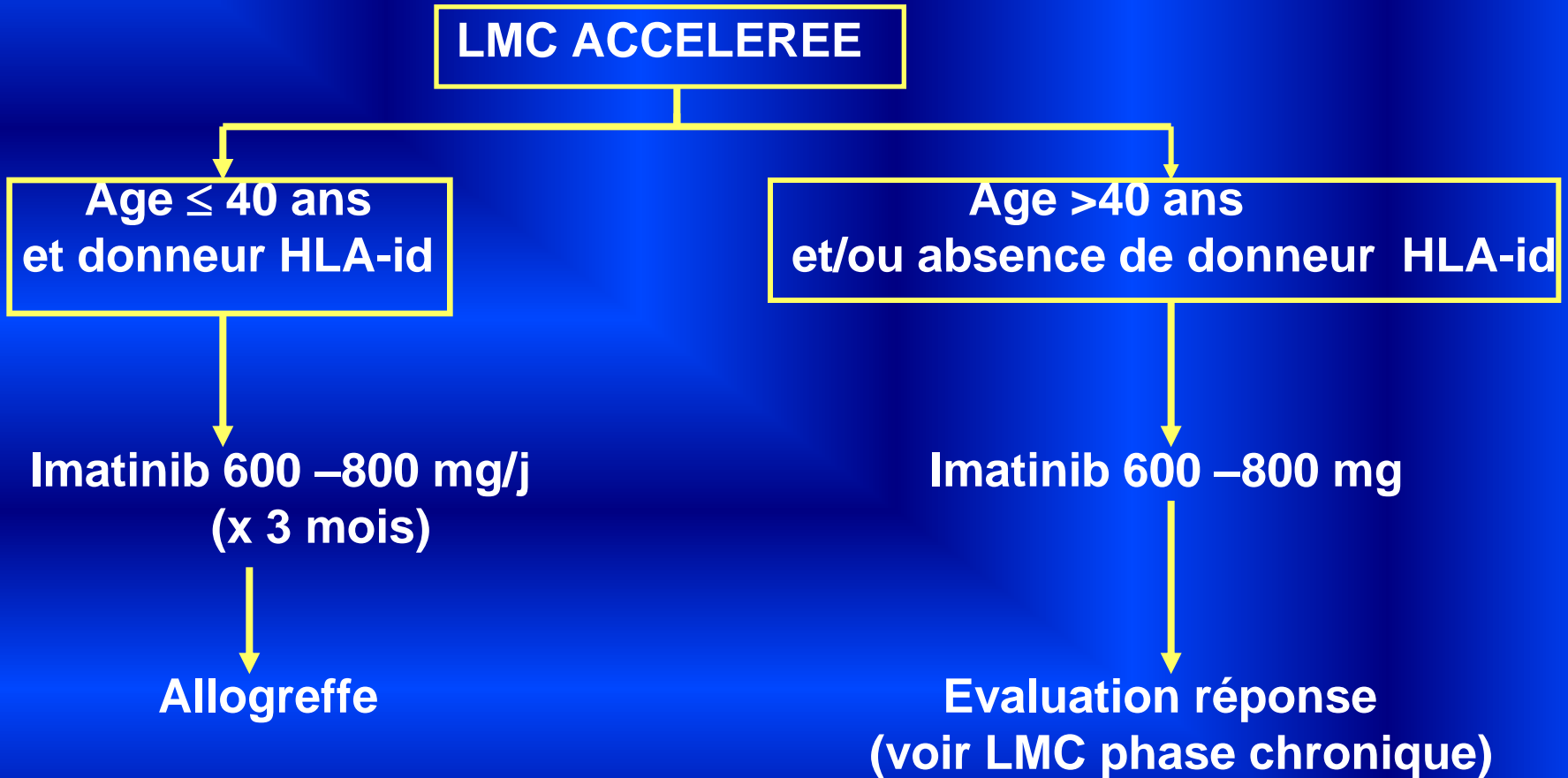
Allogreffe en 1^{ère} intention

**≤ 30 ans
+ donneur HLA-id
+ Gratwohl ≤ 2**

Allogreffe de MO



LMC en phase avancée (≤ 75 ans)



LMC en phase avancée (≤ 75 ans)

LMC EN PHASE BLASTIQUE



Pas d'allogreffe

Pas d'Imatinib

Ttt palliatif

ALLOGREFFE DANS LMC : INDICATIONS

1/ Phase chronique :

a/ ≤ 30 ans + donneur HLA-id + Gratwohl ≤ 2 (en première intention)

b/ Absence de RHC à M6 :

- âge < 40 ans

- donneur HLA-id : quelque soit le Gratwhol

c/ Absence de RCC ou RCM à M24 :

Si âge < 40 ans

+ donneur HLA-id : quelque soit le Gratwhol

2/ Phase accélérée :

- Age ≤ 40 ans

- Donneur HLA-id

- Après Imatinib 600 à 800mg/j pendant 3 mois .