



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNEE 2021

N°

**RECHERCHE DE MUTATIONS DU DOMAINE TYROSINE KINASE DANS LA LMC EN
RECHUTE/REFRACTAIRE : L'IMPACT EN VIE REELLE**

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le

8 octobre 2021

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par PEDRI Romain

Né le 10 juin 1991

à Aix-en-Provence

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2021

N°

**RECHERCHE DE MUTATIONS DU DOMAINE TYROSINE KINASE DANS LA LMC EN
RECHUTE/REFRACTAIRE : L'IMPACT EN VIE REELLE**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le
8 octobre 2021

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par PEDRI Romain
Né le 10 juin 1991
à Aix-en-Provence

Année Universitaire 2021-2022
au 1^{er} Septembre 2021

Doyen :

M. Marc MAYNADIÉ

Assesseurs :

M. Pablo ORTEGA-DEBALLON

Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénéréologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Philippe	KADHEL	Gynécologie-obstétrique
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie

M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
(Mission temporaire à Londres du 01/09/2021 au 31/08/2023)			
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
(Disponibilité du 16/11/2020 au 15/11/2021)			
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Valentin	DERANGERE	Histologie
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Anne-Sophie	MARIET	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Thomas	MOUILLOT	Physiologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
Mme	Claire	TINEL	Néphrologie

M.	Antonio	VITOBELLO	Génétique
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Laurent	BRONDEL	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Pascal	CHAVANET	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
M.	Serge	DOUVIER	(15/12/2020 au 14/12/2023)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/12/2021)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

PROFESSEUR ASSOCIE DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Jacques	BEURAIN	Neurochirurgie
----	---------	----------------	----------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Olivier	MAIZIERES	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEUR CERTIFIE

M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
----	----------	---------------------	---------

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Amélie	CRANSAC	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président :

Professeur BASTIE Jean-Noël, Hématologue, CHU Dijon

Membres :

Professeur CALLIER Patrick, Biologiste, CHU Dijon

Professeur DEVILLIERS Hervé, Interniste, CHU Dijon

Docteur FERRAND Christophe, Biologiste, CHU Besançon

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A monsieur le professeur Jean-Noël BASTIE,

Vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail. Un grand merci pour votre formation, votre patience, votre gentillesse et votre grande disponibilité. Merci pour votre confiance et d'avoir été présent durant ces 5 années d'internat.

A monsieur le professeur Patrick CALLIET,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie pour l'intérêt et le temps que vous avez consacré à ce travail. Merci de me faire bénéficier de votre expertise et de vos connaissances approfondies.

A monsieur le professeur Hervé DEVILLIERS,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci de m'avoir fait découvrir cette belle spécialité qu'est la médecine interne. Merci pour votre gentillesse, votre simplicité et votre humour.

A monsieur le docteur Christophe FERRAND,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci pour votre disponibilité et votre réactivité. Merci de l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Merci de m'avoir aidé à mieux comprendre la biologie moléculaire.

Aux médecins qui m'ont formé durant mon internat

Au Docteur Denis CAILLOT,

Merci profondément pour toutes ces valeurs humaines et professionnelles que vous m'avez inculqué et répété à longueur de journée et qui me porteront tout au long de ma carrière. Merci de me faire partager votre vision de la médecine toujours au service de l'intérêt du patient. Et enfin merci, de m'avoir toujours soutenu et aidé dans mes projets et ma formation.

Au Docteur Ingrid LAFON,

Merci pour ces 5 années passées à tes côtés. Merci pour ces Vendredis à rebondissements avec entrées catastrophiques à 18 heures. Merci pour tes conseils tant sur le plan professionnel que personnel. Merci de rire à mes blagues. Et merci pour ta patience envers mon organisation parfois hasardeuse.

Au Docteur Olivier CASASNOVAS,

Merci pour tous vos enseignements. Merci pour votre disponibilité et votre bienveillance. C'est un honneur d'avoir pu travailler à vos côtés.

Au Docteur Alexandre PAYSSOT,

Merci d'être toi, mon co-interne, mon chef et surtout mon ami et frère de cœur. Merci de toujours me pousser vers l'avant et de me permettre de m'améliorer. Merci de toujours avoir été présent pour moi et de l'être encore. Merci pour ta bienveillance et ta gentillesse. C'est un plaisir et un honneur d'avoir grandi et de travailler à tes côtés, en espérant que ça continue le plus longtemps possible. Un gros bisou à toi aussi Laura, ainsi qu'à Agathe et Antoine, à quand notre prochaine sortie ou nos vacances tous ensemble ?

Au Docteur Géraldine MULLER,

Merci pour votre gentillesse et votre simplicité. Merci d'avoir participé à ma formation pendant ce semestre de médecine interne très enrichissant. Ce fut un grand plaisir de travailler à vos côtés.

Au Professeur Jean-Michel REBIBOU,

Merci de m'avoir accueilli dans votre service. Merci pour ce surnom qui me colle à la peau. Merci pour tous vos enseignements et de m'avoir permis de m'améliorer en néphrologie.

Au Docteur Gilbert ZANETTA,

Ce fut un plaisir de travaillé à vos côtés. Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité et vos apprentissages. Merci pour votre pratique très humaine de la médecine. Merci pour ces QUIZZ Sport. Merci de toujours m'avoir soutenu dans mon projet de DESC de Réanimation Médicale.

Au Docteur Pierre-Henri BONNOT,

Ce fut un réel plaisir de travaillé avec toi. Merci d'avoir toujours répondu à mes nombreuses questions. Merci de m'avoir aidé à mieux comprendre cette belle spécialité qu'est la néphrologie.

Au Docteur Samir BOUDJELTIA,

Merci de m'avoir accompagné pendant ce semestre incroyable de néphrologie. Merci pour ton humour et ton autodérision. N'oublie pas que les hématologues sont les meilleurs.

Au Docteur Quentin BERNARD,

Merci pour toutes tes explications toujours très claires. Merci pour ta patience. Merci d'avoir suturé mon premier cathéter jugulaire.

Au Docteur Maël HAMET,

Merci de m'avoir fait découvrir la réanimation et ta vision très humaine de la pratiquer. Merci pour ta patience et ton calme à toutes épreuves. Ta grande humilité me servira de modèle pour toute ma carrière.

Au Docteur Paul-Simon PUGLIESI,

Merci pour ces discussions sur la physique quantique et l'éthique autour d'un café du relais H. J'admire ta pédagogie et ta façon de rendre très claire des choses parfois compliquées. Merci pour ta confiance et tous tes conseils pour me permettre de m'améliorer dans ma pratique.

Au Docteur Caroline ABDULMALAK,

Merci pour ta bonne humeur et ton rire communicatif. Merci d'avoir enrichi ma formation tant sur le plan médical que sur le plan humain.

Au Professeur Jean-Pierre QUENOT,

Merci de m'encadrer dans mon mémoire de Réanimation. Merci pour votre disponibilité, votre réactivité et votre confiance. Votre amour de la recherche et de l'amélioration constante des pratiques est un exemple que j'aimerais suivre.

Au Professeur Pierre-Emmanuel CHARLES

Merci pour tous vos enseignements. Grace à vous l'infectiologie n'a presque plus de secret pour moi. Un grand merci de me permettre de réaliser mon souhait d'exercer en Réanimation.

Au Docteur Sébastien PRIN,

Un grand merci pour toutes ces heures de formation en simulation qui m'ont permis de me perfectionner en échographie. Votre rigueur et votre professionnalisme me porteront durant toute ma carrière. Merci pour votre bienveillance et votre disponibilité. Merci pour votre humour pince-sans-rire.

Au Docteur Pascal ANDREU,

Merci pour ton enseignement pratique et ton sens du détail. Merci pour ta bonne humeur et tes jeux de mot toujours plus tordus. Merci pour cette dynamique d'équipe que tu sais si bien fédérer autour de toi.

Au Docteur Marie LABRUYERE,

C'est un immense plaisir et honneur d'avoir travaillé à tes côtés. Merci pour ton extrême gentillesse qui n'a d'égale que tes connaissances que tu sais si bien partagées. Merci pour ce cours incroyable sur la dialyse.

Aux équipes paramédicales qui m'ont accompagné et supporté

Merci à l'ensemble des équipes médicales et paramédicales des différents services qui m'ont accueilli les bras ouverts durant mon internat, la médecine interne 2, la néphrologie, la réanimation chalonnaise, et bien sur les supers équipes de la réanimation médicale et d'hématologie clinique que j'intègre avec grand plaisir pour les années à venir.

A mes co-internes

A tous mes co-internes d'hématologie clinique devenu amis. Merci d'avoir été pour moi une petite famille.

A Steve,

Mon co-interne, mon steevounet, mon ami. Merci, pour cet internat incroyable, pour nos soufflantes en Iso, pour nos chansons en ch37 (le seul vrai bureau), pour nos soirées bouffe interminables, pour ton regard du jugement, pour ta susceptibilité inégalée, pour tes expressions de chez toi (« on se fait du souci ? »), pour ta gentillesse (« il est gentil steve ») et ta sincérité. Ça n'aurait jamais pu être pareil sans toi, toujours présent pour moi (dès le premier jour en m'offrant un lit dans ta chambre d'hôtel). Hâte de poursuivre cette aventure avec toi pendant notre post-internat !

Alexia,

Comment te remercier pour tout ce que tu m'as apporté. C'est grâce à toi si je suis devenu l'hématologue que je suis. Merci d'être toi, merci d'avoir été là. C'est un immense honneur de t'avoir rencontré, ma grande sœur de cœur !

Philippine,

Toi qui nous as présenté au chef. Toi qui as eu si peur en voyant ma photo FB. C'est un immense plaisir de t'avoir rencontré et d'avoir évolué à tes côtés. Je n'oublierais jamais tes bottes à paillettes et les quantités astronomiques de petit moulé que tu peux avaler. Hâte de continuer de travailler avec toi.

Pierre,

Mon Peter, merci pour ces parties de squash incroyable. Désolé d'être trop fort. Merci pour ce semestre de l'enfer en HJ. Merci de m'avoir soutenu et remplacé pendant cette période difficile pour moi.

Tu es un mec en or, hâte de te retrouver dans le service et à l'extérieur pour partager de nouveaux moments ensemble.

Amandine,

Ma Didine, merci pour ces semestres passés ensemble où ton sens de l'exactitude et de la précision (« ça doit être tchoung tchoung ») m'impressionnera toujours. Merci d'être « Amandine Piazza ». Merci de rire à mes blagues nulles et d'être aussi choqué que moi que personne ne fasse encore de GA-CHOP.

Hâte de pouvoir retravailler et rigoler avec toi.

Andréa, Anjel, ton sourire et ta classe ont ébloui nos semestres. Tu es et tu seras un médecin hors pair sois en sûr. Hâte de te retrouver en novembre pour avoir le plaisir de travailler à nouveau avec toi.

Beubeuz. Tours RPZ. Je sais tu pas pourquoi tu m'as trahi pour l'HJ, fait que. Mais t'es quand même le sang de l'artère.

Alexis,

Mon alexsoch se fut un réel plaisir d'apprendre à te connaître. Tu es un co-intene et un ami incomparable. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi que ça soit sur le plan professionnel ou personnel. Hâte travailler de nouveau avec toi et de refaire nos soirées geek.

