

Article original

Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase dans le Traitement de la Leucémie Myéloïde Chronique : Expérience du Niger.

Chronic myeloid leukemia treatment with tyrosine kinase inhibitors Experience of Niger.

Malam-Abdou Bade¹, Andia A², Djibrilla A¹, Sani Beydou², Brah S², Daou M, Adehossi E².

¹Service d'Onco-Hématologie de l'Hôpital National de Niamey, BP 238 Niamey, Niger

²Service de Médecine Interne de l'Hôpital National de Niamey, BP 238 Niamey Niger

AUTEUR CORRESPONDANT : Andia Abdoukader. Service de Médecine Interne de l'Hôpital National de Niamey, BP 238. Tel +22790753095

Email : abdoukader79@yahoo.fr

RÉSUMÉ

INTRODUCTION. La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une prolifération monoclonale maligne des cellules sanguines due à la présence du chromosome Philadelphie (ch Ph) ou du transcrit BCR-ABL à la biologie moléculaire (BM). Dans ce travail nous rapportons l'expérience de l'utilisation des Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase (TKIs) dans la LMC au Niger.

PATIENTS ET MÉTHODES. Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée en oncohématologie et en Médecine Interne de l'HNN de janvier 2009 à septembre 2015 (6 ans) où 15 patients étaient suivis pour LMC et traités par TKIs. Les aspects épidémiologiques, thérapeutiques et pronostiques ont été évalués.

RESULTATS. L'âge moyen au diagnostic était de 46,7 ans (extrêmes : 19 à 68) avec une prédominance masculine (9 cas/15). La splénomégalie était retrouvée dans 100% des cas. Le taux moyen de l'hémoglobine, des leucocytes et des plaquettes étaient respectivement de 9,35 g/dl (extrêmes : 6-12,1), 296 G/L (extrêmes : 85-342) et 575 G/L (extrêmes : 158-740). Le transcrit de type BCR-ABL b2a2 b3a2 était présent dans huit cas, le BCR-ABL b2a2 b3a3 dans un cas et six cas avaient le Ch Ph. Un patient est décédé avant la mise sous Imatinib et les 14 autres ont une réponse hématologique complète. Un cas a répondu au contrôle lors de la BM réalisée chez deux patients et le non répondant a été mis sous Dasatinib. Une patiente a rapporté une photosensibilité et une dyspnée sous Imatinib.

CONCLUSION. Les TKIs sont efficaces dans le traitement de la LMC mais ne sont pas disponibles au Niger que lorsque la BM confirme le diagnostic.

MOTS –CLÉS. Leucémie myéloïde chronique, Traitement, Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase, Niger.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal malignant myeloproliferative neoplasm associated with the Philadelphia chromosome, leading to production of the BCR-ABL fusion protein. Our main objective was to describe the Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) management in Niger.

METHODOLOGY. This was a retrospective study over a six year period (2009 to 2015) in Oncohematology and Internal Medicine departments of the National Hospital of Niamey and 15 patients were followed up for CML and received TKIs. Epidemiological, clinical, paraclinical, treatment and evolutive aspects were evaluated.

RESULTS. Patients mean age at diagnostic was 46, 7 (range: 19 to 68) with male predominance (9 cases). Splenomegaly was detected in 100% of cases. The means hemoglobin, leucocytes and platelet rate were respectively 9, 35 g/dl (range: 6-12, 1), 296 G/L (range: 85-342) and 575 G/L (range: 158-740). BCR-ABL b2a2 b3a2 type was found in 8 cases, BCR-ABL b2a2 b3a3 in 1 case and 6 cases had Ch Ph. One patient dead at the diagnosis by blast crisis. Under Imatinib all the patients (n = 14) had complete hematological response. Over two patients which had access to the monitoring, one patient under imatinib had molecular response and the other who had non response received Dasatinib. Photosensitivity and dyspnea were the side effects found in one patient treated by Imatinib.

CONCLUSION. TKIs are efficacious in CML treatment but were only available when the BM was use for the diagnosis in Niger.