Léo et Manu, les deux petits nouveaux déjà indispensables dans le service et dans les soirées.

Léo merci pour les parties de squash enflammé (à quand la prochaine ?) et tes vidéos youtube de fou. Manu merci pour ton accent qui me rappelle mes origines. Merci pour ta gentillesse et ton humour mais n'oublie pas « ferme ton gicleur giclant »

Sethi,

Celui avec qui j'ai finalement passé le plus de temps pendant mon internat. Merci pour nos longues discussions parfois à la limite de l'éthique (surtout à cause de moi). Merci pour ton ouverture d'esprit et ta grande gentillesse.

Charline,

Merci pour ce semestre de néphrologie incroyable où j'ai tellement appris. Merci pour ton rire communicatif. Merci pour ta franchise et ta bienveillance.

Léa,

Trop discrète pour certains et pourtant si indispensable quand on a pris l'habitude de travailler avec toi.

Merci pour ce planning où on ne s'est pas laissé faire ! Merci pour ta simplicité et ta gentillesse. Et surtout merci de comprendre et partager mes moments de délire (« Ipagou oupou, irrrouitchèèn ioutchènémi aoutchép ! On vous exploite... et franchement... ! »)

Mes co-internes de médecine interne 2, Marion, Catherine, Anthony, Thibault, Sethi

Merci pour cet été 2018, on est ensemble ah ouais ! Merci pour tous ces moments inoubliables.

Mes co-internes de la Réanimation Chalonnaise, Baptiou Dodo, Soso, Mehdi, Quentin. Grâce à vous j'ai pu m'approprier en douceur cette spécialité folle qu'est la réanimation. Merci pour toute cette bonne humeur que vous avez pu apporter dans ce stage incroyable en me rappelant gentiment mes défauts d'hématologue.

Mes co-internes de Réa Med, Bastouf, Yvan de Boudinac, Amandine, Léa, Sethi, Thomas, Marie, Vincent, Yvoire, merci pour vos personnalités attachantes.

Bastouf merci pour tes blagues et ton accent de la Bresse (elle est où YVOIAR). Yoann merci pour tes histoires qui ne peuvent arriver qu'à toi (« écoute moi bien, je vais te démarrer ») et désolé pour le COVID. Amandine, Léa, Sethi j'ai déjà beaucoup trop parlé de vous. Thomas merci d'avoir été ce daron choqué de nos discussions et de nos musiques. Marie, merci pour ta bonne humeur et ta mauvaise fois (non ce n'est pas à cause du guide si la voie ne veut pas rentrer). Vincent, merci pour ta vivacité de tous les instants. Yvoire, merci pour ta franchise et ton obsession pour des transmissions toujours bien imprimées.

A mes amis

Remy et Mickael, mes couilles, mes potos. Il s'agirait d'aller éteindre. Merci d'être vous. Merci d'être encore là malgré la distance. A nos soirées PES/Ciné/ Pizza. A nos semaines de squattage chez le God. Vous faite à tous jamais parti de moi et de la personne que je suis devenu.

Yorick, la troisième couille. Merci pour tous ces kilomètres parcourus avec la punto (je me souviens encore de ce fossé et de ce mur vu de trop près). Merci pour tes pizzas maison à quatre étages. Pas merci pour toutes ces déculottées sur PES alors qu'on n'avait pas 18 ans.

Romain, mon double, mon jumeaux caché (RP² RPZ). Merci pour tous ces moments de rire et de larme. Merci pour ton organisation hors du commun. Merci de m'avoir toujours tiré vers le haut. Je suis tellement heureux que tu aies enfin trouvé un équilibre dans ta vie. Et j'espère en faire partie encore pour un bon moment et qu'on refera des voyages absolument inoubliables comme aux USA ou au Canada.

Louis, mon loulou, merci pour ces années de fac incroyables qui ont commencé par des parties de COD en salle de travail. Merci de m'avoir permis de devenir un Yesman. Merci pour ces shooters dont je ne me souviens jamais du goût. Merci pour ton amitié qui est si chère à mes yeux.

Mathilde, ma totoche, on ne s'en est finalement pas si mal sorti malgré notre redoublement. C'est parce que je l'ai partagé avec toi que ce moment si difficile reste pour moi un bon souvenir. Merci pour ta douceur, ta gentillesse et ta bienveillance. Merci de m'avoir recueilli à la sortie de ce buisson.

Diane, Laura, Timothée, Emilie, Valentin, Benjamin, Gwenaëlle, Chloé, Antoine, Simon, il y aurait trop de choses à dire pour montrer à quel point je vous apprécie. J'ai beaucoup de chance de vous avoir rencontré. Merci d'être là. Vous êtes tous des personnes incroyables.

Rémi, les Arnaud, Thomas, Margaux, Cécile, Clara, Antonin, merci de m'avoir accueilli dans votre super groupe après mon redoublement. Merci d'avoir été présent pour moi. J'espère que tout se passe bien pour chacun d'entre vous.

A ma famille

A mon père, à qui je ressemble malgré moi un peu plus chaque jour. A ton besoin de toujours aider les autres qui m'a inconsciemment emmené vers la voie que j'emprunte actuellement.

A ma mère, à tout l'amour que tu m'as apporté. A cette mauvaise habitude du chocolat chaud le soir. A ta force incroyable pour affronter tous les aléas de la vie. Merci pour toute cette confiance dont tu m'as toujours fait preuve.

A vous deux, sans qui rien de tout ça n'aurait été possible. Il n'existe pas de mot assez fort pour vous remercier de tous les sacrifices que vous avez fait pour moi. Je vous aime.

A ma petite sœur, merci pour ton admiration qui me rend plus fort. Merci de ta confiance aveugle et de ton amour inconditionné. Je t'aime fort.

Ma fratrie marseillaise, qui illumine et réchauffe mes étés depuis tant d'années. Merci pour votre générosité et pour tout l'amour que vous m'apportez à chaque fois qu'on a l'occasion de se voir. Je vous aime fort.

Tata Cloclo et Tonton Gégé, merci pour toutes ces vacances d'été passées chez vous. Merci pour tout l'amour que vous m'avez apporté. Merci pour toutes ces séances de ciné au CGR, notre cinéma « Cloclo-Gégé-Romain ». Merci de m'avoir permis de faire partie de votre vie.

Tata Lulu. Merci pour tous ces mercredis passés en ta compagnie. Merci pour ton humour et ta dérision.

A Jonnathan et Annie, merci de m'avoir accueilli à bras ouverts dans votre famille. Merci de m'avoir aussi vite fait sentir comme chez moi. Merci pour votre générosité et votre profonde gentillesse. Merci pour tout ce que vous faites pour nous. Vous êtes deux personnes remarquables et des beaux-parents parfaits.

A Margot, ma belle-sœur préférée (même si tu es la seule). Merci pour tous ces matchs de basket. Merci d'être présente dans ma vie. Merci d'être toi.

A Manon, mon cœur, mon âme sœur. Merci de tout cet amour que tu apportes dans ma vie au quotidien. Merci de me supporter depuis 12 ans. Merci pour ce fils magnifique. Hâte de continuer cette vie qu'on a construit et de continuer à parcourir le monde à tes côtés. Je t'aime de tout mon cœur.

A Basile, notre doudou, notre petit cœur d'amour. Merci de nous faire redécouvrir le monde. On t'aime plus que tout.

TABLE DES MATIERES

I. Introduction :	18
A. Epidémiologie :	18
B. Physiopathologie :	18
C. Evolution de la prise en charge :	20
D. Evaluation de la réponse :	24
E. Critères de réponse :	26
F. Les résistances et leurs mécanismes :	29
1. Les résistances en rapport avec l'inhibiteur de tyrosine kinase :	29
2. Résistances liées aux modifications de la cible :	30
3. Les résistances liées à la cellule :	32
G. Recherche des mutations du DTK :	34
H. Technique de recherche du DTK.....	36
II. Rationnel de l'étude :	38
III. Matériel et méthode :	38
IV. Résultats :	39
V. Discussion :	43
VI. Conclusion :	47
VII. Références	48

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Critères de réponse au traitement par inhibiteur de tyrosine kinase	28
Tableau 2 : Indication pour la recherche des mutations DTK	35
Tableau 3 : Avantage et inconvénient des méthodes de séquençage Sanger et NGS	36
Tableau 4 : Caractéristiques des patients	40
Tableau 5 : Traitements et réponses.....	42
Tableau 6 : Listes d'essais clinique explorant d'autres mécanismes de résistance pour la LMC en rechute/réfractaire	46

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Schéma des gènes BCR et ABL1, et leur fusion à différents points de cassure	18
Figure 2 : Schéma des différents mécanismes entraînant une résistance à l'Imatinib	29
Figure 3: Schéma de la protéine Bcr-Abl et de son site de liaison à l'Imatinib.....	31
Figure 4 : Diagramme de flux	39
Figure 5 : Schéma des autres voies de signalisation dans la LMC et leurs inhibiteurs	46

LISTE DES ABREVIATIONS

ABL: Abelson murine leukemia viral homolog 1
ATP: Adenosine triphosphate
BCR: breakpoint cluster région gene
DTK: Domaine tyrosine kinase
ELN: European Leukemia Net
ESMO: European Society for Medical Oncology
FISH : Fluorescent In Situ Hybridization
GBMHH : Groupe des biologistes moléculaires des hémopathies malignes
GDP: Guanine diphosphate
GTP: Guanine triphosphate
GVH: Graft Versus Host
GVL: Graft Versus Leukemia
HLA: Human Leucocyte Antigen
IFN: Interféron
ITK: Inhibiteur Tyrosine Kinase
JAK : Janus Kinase
LAL : Leucémie Aigüe Lymphoblastique
LAM : Leucémie Aigüe Myéloblastique
LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique
LMC : Leucémie Myéloïde chronique
MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase
mTOR: mammalian target of rapamycin
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
NFS: Numération Formule Sanguine
NGS: Next-generation sequencing
NK: Natural Killer
PCR: Polymerase Chain Reaction
PFS: Progression Free Survival
PIGF: placental growth factor
RHC : Rémission Hématologique Complète
RMM : Réponse Moléculaire Majeur
SMD : Syndrome Myélodysplasique
SMP : Syndrome Myéloprolifératif
STAT: Signal Transducer and Activators of Transcription
TFR: Treatment-free remission
TGF: transforming growth factor
TNF: Tumor Necrosis Factor

I. Introduction :

A. Epidémiologie :

La LMC touche une personne pour 100 000 habitants par an avec une prédominance pour les hommes.

B. Physiopathologie :

La LMC est une prolifération excessive et clonale de cellules matures de la lignée myéloïde à partir d'une cellule souche hématopoïétique. Elle est due à l'acquisition, dans cette cellule souche, d'une translocation réciproque entre le bras long du chromosome 9 et du chromosome 22, t (9;22), appelé chromosome de Philadelphie, ville où elle a été mise en évidence dans les années 1960 par Peter Nowell et David Hungerford.

Cette translocation juxtapose le gène ABL1 (Abelson murine leukemia viral homolog 1) et le gène BCR (breakpoint cluster region gene), pour aboutir à la formation du chromosome BCR-ABL1.

Les points de cassures de cette translocation se situent sur 5 exons différents sur le gène BCR (b1-b5), et toujours en amont de l'exon 2 du gène ABL1, aboutissant à plusieurs isoformes du gène BCR-ABL1 dont les deux plus fréquentes sont les isoformes b2a2 et b3a2.

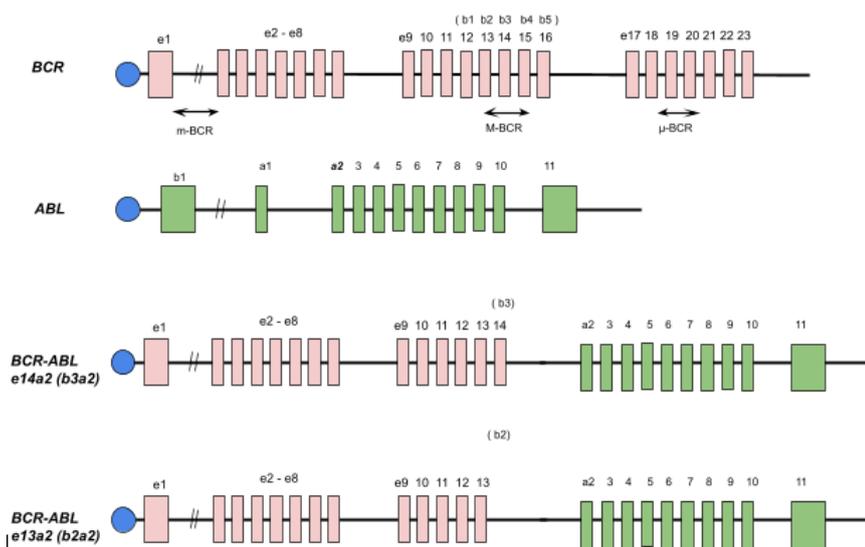


Figure 1: Schéma des gènes BCR et ABL1, et leur fusion à différents points de cassure

Le gène ABL1 code pour une protéine enzymatique à activité tyrosine kinase dépendant de l'ATP. Son activité permet la phosphorylation d'un certain nombre de substrat via son

domaine SH1, affectant de nombreuses activités cellulaires comme la prolifération cellulaire ou la résistance à l'apoptose.

Le rôle du gène BCR n'est pas encore parfaitement connu. Il entraîne la production d'une protéine activatrice de GTPase ayant un rôle important dans la signalisation intra-cellulaire. Les GTPases peuvent être activées, lorsqu'elles sont liées à du GTP (Guanosine triphosphate), et inactivées lorsqu'elles sont liées à du GDP (Guanosine diphosphate). La protéine BCR inactive notamment une GTPase appelée RAC1 (GTPase de la famille des GTPases Ras, impliquée dans le contrôle des processus cellulaires essentiels comme la migration, la phagocytose, le cycle et l'apoptose), en stimulant la réaction qui transforme le GTP lié à RAC1 en GDP.

Le gène de fusion BCR-ABL entraîne la production d'une protéine chimérique à activité tyrosine kinase dérégulée par deux mécanismes différents, l'un allostérique et l'autre chimique.

En temps normal, la protéine Abl1 possède une partie N-terminal responsable d'une auto-inhibition en maintenant la protéine dans une position conformationnelle où le domaine tyrosine kinase n'est pas accessible. Dans la protéine chimérique la partie N-terminale est remplacée par la protéine Bcr entraînant une dimérisation constitutive de la protéine Abl1 et donc un libre accès au domaine tyrosine kinase.

D'autre part la protéine Bcr est aussi responsable d'une autophosphorylation du domaine tyrosine kinase d'Abl1 responsable d'une auto-activation de l'activité tyrosine kinase.

In fine, cette protéine auto-activée va être responsable de l'activation permanente et non contrôlée de différentes voies de signalisation cellulaire (GRB2/GAB2, JAK/STAT, MAPK, PI3K/AKT) régulant entre autre la prolifération cellulaire et l'apoptose.[1]–[13]

L'histoire naturelle de la LMC en l'absence de traitement se déroule en trois phases successives. La phase chronique qui peut durer plusieurs années et qui est la forme la plus fréquente au diagnostic. La phase accélérée, qui peut durer 3 à 12 mois. Finalement, la phase blastique, qui n'est rien d'autre qu'une transformation en leucémie aiguë le plus souvent myéloblastique mais parfois lymphoblastique et qui survient en moyenne entre 3 et 8 ans après le diagnostic.

L'intérêt du traitement est donc d'empêcher cette évolution vers la phase blastique ou du moins de la ralentir en prolongeant la durée de la phase chronique, car en cas d'acutisation la mortalité est proche de 100 %.

C. Evolution de la prise en charge :

Le traitement de la LMC a connu une révolution dans les années 2000. Grâce à la compréhension moléculaire de cette hémopathie maligne, une thérapeutique spécifique a pu être envisagée. Celle-ci a permis un bouleversement dans la prise en charge et le devenir des patients.

Au niveau historique, le premier traitement de la LMC est apparu au XIXe siècle, avec l'utilisation de composés à base d'arsenic [14].

Au début du XXe siècle, l'irradiation splénique permettait de diminuer la splénomégalie mais cette dernière fut remplacée dans les années 1960 par les agents alkylants, après la réalisation de la première étude randomisée dans la LMC, qui montrait une augmentation de la survie chez les patients recevant du Busulfan [15].

Plus tard, il a été reconnu que le Busulfan ne permettait pas toujours de normaliser la numération et surtout qu'il occasionnait probablement des mutations additionnelles induisant des crises blastiques. Il a donc rapidement été remplacé par l'Hydroxycarbamide. Malgré l'amélioration de la numération et de la symptomatologie des patients, le Busulfan et l'Hydroxycarbamide ne permettait pas de retarder l'évolution et l'acutisation de la maladie qui survenait avec une médiane de 4 à 5 ans après le diagnostic.

C'est dans les années 1970 que deux nouvelles stratégies thérapeutiques apparurent, l'Interféron α et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, permettant d'obtenir une réponse cytogénétique avec la négativation du Chromosome Ph et surtout permettant d'augmenter la survie des patients [16].

L'interféron α permettait d'obtenir une négativation du chromosome Ph donc une rémission complète cytogénétique chez environ 10 à 15% des patients.

Plusieurs études comparant l'interféron α au Busulfan, ou à l'hydroxycarbamide ou les deux, ont montré que l'interféron α améliorait la médiane de survie à 6-7 ans.

L'interféron α est en revanche accompagné de nombreux effets secondaires limitant son utilisation au long cours pour un certain nombre de patients.

Son association à la Cytarabine permettait d'atteindre une rémission complète cytogénétique chez une plus grande proportion des patients et une étude avait également montrée une amélioration de la survie avec cette association, au dépend d'une plus grande toxicité[17]–[21].

Cependant, entre des résultats positifs pour un petit nombre des patients et des effets indésirables fréquents et parfois sévères pour d'autres, le traitement par interféron α n'apportait un bénéfice qu'à une minorité de patient (IFN vs Hydrea : 50 % survie à 6 ans vs 29 % survie à 6 ans. Réponse héματο identique pour les 2 traitements, plus d'effet toxique avec IFN (16 % vs 0%)

IFN vs IFN + cytarabine : RHC 55 % vs 66 %, RC majeur 24 % vs 41 %, survie à 3 ans 79,1 % vs 85,7 %)

Au début des années 1970, les premières allogreffes de cellule souche hématopoïétique dans la LMC avait été réalisées à partir de patients ayant un jumeau comme donneur [22]-[26]. C'est seulement plusieurs années plus tard, avec l'amélioration des connaissances en particulier sur le système HLA et les techniques de typage, que des patients ont pu se faire greffer avec des donneurs intra familiaux puis des donneurs non apparentés [22], [27],[28]. Cette thérapeutique, précédée d'une myéloablation par une irradiation corporelle entière ou par un traitement par Busulfan, permettait d'obtenir une réponse complète chez la quasi-totalité des patients, ainsi qu'une survie à long terme améliorée avec l'obtention d'une guérison, surtout si l'allogreffe était réalisée à la phase chronique de la LMC.[29]

En revanche, la mortalité liée à l'allogreffe était importante (14 % de décès pour les transplantations avec jumeau, entre 30 et 40 % (avant les années 2000 vs après les années 2000) pour les allogreffes avec conditionnement standard, et entre 20 et 30 % pour les allogreffes avec conditionnement réduit), limitant son utilisation à des patients jeunes et ayant une compatibilité tissulaire 10/10 avec le donneur.

Par la suite, la compréhension que l'action thérapeutique de l'allogreffe n'était pas uniquement liée aux fortes doses de chimiothérapie mais également au fait que les cellules leucémiques résiduelles étaient détruites par le système immunitaire du donneur, appelé effet GVL (Graft Versus Leukemia), ont permis de réduire l'intensité du conditionnement.

La GVL apparait lors de la restauration de l'immunité du donneur. Lors de l'expansion des lymphocytes T CD4+ présent dans le greffon, ceux-ci vont reconnaître les antigènes des cellules leucémique de la LMC, qui ont de plus conservé leur propriété de présentatrice d'antigène, ainsi que du système HLA du receveur.

Ces contacts vont activer les lymphocytes T CD4+ du donneur entraînant une cascade immunitaire et cytotoxique contrôlé par certaines cytokines mais également par le recrutement de lymphocytes T NK et de lymphocytes T CD8+.

C'est toute cette réaction qui va permettre d'éliminer les cellules leucémiques persistante après la chimiothérapie de conditionnement et aboutir à une rémission complète.

Il est à noter que la GVL est concomitante à la GVH (Graft Versus Host), qu'elle soit aigue ou chronique. Il a même été mis en évidence que plus la GVH était importante plus la GVL était efficace. Il a également été démontré que la pratique de lymphodéplétion T, utilisé pour réduire de façon drastique les GVH, entrainer des rechutes plus fréquentes chez les patients en lien avec l'absence de GVL que cette déplétion entraînait.

Tout l'enjeux de l'allogreffe résulte donc dans le management de la GVH tout en préservant et optimisant l'action de la GVL. [30], [31]

Le conditionnement de greffe est également responsable d'une toxicité (en particulier infectieuse et pulmonaire). Il a été donc proposer de réaliser des conditionnements dit atténués afin de réduire les mortalités et morbidités du conditionnement. Cette réduction

d'intensité a permis de proposer l'allogreffe à plus de patients, aboutissant, dans les années 1990, à la proposer en première ligne pour les phases chroniques et accélérées.[32]

En 1996, Druker et al ont mis en évidence l'effet inhibiteur spécifique du composant STI571 (signal transduction inhibitor 571) sur la tyrosine kinase de BCR-ABL en utilisant des lignées cellulaires de LMC in vitro.[33]

A la suite de cette démonstration, une étude de phase 1 a montré que le STI571, connu alors sous le nom d'Imatinib, permettait de normaliser la NFS, ainsi que d'induire une réponse cytogénétique voire une rémission complète cytogénétique pour certains patients.[34]

C'est finalement l'étude IRIS, qui bouleversa la prise en charge de la LMC en montrant la supériorité de l'Imatinib par rapport à l'interféron α plus Cytarabine après la randomisation de plus de 1100 patients porteurs d'une LMC nouvellement diagnostiqué [35]. Cette étude a été publiée par la suite plusieurs fois avec un recul de plus en plus important confirmant à distance l'effet majeur positif de l'imatinib dans le traitement en première ligne de la LMC. [35]-[37]

À la suite de cette étude l'Imatinib deviendra le traitement de première ligne pour les LMC nouvellement diagnostiqués.