KEY-WORDS. Chronic myeloid leukemia, Treatment, Tyrosine Kinase Inhibitors, Niger.



INTRODUCTION

La leucémie myéloïde chronique (LMC) fait partie des syndromes myéloprolifératifs caractérisée par une prolifération monoclonale des cellules myéloïdes. Elle se manifeste par une splénomégalie et une hyperleucocytose massive avec une myélémie supérieure à 20%. Le diagnostic est posé par la présence du chromosome Philadelphie au caryotype qui est retrouvé dans plus de 95% sur moelle osseuse et plus spécifiquement par la présence du transcrite de fusion Majeur BCR –ABL à la biologie moléculaire (BM) qui reflète la translocation t(9,2) (q33, q11).

En Afrique, les premières séries ont été rapportées au Nigeria en 1960 [1]. Au Niger selon les données hospitalières, la LMC représente 4,3% des pathologies diagnostiquées en hématologie avec une moyenne annuelle de 11,6 cas ; elle constitue la deuxième leucémie après la leucémie lymphoïde chronique [2]. Le diagnostic de la LMC était jusqu'à très récemment posé sur la base de l'hémogramme et du frottis sanguin et le traitement consistait en l'administration d'hydroxyurée. Nous rapportons l'expérience de l'utilisation des Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase (TKIs) dans la LMC au Niger dans le service d'Oncohématologie et de Médecine Interne de l'Hôpital National de Niamey (HNN) avec comme objectifs de décrire les aspects cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs chez quinze patients.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective réalisée dans les services d'Oncohématologie et de Médecine Interne de l'HNN de janvier 2009 à septembre 2015. La BM été réalisée en France par le Laboratoire CERBA par la technique FISH après prélèvement de 4 ml de sang dans un tube Éthylène Diamine Tétra-Acétique (EDTA) conservé à 4°C et acheminé dans les 5 heures après arrêt du traitement par hydroxyurée trois jours avant les prélèvements. Les caryotypes ont été réalisés à l'Institut Pasteur de Tunis après une ponction médullaire de 2 ml de moelle au niveau du sternum ou de l'épine iliaque antéro-supérieure et mis dans un tube EDTA. Les prélèvements étaient conservés à 4°C et acheminés dans les 5 heures. La recherche de mutation génétique dans le domaine ABL kinase a été réalisée dans le laboratoire Unitat d'Hematopatologia, Hospital clinic Barcelona (Espagne).

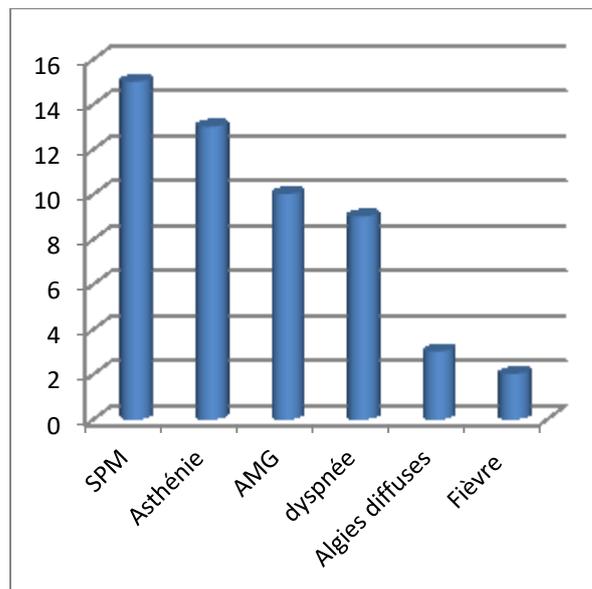
L'Imatinib et le Dasatinib étaient régulièrement et gratuitement fournis par la fondation Maxwell (THEMAXFOUNDATION) dont la seule condition pour la prise en charge était la confirmation du diagnostic par le caryotype ou par la biologie moléculaire

RÉSULTATS

Aspects cliniques

L'âge moyen au diagnostic était de 46,7 ans (extrêmes : 19 à 68) avec une prédominance masculine (9 cas/15).