Les résultats à 10 ans de suivi de cette étude montrent que l'imatinib permet d'obtenir 89 % de réponse cytogénétique majeur, 82 % de réponse cytogénétique complète, 93 % de réponse moléculaire majeur et 63 % de RM4.5

Le taux d'échec était de 16 % avec 6,9 % de passage en phase blastique ou accélérée.

Il y avait 7 % des patient qui ont arrêté le traitement pour effet indésirable.

La PFS a 10 ans est de 79,6 % pour les patients traités par Imatinib vs 56,6 % pour les patients traités par interféron plus cytarabine.

Des études observationnelles ont par la suite encore appuyé l'extraordinaire amélioration de la survie des patients porteurs d'une LMC sous Imatinib en montrant un gain sur l'espérance de vie jusqu'à être quasiment identique à celle de la population générale. L'estimation du gain d'année de vie est alors d'environ de 15 à 25 ans pour des patients diagnostiqués entre 55ans et 65 ans. [38], [39]

Malgré les excellents résultats apportés par l'Imatinib un certain nombre de patients restaient en mauvaise réponse ou en échec, avec un risque d'évolution vers une phase accélérés et/ou blastique, motivant la poursuite de la recherche autour des ITK et aboutissant quelques années plus tard au développement des ITK de 2ème génération (Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib) et de 3ème génération (Ponatinib).

Ces nouvelles générations d'ITK ont permis d'encore améliorer la prise en charge des patients en rattrapant certains échecs et certaines progressions notamment par le fait de maintenir

leur activité anti-tyrosine kinase malgré certaines mutations du DTK, avec par exemple le Ponatinib et la mutation T315I.

Les ITK 2G ont également des profils de tolérance différents, tout en ayant la même efficacité, permettant d'adapter le traitement aux comorbidités ou aux effets indésirables des patients, avec par exemple les épanchements pleuraux du Dasatinib qui sont plus rare avec le Bosutinib. Les autres intérêts mis en évidence des ITK 2G et 3G, sont la rapidité de réponse et l'obtention d'une réponse plus profonde jusqu'à -5 log. Plusieurs études ont d'ailleurs montré que cette rapidité et profondeur de réponse étaient des critères améliorant la PFS sans pour autant modifier l'OS. [40]-[42]

L'allogreffe sera donc reléguée en 2ème puis 3ème et 4ème ligne thérapeutique, lors de l'avènement des ITK à la fin des années 1990 et début des années 2000, pour être proposé chez des patients en échec après plusieurs ITK ou présentant une LMC en phase blastique.

L'explication de l'efficacité exceptionnelle des ITK réside dans le fait que la LMC est un modèle de cancer où un seul évènement oncogénique est responsable de la maladie en comparaison aux leucémies aigues où le processus de transformation tumorale implique plusieurs événements mutationnels.

D. Evaluation de la réponse :

Les méthodes d'évaluation de la réponse ont fortement évolué avec l'amélioration de l'efficacité des thérapeutiques introduites.

Initialement, la réponse était appréciée sur la normalisation de la NFS et du myélogramme mais il n'y avait alors aucune modification de l'histoire naturelle de la LMC.

Les patients sous hydroxycarbamide en monothérapie obtenaient très fréquemment cette réponse dite hématologique ou cytologique. Mais le fait de laisser le clone tumoral « actif » permet l'apparition des anomalies moléculaires responsables de la progression de la pathologie tumorale et donc l'évolution vers la phase accélérée puis blastique.

Avec l'introduction de l'interféron alpha, il a été constaté pour un groupe de patient une normalisation du caryotype, c'est à dire une inhibition importante du clone leucémique voir sa mise complète au repos. Il fut alors introduit la notion de réponse cytogénétique. Le but du traitement étant alors d'obtenir la négativation du chromosome Philadelphie.

Ce sont ces patients en réponse cytogénétique qui ont vu l'histoire naturelle de leur maladie se modifier avec l'absence d'accélération ou d'acutisation.

Ceci permettant de démontrer que plus la réponse est profonde, moins le risque d'évolution est important.

Mais la méthode pour évaluer la réponse cytogénétique pose des problèmes techniques, avec la nécessité de visualiser des cellules en mitose. De plus, le prélèvement doit être médullaire chez des patients le plus souvent en réponse complète hématologique.

L'évaluation caryotypique pose également le problème de sensibilité, qui est de l'ordre de 5% pour un caryotype conventionnel.

L'hybridation in situ (FISH) a permis d'augmenter cette sensibilité jusqu'à 0.1% mais conserve les mêmes problèmes techniques.

Avec l'introduction des ITK, il est apparu que le clone leucémique pouvait être fortement inhibé, et la réponse cytogénétique est le plus souvent obtenue (89 % de réponse majeur cytogénétique dans l'étude IRIS).

Alors toujours dans l'idée d'évaluer plus finement la réponse, il fut introduit la notion de réponse moléculaire. Le but du traitement étant alors d'obtenir la disparition complète ou presque de la protéine chimérique BCR-ABL pour empêcher toute accélération et acutisation de la maladie.

Ces notions de réponse cytogénétique et moléculaire seront ensuite également utilisés pour les autres hémopathies malignes, qu'elles soient chroniques ou aigues, myéloïde ou lymphoïde.

L'évaluation moléculaire, est faite avec l'utilisation de la RT-PCR puis de la RT- qPCR, qui va permettre de faciliter et d'approfondir le degré de réponse au traitement, et d'augmenter largement la sensibilité jusqu'à 0.001%. [43]

La RT-qPCR peut se faire sur sang ou sur prélèvement médullaire sans que cela ne modifie l'évaluation de la réponse. Il faut par contre éviter de changer de type de prélèvement au cours du suivi car les valeurs entre le sang et la moelle peuvent parfois varier. Par ailleurs il est préférable de réaliser les évaluations sur prélèvement sanguin du fait de la simplicité du prélèvement et de la répétition des dosages plus facilement réalisable.

Afin d'harmoniser les résultats des différents laboratoires de biologie moléculaire, il a été réalisé une standardisation de la RT-qPCR, débuté en 2006, qui a permis la mise en place d'une échelle internationale concernant la réponse moléculaire.[44]–[46]

E. Critères de réponse :

Avec l'évolution des techniques permettant d'évaluer la réponse aux traitements ainsi que sa profondeur, les critères de réponses ont eux aussi évolué.

C'est maintenant la réponse moléculaire qui est visée, et en Europe c'est l'ELN (European Leukemia Net) qui a défini les étapes importantes de suivi et les niveaux de réponse à obtenir pour espérer la meilleure survie chez les patients.

L'ELN est une organisation publique regroupant 220 centres dans 44 pays européen. Le but de cette organisation est de regrouper les principaux groupes coopérateurs à travers l'Europe pour former un réseau promouvant la recherche coopérative pour traiter les leucémies (LAL, LAM, LMC, LLC, SMP, SMD).

En ce qui concerne la LMC, l'ELN a permis de regrouper les données des différentes études, et de créer un registre central qui a permis entre autre la création de scores pronostiques (sokal, euro, eutos, elts). Cette organisation a également permis la standardisation des pratiques de diagnostic et de traitement grâce à la réalisation de méta analyse et finalement proposer une harmonisation des pratiques dans la prise en charge et le suivi des hémopathies malignes sous la forme de recommandations.

Les dernières publiées en ce qui concerne la LMC date de 2020 [47]

La réponse aux traitements va être évaluée selon le degré de la profondeur de la réponse moléculaire à un certain temps après le début du traitement, et permet de distinguer ainsi 3 groupes :

- 1- La réponse optimale, où la poursuite du traitement en cours est associée à une probabilité de survie proche de celle de la population générale.
- 2- La réponse intermédiaire ou zone d'alerte, justifiant une surveillance étroite des patients mais où le changement de thérapeutique n'a pas fait sa preuve sur la modification de la survie.
- 3- L'échec thérapeutique, où il est nécessaire de changer d'ITK ou bien de recourir à l'allogreffe.

La réponse optimale est obtenue, selon l'ELN 2020, quand le BCR-ABL est $\leq 10\%$ à 3 mois, $\leq 1\%$ à 6 mois et $\leq 0,1\%$ à 12 mois définissant également la réponse moléculaire majeure.

L'ESMO 2017 prend également le taux de Chromosome Philadelphie comme suit, dans les définitions de la réponse optimal, $\leq 35\%$ à 3 mois et rémission cytogénétique (0%) à 6 et 12 mois.

Le NCCN 2018 a des critères plus larges, en considérant la réponse comme optimale lorsque de BCR-ABL est $\leq 10\%$ à 3 et 6 mois, $\leq 1\%$ à 12 mois et $\leq 0,1\%$ à 18 mois.

La réponse intermédiaire est définie par l'ELN 2020, par un BCR-ABL >10% à 3 mois, un BCR-ABL entre 1% et 10% à 6 mois et entre 0.1% et 1% à 12 mois.

L'ESMO rajoute la quantification du chromosome Philadelphie, entre 36% et 95% à 3 mois et entre 1% et 35% à 6 mois.

Le NCCN 2018 ne prend pas en compte le dosage de BCR-ABL à 6 mois et considère être en zone d'alerte lorsque le BCR-ABL est entre 1% et 10% à 12 mois et 0,1% et 1% à 18 mois.

Pour l'échec thérapeutique, il est défini, pour l'ELN 2020, par un BCR-ABL >10% à 3 et 6 mois et >1% à 12 mois.

L'ESMO 2017 retient un échec en cas d'absence de RHC et d'un chromosome Philadelphie >95% à 3 mois, un chromosome Philadelphie >35% et un BCR-ABL >10% à 6 mois, et un chromosome Philadelphie \geq 1% et un BCR-ABL >1% à 12 mois.

Le NCCN 2018 ne définit pas de critères d'échec à 3 mois. L'échec est caractérisé par un BCR-ABL > 10% à 6 mois, un BCR-ABL >10% et un chromosome Philadelphie \geq 1% à 12 mois, et un BCR-ABL >1% avec le même taux de chromosome Philadelphie à 18 mois.[33]–[35]

Tableau 1 : Critères de réponse au traitement par inhibiteur de tyrosine kinase [47]–[50]

	Réponse optimale			Signes d'alertes			Echec thérapeutique		
Temps	ESMO 2017	ELN 2020	NCCN 2018	ESMO 2017	ELN 2020	NCCN 2018	ESMO 2017	ELN 2020	NCCN 2018
A 3 mois	Ph ≤ 35% BCR-ABL ≤10%	BCR-ABL ≤10%	BCR-ABL ≤10%	36% ≤ Ph ≤95% BCR-ABL >10%	BCR-ABL >10%	BCR-ABL >10%	Absence de RHC Ph >95%	BCR-ABL >10% confirmé dans les 1 à 3 mois	NA
A 6 mois	RCyC BCR-ABL <1%	BCR-ABL ≤1%	BCR-ABL ≤10%	1% ≤ Ph ≤35% 1% ≤ BCR-ABL ≤ 10%	1% ≤ BCR-ABL ≤ 10%	NA	Ph >35% BCR-ABL >10%	BCR-ABL >10%	BCR-ABL >10%
A 12 mois	RCyC BCR-ABL ≤0.1%	BCR-ABL ≤0.1%	RCyC BCR-ABL ≤1%	0.1% < BCR-ABL ≤ 1%	0.1% < BCR-ABL ≤1%	1% < BCR-ABL ≤ 10%	Ph ≥1% BCR-ABL >1%	BCR-ABL >1%	Ph ≥1% BCR-ABL > 10%
>18 mois (ESMO) ou > 12mois (NCCN)	BCR-ABL ≤0.01%	NA	BCR-ABL <0.1%	0.1% < BCR-ABL ≤ 1%	NA	0.1% ≤ BCR-ABL ≤ 1%	NA	NA	Ph ≥1% BCR-ABL >1%
A n'importe quel moment	NA	BCR-ABL ≤ 0.1%	NA	NA	Perte de la RMM	NA	Perte de RHC Perte de RCyC Perte de RMM	BCR-ABL >1%	Perte de RHC Perte de RCyC Perte de RMM

F. Les résistances et leurs mécanismes :

La notion de résistance à l'Imatinib et aux ITK en général, est apparue dès le début de leur utilisation puis confirmée comme étant un important problème clinique, comme dans l'étude IRIS où il a été retrouvé près de 17% de rechute et 7% de progression en phase accélérée ou blastique.[37]

Ces résistances ont également été retrouvées biologiquement en observant la réactivation de l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL1 en mesurant, chez des patients en rechute, le niveau de phosphorylation de la protéine adaptatrice CRKL.[52]

Les mécanismes de résistance peuvent être scindés en trois grands groupes :

- 1- Ceux liés à l'inhibiteur de tyrosine kinase lui-même et les modifications de sa pharmacocinétique.
- 2- Ceux liés aux modifications de la cible oncogénique, avec la modification du gène BCR-ABL ou de la protéine chimérique.
- 3- Celles dépendantes de la cellule tumorale et de son environnement.

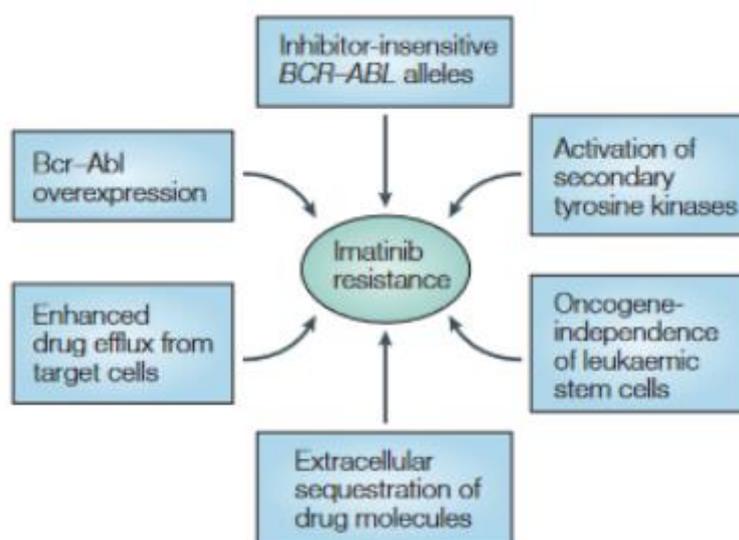


Figure 2 : Schéma des différents mécanismes entraînant une résistance à l'Imatinib [69]

1. Les résistances en rapport avec l'inhibiteur de tyrosine kinase :

Picard and al. ont montré que la concentration plasmatique en Imatinib était plus élevée chez les patients ayant une réponse cytogénétique que chez les patients n'obtenant pas de réponse cytogénétique, et encore plus élevée chez les patients avec une réponse moléculaire majeure. Ils ont également montré que la variabilité interindividuelle de la concentration plasmatique en Imatinib est très importante et pourrait être à l'origine de résistance.[53], [54]

Rappelons que la biodisponibilité de l'imatinib dépend de son absorption, de sa distribution, de sa métabolisation, essentiellement faite par le CYP3A4, de son transport et de son excrétion de la cellule.

Floyd and al ont mis en évidence la présence de variant du CYP3A4 modifiant son activité et pouvant peut-être expliquer une partie de la variabilité de la concentration plasmatique de l'Imatinib.[55]

Des études ont également été faites sur la glycoprotéine P ou P-GP, encodées par le gène MDR1 (multi drug resistance), connu pour entraîner des résistances à de nombreux médicaments par phénomène d'efflux. Dans la LMC plusieurs études ont montré une surexpression du gène MDR1 entraînant une résistance à l'Imatinib. Cette surexpression paraissant plus fréquente dans les LMC en phase accélérée et blastique.[56]–[59]

Quoi qu'il en soit la variabilité de la biodisponibilité et de la concentration plasmatique en Imatinib est probablement multifactorielle, en faisant intervenir des facteurs environnementaux, des interactions médicamenteuses, la présence de comorbidité et le polymorphisme génétique.[53]

2. Résistances liées aux modifications de la cible :

L'amplification du gène BCR-ABL résulte de la présence de plusieurs copies du gène BCR-ABL ou de la présence de 2 chromosomes Philadelphie, entraînant une résistance à l'Imatinib. Ce mécanisme est le plus fréquemment retrouvé in vitro sur des lignées cellulaires. En revanche, bien qu'il existe des cas rapportés dans la littérature, ce mécanisme est moins fréquent in vivo.[56], [60], [61]

L'addition d'anomalies chromosomiques, ou évolution clonale, est un autre moyen pour la LMC de devenir résistante aux ITK.

Comme ont pu le montrer plusieurs études, il existe un pourcentage plus élevé d'aberration chromosomique chez les patients réfractaires ou en rechute, ou chez les patients présentant une phase accélérée ou blastique.

De plus, des études ont montré que l'addition de ses anomalies étaient, au diagnostic comme au moment de la résistance aux ITK, un facteur de mauvais pronostic de réponses au traitement.

Il est à noter également que la présence d'une évolution clonale est plus fréquente chez les résistants que l'existence d'une mutation du domaine tyrosine kinase, et aussi que ses mutations surviennent plus volontiers chez des patients présentant une évolution clonale.[62]–[65]

Le domaine tyrosine kinase (DTK) de la protéine BCR-ABL peut être divisé en 4 régions fonctionnelles principales :

- La boucle P (P-loop) ou binding-loop, qui est la région impliquée dans la fixation de l'ATP.
- La boucle C ou C-helix, qui est la région impliquée dans l'auto-inhibition de la tyrosine kinase native et qui est en partie conservée malgré la fusion du BCR au c-ABL, permettant le maintien de la protéine chimérique en conformation inactive bien que BCR-ABL soit activé de manière constitutive.
- La boucle A ou Activation-loop, qui est une zone flexible régulant l'activité de la tyrosine kinase en fonction de son état de phosphorylation. Lorsqu'elle est phosphorylée, elle est en conformation ouverte ce qui permet un accès facile aux molécules d'ATP au site catalytique.
- La zone de la thréonine 315 ou gatekeeper residue, région permettant la liaison de l'Imatinib au site actif de c-ABL par des ponts hydrogènes.

Les études cristallographiques de l'imatinib et des ITK ont montré qu'ils se liaient au domaine kinase de BCR-ABL et plus précisément au site de liaison canonique de l'ATP situé dans la poche à ATP d'ABL. Ces études ont montré que cette liaison se faisait selon différentes conditions avec par exemple pour l'imatinib, la nécessité d'avoir la protéine en conformation inactive pour pouvoir accéder à la boucle d'activation d'ABL et de se fixer au site de liaison de l'ATP[66], [67].

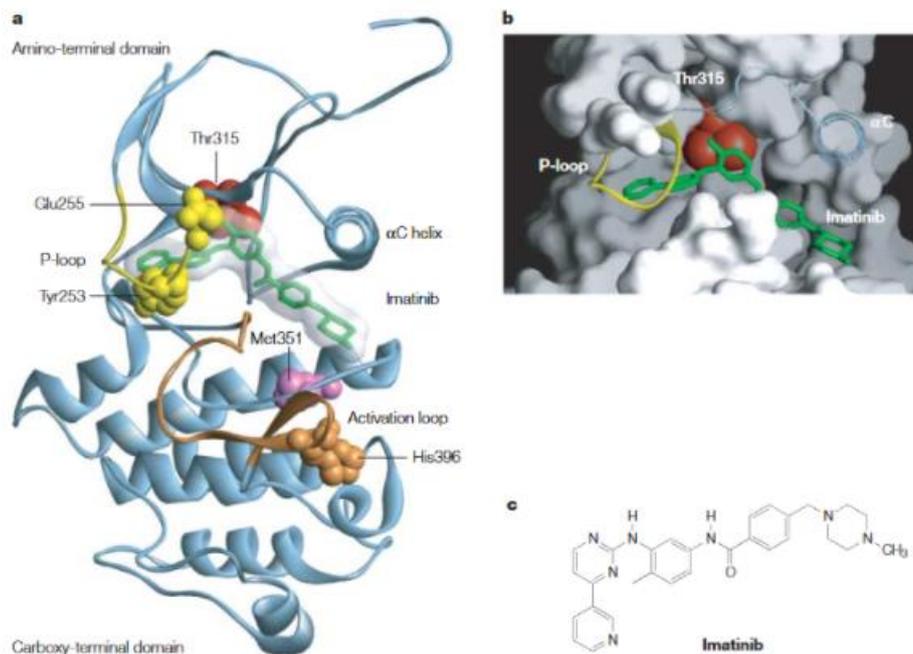


Figure 3: Schéma de la protéine Bcr-Abl et de son site de liaison à l'Imatinib [69]

Les séquençages du DTK de BCR-ABL chez les patients présentant une résistance à l'Imatinib ont montré que les mutations étaient principalement localisées dans une des quatre régions fonctionnelles du DTK. Cela a également permis d'établir un spectre des mutations en fonction de la zone fonctionnelle impliquée et du degré de résistance induit.

Les mutations vont donc entraîner en général, une instabilité de la conformation inactive vers la conformation active lorsqu'elles touchent la boucle P et A, une stabilité de la conformation active lorsqu'elles touchent la boucle C et l'impossibilité de réaliser des liaisons hydrogène avec l'Imatinib, entre autre, lorsqu'elles touchent la thréonine 315.[46], [68]–[74]

La fréquence de ces mutations est assez variable dans la littérature. Elle dépend à quelle phase de la maladie elles sont recherchées, avec une fréquence plus élevée en phase accélérée et blastique. Elle dépend également des expositions éventuelles à plusieurs traitements et notamment à l'IFN α .