La splénomégalie était constante. Les autres signes étaient l'asthénie, l'amaigrissement, la dyspnée, les algies diffuses et la fièvre (figure 1).



SPM= splénomégalie ; AMG= amaigrissement

Figure 1 : Répartition des patients selon les signes cliniques à l'admission

Aspects paracliniques

Les taux moyens d'hémoglobine, de leucocytes et de plaquettes étaient respectivement : 9,35 g/dl (extrêmes : 6-12,1), 296 G/L (extrêmes : 85-342) et 475 G/L (extrêmes : 158-740) (tableau I).

Tableau I : Profil de l'hémogramme des patients au diagnostic

	Moyenne	Extrêmes
Leucocytes	GB=296 G/l	80-342 G/l
Hémoglobine	9,35 g/dl	6-12,1 g/l
Plaquettes	475 G/l	158-740 G/l

Le transcrite de type BCR-ABL b2a2 b3a2 était présent dans huit cas, le transcrite BCR-ABL b2a2 b3a3 dans un cas et six cas avaient le Ch Ph parmi lesquels une anomalie à type d'anneau du chromosome 17 au caryotype) (Tableau II).

Tableau II : Profil cytogénétique et moléculaire des patients

Biologie moléculaire		Caryotype	
n=8	BCR-ABL b2a2b3a2	n=5	t (9,22)
N=1	BCR-ABL b2a2 b3a3	n=1	t (9,22) +anneau du ch17

BCR=breaking point cluster region; ABL= Abelson; ch= chromosome

Traitement

Tous les patients étaient sous Imatinib mesylate à 400 mg par jour au début du traitement pendant 26,2 mois en moyenne et parmi eux un patient a été mis sous Dasatinib à 70 mg par jour après non réponse à la BM avec un recul de 3 mois.

Aspects évolutifs

La splénomégalie a disparu chez tous les patients après trois mois de traitement sous Imatinib avec une normalisation relative du moyen de l'hémoglobine, leucocytes et des plaquettes. Sur deux patients ayant réalisés la BM, nous avons trouvé une réponse moléculaire complète chez le premier et une non réponse avec une recherche négative de mutation dans le domaine ABL kinase chez le second. Le taux de survie chez les 14 patients sous TKIs était de 100% à six ans. Le patient n'ayant pas répondu à l'Imatinib a été traité par Dasatinib à 70 mg par jour avec une bonne évolution après un recul de 3 mois. Un seul patient s'est plaint de photosensibilité et de dyspnée au début du traitement à l'Imatinib mais après régression des doses de 400 mg à 300 puis 200 mg par jour, les effets secondaires avaient disparu.

DISCUSSION

La fréquence hospitalière de la LMC dans notre série était de 0,53% soit une moyenne annuelle de 2,5 cas. Elle est inférieure (4,3%) à celle de Malam-Abdou et al qui rapportaient une moyenne annuelle de 11,6 cas. Ces auteurs avaient inclus dans leur étude tous les patients alors que nous n'avons inclus que ceux qui étaient sous inhibiteurs de la tyrosine Kinase. Notre fréquence reste bien inférieure à celle de Tea et al [4] (9,3%) ; de Lokrou et al [5] (26,5%) et 18% au Bangladesh [6]. À Abidjan une étude épidémiologique sur 1681 cas d'hémopathies malignes avait retrouvée 7,5% de LMC [7]. Notre fréquence ne reflète pas la réalité puisqu'elle ne concerne que les patients ayant réalisé la biologie moléculaire ou le caryotype, examens non réalisés à Niamey et très onéreux à l'extérieur du Niger. Ainsi, dans notre contexte, beaucoup de cas sont présumés LMC et traités par de l'hydroxyurée. Dans notre série, les hommes étaient les plus touchés. Ce résultat est similaire à celui de Malam-Abdou et al [2] alors que Rezgoune en Algérie [8] et Diallo et al [9] au Mali avaient reporté une prédominance féminine. Certains auteurs européens [10,11] ont trouvé une prédominance masculine avant 30 ans, tout comme Mupepe et al à Kinshasa [12] et Segbena et al au Togo [13]. Jankovic et Coll. [13] concluent à un risque de survenue beaucoup plus élevé chez le sexe masculin. La moyenne d'âge dans notre série était de 46,7 ans [extrême : (19,68)] avec un pic de survenue dans la tranche d'âge de 30 à 40 ans. L'âge moyen rapporté par Edjeme [14], Hossaim et al [6] au Bangladesh et Mupepe et Coll. [12] est comparable au notre. Notre âge moyen est cependant supérieur à celui de Malam-Abdou et Coll. (38,7 ans) [2] avec un pic de survenue similaire au notre. Il est inférieur à la