Chez des patients présentant une LMC en phase chronique et dont la moitié a été exposé à l'interféron, la fréquence de mutation se situe entre 14 % et 36 % [65], [75]. Dans des populations naïves de traitement et exposées uniquement aux ITK, la fréquence est de l'ordre de 8-9%. [40]

D'après la dernière publication du Fi-LMC, la fréquence de mutation en phase chronique varierait ente 26 % et 55 %. [50]

3. Les résistances liées à la cellule :

Trois grands mécanismes ont pu être mis en évidence dans la littérature, dont certains ne sont pas encore totalement compris, et qui pourraient aboutir à d'autres cibles thérapeutiques.

La réactivation des voies de signalisation en aval du BCR-ABL1, par le maintien de la phosphorylation d'autre tyrosine kinase ou la surexpression d'autre voie de signalisation a pu être mis en évidence sur des lignées cellulaires, mais également in vivo chez des patients présentant une résistance aux ITKs. [76]

Ces voies de signalisation sont entre autre les voies PI3K/AKT/MAPK et la voie JAK/STAT, permettant la survie des cellules Ph $^{+}$ alors même que BCR-ABL1 est inhibé de façon efficace.[77]–[81]

La présence de mutation sur les gènes régulant l'épigénétique a pu être mise en cause dans certaine résistance aux ITKs avec l'avènement du séquençage de l'exome.

Les principaux gènes retrouvés sont ASXL1, DNMT3A, IDH1 et SETBP1[76].

Une étude avait également mis en relation la présence de ces mutations au diagnostic, avec l'augmentation du risque de mauvaise réponse au traitement par ITK ainsi qu'avec le risque de progression vers la phase blastique en cas d'échec du traitement [82].

Bien que ces gènes soient de mieux en mieux connus de par leur implication dans d'autres hémopathies myéloïdes, le mécanisme précis entraînant les résistances aux ITKs reste encore flou.

Le microenvironnement tumoral joue lui aussi un rôle dans le développement des résistances aux ITK.

L'augmentation dans le stroma médullaire de la production de certaines cytokines favorise la phosphorylation des voies de signalisation en aval du BCR-ABL1.

La sécrétion anormalement élevée, comme un rétrocontrôle positif tumoral, de facteur de croissance comme le PIGF ou le FGF, vont activer des voies de signalisation en aval de la tyrosine kinase BCR-ABL1, comme la voie JAK/STAT ou la voie des MAP kinase, entraînant la survie des cellules leucémiques et donc la résistance aux ITK.[83]–[87]

Pour finir, les cellules souches leucémiques ont récemment été mises en évidence comme un mécanisme de résistance. Leurs résistances au ITK n'est pas encore totalement comprise, mais elle est probablement en lien avec leurs états quiescent les rendant difficilement accessibles aux ITK.

On ne sait pas encore clairement si cette résistance est préexistante ou acquise sous traitement. Quoi qu'il en soit, ces cellules souches représentent un réservoir de cellules tumorales pouvant entraîner une progression vers une phase accélérée ou blastique.

Ces cellules sont moléculairement distinctes des cellules souches normales et elles expriment un certain nombre de cibles thérapeutiques présumées (TGF-beta, TNF-alpha, JAK/STAT, CTNNB1, NFKB1A, PP2A). [88], [89]

G. Recherche des mutations du DTK :

Le groupe coopérateur FI-LMC a fait des recommandations concernant la recherche de mutations du domaine DTK, elles ont été publiées en 2019 [50]

Ces recommandations faisaient suite à une première publication en 2010 également du FI_LMC, suite aux résultats de l'essai « IRIS » et à la publication de critères d'échec ou de réponse insuffisantes de l'ELN en 2006.

Ces recommandations ont été mise à jour en 2019 devant les avancées thérapeutiques, avec l'AMM des ITK2G en première intention, le repositionnement de la réponse moléculaire par l'ELN 2013 et 2020, l'ESMO 2017 et le NCCN 2018, et l'amélioration des techniques de détections des mutations du DTK de BCR-ABL avec l'avènement du NGS.

Elles sont détaillées ci-dessous :

- 1- Au diagnostic, il est recommandé de réaliser une recherche de mutation uniquement pour les LMC en phase accélérée ou blastique.[41], [83]
- 2- Au cours du traitement, la recherche de mutation n'est pas recommandée en cas de réponse optimale.
Elle est en revanche indispensable en cas d'échec qu'il soit primaire ou secondaire.
- 3- En cas de signes d'alerte, les recommandations sont moins tranchées.
Il est tout de même admis que la recherche de mutation n'est pas nécessaire en cas d'alerte entre le 3ème et le 9ème mois de traitement chez un patient sous Imatinib en première ligne, sauf s'il a été décidé d'un changement thérapeutique pour un ITK de 2ème génération.

Une situation d'alerte chez un patient sous ITK de 2ème génération doit faire pratiquer une recherche de mutation à n'importe quel moment du traitement.

La recherche de mutation est également recommandée en cas d'alerte après le 12ème mois de traitement, et ce, quel que soit le traitement en cours.

Quelques cas particuliers, où la recherche de mutation est recommandée, sont à mentionner :

- L'absence de RMM à 6 mois de la reprise des ITK dans le cadre d'une TFR.
- La perte de réponse dans le cadre d'un arrêt des ITK pour grossesse.
- l'absence ou la perte de réponse en lien avec une intolérance aux ITK.

Tableau 2 : Indication pour la recherche des mutations DTK [47], [50]

Moment de la demande	Circonstances	Qualité de la réponse	Contexte thérapeutique	Recherche mutation
Diagnostic	Phase chronique	x	x	Non
	Phase accélérée	x	x	Oui
	Phase blastique	x	x	Oui
3 ^{ème} mois de traitement	Absence de RHC Ph > 95%	Echec	x	Oui
	36% ≤ Ph ≤ 95% BCR-ABL > 10%	Alerte	Imatinib	Non
			ITK2G	Oui
			Avant changement	Oui
	Ph ≤ 35% BCR-ABL ≤ 10%	Optimale	x	Non
6 ^{ème} ou 9 ^{ème} mois de traitement	Ph > 35% BCR-ABL > 10%	Echec	x	Oui
	1% ≤ Ph ≤ 35% 1% ≤ BCR-ABL ≤ 10%	Alerte	Imatinib	Non
			ITK2G	Oui
			Avant changement	Oui
Ph ≤ 1% BCR-ABL ≤ 1%	Optimal	x	Non	
12 ^{ème} mois de traitement et plus	Ph ≥ 1% BCR-ABL > 1%	Echec	x	Oui
	0.1% < BCR-ABL ≤ 1%	Alerte	Avant changement	Oui
	BCR-ABL ≤ 0.1%	Optimale	x	Non
Progression sous traitement	Accélération, crise blastique, addition d'anomalie chromosomique	Echec	x	Oui

H. Technique de recherche du DTK

Le Séquençage de Sanger est la technique la plus utilisée, et c'est la méthode de référence en France pour l'évaluation du statut mutationnel du DTK de BCR-ABL.

C'est une méthode très spécifique permettant le séquençage du DTK de BCR-ABL même en situation de maladie résiduelle où les cellules leucémiques sont très diluées parmi les séquences natives d'ABL des cellules normales.

En revanche, elle est très peu sensible ne permettant pas de détecter de façon fiable des mutations portées par moins de 20% des transcrits BCR-ABL.

Le séquençage, dit de nouvelle génération (NGS), se développent de plus en plus sur le territoire français ces dernières années et pourrait à terme remplacer la technique de Sanger du fait de sa capacité à quantifier les séquences mutées et sa grande sensibilité de détection des mutations (1% à 5%).

Cette plus grande sensibilité permet de détecter des mutations dites minoritaires ou de faible niveau ayant prouvé récemment leur importance clinique. Il a été mis en évidence que lors de la résistance à l'imatinib, ces mutations pouvaient représenter plus de la moitié des mutations détectées.

En revanche, cette grande sensibilité expose davantage à la détection de mutations artéfactuelles induites par les enzymes utilisées et le grand nombre d'amplifications par PCR réalisées.

Les autres facteurs limitants sont le besoin de réorganiser les plateformes technologiques des laboratoires ainsi que le coût des équipements nécessaires à la réalisation de cette technique de séquençage.

Ces désavantages étant progressivement gommés depuis 2017, date à laquelle le GBMHM a commencé à promouvoir et organiser l'implantation de ces techniques sur le territoire français. [50], [91], [92].

Tableau 3 : Avantage et inconvénient des méthodes de séquençage Sanger et NGS [50]

	NGS	Sanger
Sensibilité	1 %	20 %
Distinction des mutations polyclonales versus composites	Possible (sauf si espacées de plus de 150 nucléotides)	Impossible (sauf si clonage)
Risque de recombinaison	+++	+
Risque de faux positifs	++	+
Capacité analytique	+++	+
Organisation des séries	Analyse simultanée d'un grand nombre d'échantillons. Jusqu'à 96 par séries	Nombre d'échantillons adaptable. Analyses individuelles possibles
Délai de réalisation de l'examen	1 à 2 semaines	Quelques jours

+ : faible ; ++ : intermédiaire ; +++ : fort.

La PCR digitale est une autre technique très sensible de détection des mutations, reposant sur les techniques classiques de PCR mais en optimisant le phénomène d'amplification en réalisant un partitionnement de la réaction.

Les compartiments peuvent être faits sur un support fluide avec la création de microbille par interaction eau/huile, ou sur un support solide en réalisant la réaction dans des microfibrés.

La réaction de PCR est donc faite dans chaque partition assurant la spécificité de la réaction.

Et la quantification de la détection est réalisée par le dénombrement des partitions positives et négatives en fluorescence. Une correction statistique est ensuite réalisée par la loi de poisson pour déterminer le ratio de muté présent initialement dans le prélèvement.

La sensibilité de cette technique va dépendre du nombre de compartiments réalisés et peut aller jusqu'à $> 0,001\%$.

La PCR digitale est donc plutôt facile de réalisation et peu coûteuse. Elle permet d'avoir une grande sensibilité de détection mais nécessite de connaître la mutation à rechercher.[50], [93]

Il existe donc plusieurs solutions pour la détection des mutations et leurs quantifications. Le NGS et la PCR digitale paraissent être l'avenir des techniques utilisées avec le meilleur compromis entre coût et facilité de mise en œuvre. Leur intérêt clinique reste en revanche encore discuté. Leur utilisation dépendra donc sûrement du contexte clinique et thérapeutique, et ne paraissent pas, à l'heure actuelle, utile en cas d'échec sous imatinib du fait de la mise en évidence d'un grand nombre de mutations non responsables de l'absence de réponse.[94]–[96]

II. Rationnel de l'étude :

Comme déjà cité, en 2019, le groupe coopérateur Fi-LMC a publié de nouvelles recommandations pour l'examen des mutations du domaine kinase de BCR-ABL dans la LMC, faisant suite à celles de 2010.

Ces nouvelles recommandations, permettent de refaire le point sur la mise à jour des critères de réponses qui sont maintenant presque essentiellement basés sur le monitoring du BCR-ABL.

Elles mettent en avant l'utilité du NGS et des nouvelles techniques ultra sensibles dans la recherche de mutation du domaine tyrosine kinase de BCR-ABL.

Elles font également l'actualisation des critères devant faire rechercher une mutation, et établissent la prise en charge en fonction de la mutation retrouvée.

Devant l'amélioration des connaissances et ces nouvelles recommandations, nous avons réalisé une étude rétrospective et d'évaluation des pratiques sur la population de patients suivis dans le service d'hématologie adulte du CHU de Dijon pour une LMC et ayant eu une recherche de mutations de BCR/ABL.

Le but principal de cette étude était de se rendre compte du réel pourcentage de patient ayant une mutation du DTK dans notre population dijonnaise toute en la comparant à la population et aux nombres de patients présentant une mutation dans la littérature donnant lieux à ces recommandations.

Les buts secondaires étaient de faire l'état des lieux de la mise en œuvre des recommandations dans notre pratique courante concernant la recherche et le traitement des mutations du DTK, et d'évaluer le réel impact pour nos patients.

III. Matériel et méthode :

Nous avons décidé d'étudier les patients porteurs d'une LMC suivie au CHU de Dijon dans le service d'Hématologie Clinique sur une période de 5 ans, entre 2016 et 2020.

Les patients ont été analysés de façon rétrospective.

Tous les patients ont bénéficié d'un monitoring du BCR-ABL par le laboratoire de biologie moléculaire du CHU de Dijon par RT-qPCR standard ou par méthode Cepheid®.

Les recherches de mutations du domaine tyrosine kinase ont été faites dans le laboratoire de biologie moléculaire du CHU de Besançon en utilisant la méthode séquençage de Sanger.

L'évaluation de la réponse est faite selon les critères de l'ELN 2020.

Les indications de recherche de mutations du domaine tyrosine kinase ont été analysées selon les recommandations du Fi-LMC 2019.

IV. Résultats :

Durant la période de 2016 à 2020, 249 patients porteurs d'une LMC étaient suivis dans le service et ont bénéficié d'un monitoring du BCR-ABL.

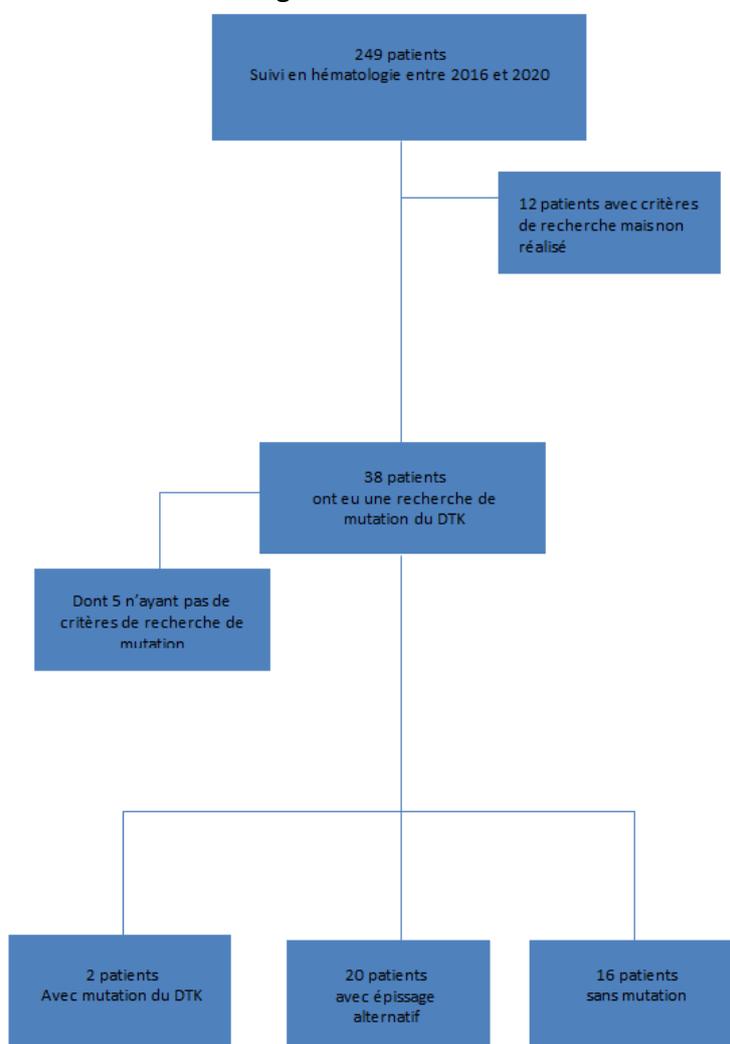


Figure 4 : Diagramme de flux

Une recherche de mutation du domaine tyrosine kinase a été réalisée pour 38 patients. Parmi eux, 5 patients ne possédaient pas les critères de recherche de mutation selon les recommandations du Fi-LMC 2019. Deux présentaient des signes d'alertes après 9 mois de traitement par Imatinib et 1 après 6 mois, sans qu'il n'y ait de changement de ligne thérapeutique par la suite. Un a bénéficié d'une recherche de mutation (revenue négative) devant un BCR-ABL à 18 % à un mois de traitement de la 3ème ligne, mais avec une réponse optimale à 3 mois. Le dernier a eu une recherche de mutation devant une discordance de dosage du BCR-ABL entre le laboratoire de Dijon et celui de Besançon (dosé à nouveau lors de la demande de recherche de mutation).

Par ailleurs, nous avons retrouvé 12 patients sur 211 qui auraient dû bénéficier d'une recherche de mutation du domaine tyrosine kinase toujours selon les critères du Fi-LMC 2019.

4 patients n'avaient pas atteint de RMM après 1 an de traitement, 7 patients avaient présenté une perte de RMM durant leur traitement et 1 patient avait présenté un échec thérapeutique.

Sur les 38 patients pour lesquels une recherche de mutation a été effectuée, 2 patients étaient porteurs d'une mutation du domaine tyrosine kinase, soit 5% des patients chez qui une recherche de mutation a été réalisée et 0.8% des patients suivi à Dijon dans la période impartie.

Parmi les 2 patients mutés, un seul était porteur d'une mutation impactant la décision thérapeutique dans le choix de l'ITK. (Le patient présentait deux mutations - E355G et H396R.)

20 patients sur 38 présentaient une mutation des sites d'épissage du gène BCR-ABL avec soit une délétion de l'exon 7, soit une insertion de 35 paires de base entre l'exon 8 et l'exon 9.

Les 16 patients restants ne présentaient aucune mutation.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients

	Muté (n=2(5%))	Non Muté (n=16(42%))	Epissage alternatif (n=20(53%))
Sexe			
Femme	2	8	10
Homme	0	8	10
Age moyen au diagnostic	49	57	43
ATCD vasculaire	1	5	3
ATCD psychiatrique	0	1	2
ATCD cancer	2	1	4
ATCD chimiothérapie	0	0	0
ATCD radiothérapie	2	0	1
Phase chronique (diagnostic)	2	16	19
Phase accélérée (diagnostic)	0	0	1
Phase blastique (diagnostic)	0	0	0
Type de transcrit BCR-ABL			
b2a2	1	9	7
b3a2	1	6	12
autre type	0	0	1
Score de Sokal			
faible (< 0.8)	0	2	7
intermédiaire (0.8-1.2)	1	5	6
élevé (>1.2)	1	2	1
Non disponible	0	7	6
Score <u>EUTOS</u>			
faible risque (< ou = 87)	1	7	12
haut risque (> 87)	0	2	0
Non disponible	1	7	8
Nombre de ligne thérapeutique			
1 ligne	0	4	1
2 ligne	0	5	9
3 ligne	2	2	4
+3 lignes	0	5	6
Imatinib 1er ligne	2	13	17
ITK 2G 1er ligne	0	3	3
Réponse aux dernières nouvelles			
Optimal	1	16	16
Alerte	0	0	1
Echec	1	0	1
Décès	0	0	2

Les causes de recherche de mutation étaient les suivantes :

- Absence de RMM à 1 an (10 patients)
- Perte de la RMM (13 patients)
- En alerte sous Imatinib et avant changement thérapeutique pour un ITK 2G (10 patients)
- Echec (5 patients)
- Phase accélérée (1 patient)
- Acutisation en LAM (1 patient)
- Etude CAR-LMC (1 patient)

(Le total dépasse le nombre de patient car un même patient pouvait avoir plusieurs recherches et pour des causes différentes selon les lignes thérapeutique)

Le temps médian après traitement avant la réalisation d'une recherche de mutation était de 21 mois et la moyenne de 59 mois.

Chez les patients mutés, la moyenne d'âge au diagnostic était de 49 ans, ils étaient tous en phase chronique et ils ont tous bénéficié d'un traitement par imatinib en première ligne. Un patient sur deux avait une réponse précoce en 1^{er} et 2^{ème} ligne, et les deux avaient une réponse précoce en 3^{ème} ligne. Aucun des deux patients est en réponse moléculaire profonde que ce soit avec la 1^{er}, la 2^{ème} ou la 3^{ème} ligne. 1 seul des deux patients est en réponse optimal aux dernières nouvelles, celui ayant la mutation sans sensibilité particulière à un ITK.

Parmi les patients ayant une mutation de type « épissage alternatif », la moyenne d'âge au diagnostic était de 43 ans. 19 patients étaient en phase chronique au diagnostic et un patient était en phase accélérée. 17 patients ont bénéficié d'un traitement par Imatinib en première ligne, et 3 patients d'un traitement par un ITK de 2^{ème} génération (2 traités par Nilotinib et 1 par Dasatinib).

9 d'entre eux étaient en réponse précoce en 1^{er} ligne, 13 en réponse précoce en 2^{ème} ligne et 7 en 3^{ème} ligne. Pour la réponse profonde 4 patients l'ont atteint en 1^{er} ligne, 9 en 2^{ème} ligne et 1 en 3^{ème} ligne. 80 % des patients ayant un épissage alternatif étaient en réponse optimal aux dernières nouvelles.

Au sein des patients ne présentant pas de mutation, la moyenne d'âge était de 57 ans et ils étaient tous en phase chronique au diagnostic. 13 patients ont bénéficié d'un traitement par Imatinib en première ligne, et 3 patients d'un traitement par un ITK de 2^{ème} génération (Nilotinib pour les 3).

15 des 16 patients non mutés étaient en réponse précoce en 1^{er} ligne, 9 en 2^{ème} ligne et 5 en 3^{ème} ligne. Seulement 1 patient a obtenu une réponse profonde en 1^{er} ligne, aucun lors de la 2^{ème} ligne et 1 seul en 3^{ème} ligne. Malgré cela 94 % des patients non mutés étaient en réponse optimal aux dernières nouvelles.

Cinq des six patients traités par un ITK de 2^{ème} génération en première ligne ont reçu du Nilotinib (3 patients non mutés et 2 patients présentant un épissage alternatif), et 1 (épissage alternatif) du Dasatinib.

Parmi les patients ayant eu une recherche de mutation, 84% (32/38) étaient en réponse optimale aux dernières nouvelles, et 16 % (6/38) étaient en réponse sous-optimale ou en échec.

Le temps moyen de réponse optimal en 1^{er} ligne était de 56 mois (médiane 29 mois, [3-216]), de 32 mois en 2^{ème} ligne (médiane 18, [1-132]) et de 21 mois en 3^{ème} ligne (22 mois, [8-36]).