série de Hernandez et Coll. [15] qui trouve un âge moyen de 65 ans. La série de Segbena et al au Togo ainsi que d'autres auteurs Européens l'avaient situé autour de 40 ans [10,16].

La splénomégalie était présente dans 100% des cas dans notre série. Nos résultats sont similaires à ceux de Mupepe et al [12], mais Segbena et al [3] n'ont trouvé que 80%. Les moyennes des paramètres de l'hémogramme de notre série étaient respectivement : hémoglobine = 9,35 g/dl (extrêmes : 6-12,1), leucocytes = 296 G/L (extrêmes : 85-342) et plaquettes = 575 G/L (extrêmes : 158-740). Nos chiffres sont supérieurs à ceux de la série de Mupepe et al [12] (hémoglobine = 8,2 g/dl, leucocytes = 170 G/l et plaquettes = 226 G/l), et à ceux de la série de Hernandez et al [15] ainsi que celle de Segbena au Togo [3]. Cette différence peut s'expliquer par les stades avancés de la maladie dans notre cas, due probablement à un retard diagnostique. Dans notre série, 9 patients sur 15 avaient réalisé la BM avec une prédominance du transcrite de fusion majeur BCR-ABL de type b2a2-b3a2 et un cas de transcrite de type b2a2-b3a3. Sur les six caryotypes réalisés, un seul patient avait en dehors de la translocation t(9,22), une anomalie à type d'anneau du chromosome 17 qui est un facteur de mauvais pronostic. La série de Hernandez et al retrouvait des anomalies cytogénétiques chez 9 cas à type de trisomie 8 (3 cas) et des délétions (5q ; 13q ; 17p ; 12q et 1q). Ces anomalies surajoutées sont de mauvais pronostic et peuvent correspondre à un stade d'accélération de la maladie.

Quatorze (14) patients ont reçu de l'Imatinib à la dose de 400 mg en deux prises par jour durant 26,2 mois en moyenne. Il s'en est suivi une rémission clinique et hématologique de 100% dès le 3^{ème} mois. Deux patients seulement ont pu réaliser un contrôle de BM à 24 mois dont un cas de rémission moléculaire complète et un cas de non réponse à l'Imatinib caractérisée par une anémie sévère, un pourcentage de transcrite BCR-ABL supérieur à 30% et une recherche négative de mutations dans le domaine ABL Kinase. Dans la série de Segbena et Coll. [3], le monitoring moléculaire avait permis de détecter une mutation secondaire G250 avec résistance à l'Imatinib chez un patient sur 25 au total. Pour notre patient, le test génétique peut être faussement négatif car, il ne détecte que les mutations dominantes et lorsqu'il y a une importante compétition du taux de faibles mutants, la séquence peut apparaître normale. La résistance à l'imatinib peut être aussi due à une surexpression de BCR-ABL à l'aide d'un autre mécanisme. La survie globale à six ans est de 100% dans notre série alors qu'elle était de 60% à six ans dans la série de Segbena et Coll. [3].

CONCLUSION

Le traitement de la LMC par les TKIs est efficace, cependant la biologie moléculaire est nécessaire pour le diagnostic et le monitoring pour pouvoir accéder au traitement au Niger.

CONFLIT D'INTERET

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. Okany C, Akinyanju OO. *Med Oncol Tumor Pharmacother.* 1989 ; 6(3) :189-94.
2. Malam-Abdou B, Brah S, Adehossi E, Diakité I, Saidou H. Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) : à propos de 93 cas colligés à l'hôpital National de Niamey. *Annales de l'Université Abdou Moumouni* 2011 .Tome XII-A, pp. 84-89.
3. Segbena AY, Kueviakao IM, Agbetiafa K, Padaro E, Layibo Y, Dorkenoo A, Agbo YM, Bories D. Chronic myeloid leukemia and Imatinib : Expérience at the Lomé Campus teaching hospital (Togo). *Med Santé Trop.* 2012 Jul-Sep ; 22(3) :307-11.
4. Amsel S, Nabembezi. Two years survey of haematological malignancies in Uganda. *Nat.cancer Inst.*1974 May; 52(5):1397-1401.
5. Lokrou. A, Toutou T, Diallo A, Grogga-Bada N, Ouedraogo Y, Outouan AK, Tea N, Niamkey E, Souberand J, Beda Y. Leucococ et lymphomes dans un service de Médecine Interne à Abidjan. *Médecine d'Afrique noire.* 1988 ; 35(4) : 305-310.
6. Hossaim MS, Iqbal MS, Khan MA, Rabbani MG, Khatun H, Munira S, Miah MM, Kabir AL, Islam N, Dipta TF, Rahman F, Mottalib A, Afrose S, Ara T, Biswas AR, Rahman M, Abedin AM, Rahman M, Yunus AB, Niessen LW, Sultana TA. Diagnosed hematological malignancies in Bangladesh- a retrospective analysis of over 5000 cases from 10 specialized hospitals. *BMC cancer.* 2014 Juin 14; 14:438.
7. Sawadogo, D. Yapo, A.V.D.P. Sangaré, M. Tolo, A. Yayo-Ayé, M. Caractéristiques épidémiologiques des patients atteints d'hémopathies malignes à Abidjan au cours de la décennie 1995-2004. *J.Afr. Cancer.* 2009 ; 1 :4-10.
8. Rezgoune M Chamed Larbi. Contribution à l'étude cytogénétique des leucémies. Mémoire : Génétique moléculaire : Constantine : 2006 ; <http://www.google.com/search?q=8.%09> [page consultée le 06 Juillet 2015]
9. Diallo D.A, Cissoko LS, Diallo Y, Baby M, Mouhaha J, Diop CT, Dembélé M, Sidibé AT, NDjinga NDjinga V, Salissou GM, Dicko MS, Traoré H A. Epidémiologie des hémopathies malignes à propos de 264 cas. *Mali Médical* 2005 ; 20(4): 1-8.
10. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J. The German CML Study group. Randomised comparison of interferon à with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1994 ; 84 :4064-4077.
11. Maigre M, Harousseau JL. Leucémie Myéloïde chronique acquisition récentes. *Le concours médical* 1990 ; 23(13) : 112-119.
12. Mupepe MD, Ngwala D, Kabengele OB, Mpwate KS. Chronic myeloid leukemia, epidemiology, clinical features, and treatment at the Kinshasa University hospital. *Ann.Afr.Med* Juin 2013 ; Vol.6, N°3.
13. Jankovic GM, Radivoyevitch T, Tiu RV, Sauntharajah Y, Jackson RC, Hlatky LR, Gale RP, Sachs RK. Sex differences in thr incidence of chronic myeloid leukemia. *Environ radiat biophys* 2014 Mar ; 53(1) :55-63.
14. Edjeme G.L.W. La classification de TURA dans la LMC : Impact pronostic, thèse, Med, Abidjan 2008 ; n°59.
15. Hernandez J.M, Del Cañizo MC, Cuneo A, García JL, Gutiérrez NC, González M, Castoldi G, San Miguel JF. Clinical, hématological and cytogenetic characteristics of atypical chronic myloid Leukemia. *Ann oncol* (2000) 11(4); 441-444.
16. Allan NC, Shepherd PCA. UK medical research council randomized trial of interferon-à for chronic myeloid leukemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. *Lancet* 1995; 345:1392-1397.