2 patients ont eu une phase blastique. 1 dès le diagnostic, le deuxième lors d'un échec avec acutisation en LAM après mauvaise observance. Ce sont les 2 seules patients à avoir bénéficié d'une allogreffe parmi les 38 patients étudiés. Les 2 sont en réponse optimal aux dernières nouvelles avec une réponse moléculaire complète et une RM4.5.

10 patients sur 38 (26%) ont eu un changement d'ITK pour toxicité ou intolérance. Au sein de ces patients 1 était muté, 5 avaient un épissage alternatif et 4 n'avaient aucune mutation.

D'un point de vue technique, le temps moyen pour obtenir les résultats d'une recherche de mutation était de 15 jours. Le plus long délai était de 30 jours et le plus court de 8 jours.

Tableau 5 : Traitements et réponses

	muté (n=2)	Non muté (n=16)	Epissage alternatif (n=20)
Imatinib 1e ligne	2	13	17
Nilotinib 1e ligne	0	3	2
Dasatinib 1e ligne	0	0	1
Bosutinib 1e ligne	0	0	0
Ponatinib 1e ligne	0	0	0
Réponse précoce en 1e ligne	1	15	9
Réponse précoce en 2e ligne	1	9	13
Réponse précoce en 3e ligne	2	5	7
Réponse profonde en 1e ligne	0	1	4
Réponse profonde en 2e ligne	0	0	9
Réponse profonde en 3e ligne	0	1	1
Réponse optimal aux dernières nouvelles	1(50%)	15(94%)	16(80%)

V. Discussion :

Les mutations du domaine tyrosine kinase sont les mécanismes de résistance aux ITK dans la LMC les plus étudiés durant ces 20 dernières années depuis leur introduction dans l'arsenal thérapeutique et l'apparition des premiers échecs.

De nombreuses études ont permis de lister plus de 50 mutations responsables de résistance ainsi que leur sensibilité aux différents ITK de 2ème génération. Afin de mettre en évidence ces mutations les études portaient essentiellement sur des lignées cellulaires in vitro ou chez des patients en phase blastique avant le traitement par imatinib où lors de la rechute. Il serait intéressant de réaliser ses études sur une population de la vie réelle où la phase blastique est rare au diagnostic ou à la rechute. [97]-[100]

Les mutations du domaine tyrosine kinase sont à l'heure actuelle les seuls mécanismes de résistance à rechercher en cas d'échec ou de mauvaise réponse, et ayant un impact thérapeutique.

La fréquence des mutations initialement rapportée, dans l'étude pivot IRIS, se situait entre 15 et 30%. Des études plus récentes ont estimé la fréquence de ces mutations plutôt aux alentours de 3 à 5%. Par exemple, dans l'étude SPIRIT, seulement 3% des patients étaient mutés.[101], [102]

Dans ces études la recherche de mutation se faisait sensiblement avec le même timing, à savoir lors d'un échec ou d'une réponse insuffisante. En revanche, la population des études plus récente est souvent naïve de tout traitement et n'a pas été exposée à l'interféron à la différence de la population de l'étude IRIS.

Dans notre population nous ne trouvons que 5% de muté chez les patients bénéficiant d'une recherche de mutation, et 0.8% de muté dans notre population totale suivie à Dijon.

Ces résultats et ceux des études plus récentes laissent donc présumer que la fréquence réelle des mutations du DTK est moins élevée qu'initialement envisagée.

De nouvelles études plus à distance des nouvelles recommandations du Fi-LMC, chez des patients naïfs de tout traitement, serait nécessaire pour avoir une estimation au plus proche de la réalité de la fréquence des mutations du DTK.

De plus, parmi nos 2 patients mutés, 1 seul profite d'une modification thérapeutique adaptée à la mutation retrouvée, et il est à noter que chez ce patient, même avec l'adaptation thérapeutique, il reste, à la date des dernières nouvelles, en échec avec un BCR-ABL à 35%.

Cela met en évidence que la résistance que présente ce patient n'est donc probablement pas uniquement due à la mutation du DTK, mais est plutôt multi-factoriel.

La fréquence de mutation retrouvée dans notre population est sûrement sous-estimée du fait du faible effectif.

De plus, douze patients auraient dû bénéficier d'une recherche de mutation.

Ces résultats pourraient être expliqués par des pratiques de recherche de mutation peu démocratisées et non protocolisées dans notre service ainsi qu'au niveau des recommandations avant 2018.

D'autre part, la recherche de mutation a été réalisée uniquement par la méthode de Sanger, avec donc une sensibilité de détection d'environ 20% et l'impossibilité de mettre en évidence des mutations minoritaires ou composites.

Nous avons pu mettre en évidence que, plus de 50% des patients ayant une recherche de mutation du DTK était porteur d'un épissage alternatif. Parmi ces patients, 80% sont en réponse optimale à la date des dernières nouvelles, 9 après 2 lignes de traitement, 4 après 3 lignes de traitement et 6 après plus de 3 lignes.

Ces anomalies de l'épissage ont initialement été suspectes d'être à l'origine de la résistance aux ITK mais plusieurs études ont montré que ce n'était pas le cas.

Ces épissages alternatifs entraînent l'apparition d'un codon stop avec la plupart du temps la perte d'un fragment de la partie C-terminal du BCR-ABL.

Il avait été suspecté que cette perte allait entraîner soit des altérations de la fixation des ITK au DTK, soit au contraire leur séquestration empêchant les ITK de se fixer sur les BCR-ABL natif, ou encore que ces BCR-ABL variant maintenaient les BCR-ABL natif dans une conformation inaccessible aux ITK.

Toutes ces suppositions ont été infirmées par plusieurs études, et elles ont montré que les BCR-ABL ayant un épissage variant étaient des tyrosines kinases inactives n'ayant pas d'activité de phosphorylation ni d'autres impacts.

Ces études ont également mis en évidence que ces variants pouvaient être présents au diagnostic de façon minoritaire, et que les sous clones de cellule avec épissage alternatif étaient retrouvés en quantité plus importante après traitement par Imatinib.

Il a même été montré que ces variations de l'épissage pouvaient être retrouvées chez des personnes saines.

Au final, l'épissage alternatif du BCR-ABL n'a pas d'impact sur la sensibilité aux ITK et il ne serait même pas nécessaire de les rechercher ou d'en tenir compte dans la décision thérapeutique en cas de mise en évidence.[103]–[106]

Pour l'obtention des résultats de la recherche de mutation, nous avons dans notre étude une moyenne de 15 jours. Ce délai, pour modifier les thérapeutiques, reste largement réalisable avec une pathologie chronique et d'évolution lente. En pratique, faire la recherche et attendre les résultats pour adapter les décisions thérapeutiques reste largement raisonnable sans perte de chance pour les patients et sans risque d'évolution vers une phase accélérée ou blastique.

Il y a plusieurs biais dans cette étude. C'est une étude rétrospective, monocentrique. L'effectif est faible avec seulement 38 patients ayant bénéficié d'une recherche de mutation et 249 patients suivis dans la période impartie. De plus, la recherche de mutation s'est faite uniquement avec la méthode de Sanger.

Bien qu'elle reste indispensable, la recherche de mutation n'est probablement pas suffisante à prendre en compte chez les patients en échec ou en réponse sub-optimale, puisqu'aucune mutation n'est retrouvée chez la majorité des patients en échec primaire ou secondaire, soit entre 70% à 97% des patients selon les études.

Devant cette grande proportion de patient en échec sous ITK malgré l'absence de mutation du DTK, un autre moyen d'inhiber l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL a été recherché. Des études ont donc étudié les mécanismes allostériques, qui régissent la conformation spatiale de la protéine chimérique, pour inhiber son activité. Ainsi des inhibiteurs allostériques commencent à voir le jour, comme l'asciminib, et paraissent prometteur même chez des patients ne présentant pas de mutation du DTK. [107]

Un autre paramètre également à prendre en compte est l'observance et l'adhésion du patient au traitement puisque dans la plupart des cas le traitement sera à prendre à vie avec des effets indésirables parfois non négligeables pour la qualité de vie.

De plus, il est maintenant clair qu'un défaut d'observance avec des arrêts itératifs de la prise du traitement fait le lit de la résistance. [50], [56], [108]

La meilleure compréhension des mécanismes de la LMC ces dernières années a permis de mettre en évidence d'autres mécanismes de résistance non liés au DTK et de développer la recherche sur de nombreuses autres cibles thérapeutiques potentielles.

Nous avons détaillé plus haut les différents mécanismes possibles de résistance non liés au DTK. Parmi eux, 2 sont au cœur de la recherche avec le ciblage du microenvironnement et le ciblage de l'épigénétique.

Concernant le microenvironnement, les études se concentrent essentiellement sur la voie JAK/STAT avec l'utilisation du Ruxolitinib la plupart du temps en association avec le Nilotinib. Pour l'épigénétique, l'altération de nombreuses voies ont été mises en évidence. Celles les plus étudiées sont la voie SIRT1, permettant l'activation de p53 par des inhibiteurs de SIRT1 quand cette voie est surexprimée. Et la voie PRC2-EZH2 avec l'utilisation d'inhibiteur d'EZH2.

De nombreuses autres voies de l'épigénétique sont également étudiées, comme les miARNs et les voies de signalisation médiées par CXCR4, mais ces études restent encore au stade expérimental.

Tableau 6 : Listes d'essais clinique explorant d'autres mécanismes de résistance pour la LMC en rechute/réfractaire [L. Bavaro et al. 2019]

Gene/Pathway	Ref	Druggable?
PI3K/AKT/mTOR	Burchert, Leukemia 2005	PI3K/mTOR inhibitors
Lyn	Wu et al., Blood 2008	Src inhibitors
Autophagy	Bellodi et al., J Clin Invest 2009	hydroxychloroquine
SHP-1	Esposito et al., Blood 2011	X
SIRT1	Wang et al., Oncogene 2013	selisistat
PRKCH	Ma et al., Sci Transl Med 2014	MEK inh (trametinib) + Imatinib
STAT3	Eiring et al., Leukemia 2015	BP-5-087
CRMI/XPO1/RAN	Khorashad et al., Blood 2015	selinexor
JAK2	Chakraborty et al., Genes Cancer 2016	ruxolitinib
FOXO1	Wagle et al., Leukemia 2016	PI3K inhibitors
EZH2	Scott et al., Cancer Discov 2016	EZH2 inhibitors
Wnt/b catenin	Eiring et al., Leukemia 2015	C82
MS4A3	Zhou et al., Leukemia 2017	X
PFKFB3	Eiring et al., ASH 2017	X
Various miRNAs	Zhu et al., Oncogene 2018	PFK-158
		X

In fine, ces traitements ciblés ont le même but qui est l'éradication des cellules souches leucémiques, soit par l'activation de leur apoptose soit par l'augmentation de leur sensibilité aux ITK. Cette population de cellules paraissant à l'heure actuelle le mécanisme de résistance et la cause de progression la plus prometteuse. [88], [109]–[111]

En revanche, il n'existe pour le moment aucun moyen de routine permettant de mettre en évidence la dérégulation d'une voie en particulier à l'échelle individuelle, ces techniques de recherche restant uniquement du domaine de la recherche.

Il en est de même en ce qui concerne un éventuel monitoring ou dosage.

Le seul permettant de suivre l'évolution de la maladie étant celui du BCR-ABL et restant tout de même le *primum movens* de la LMC.

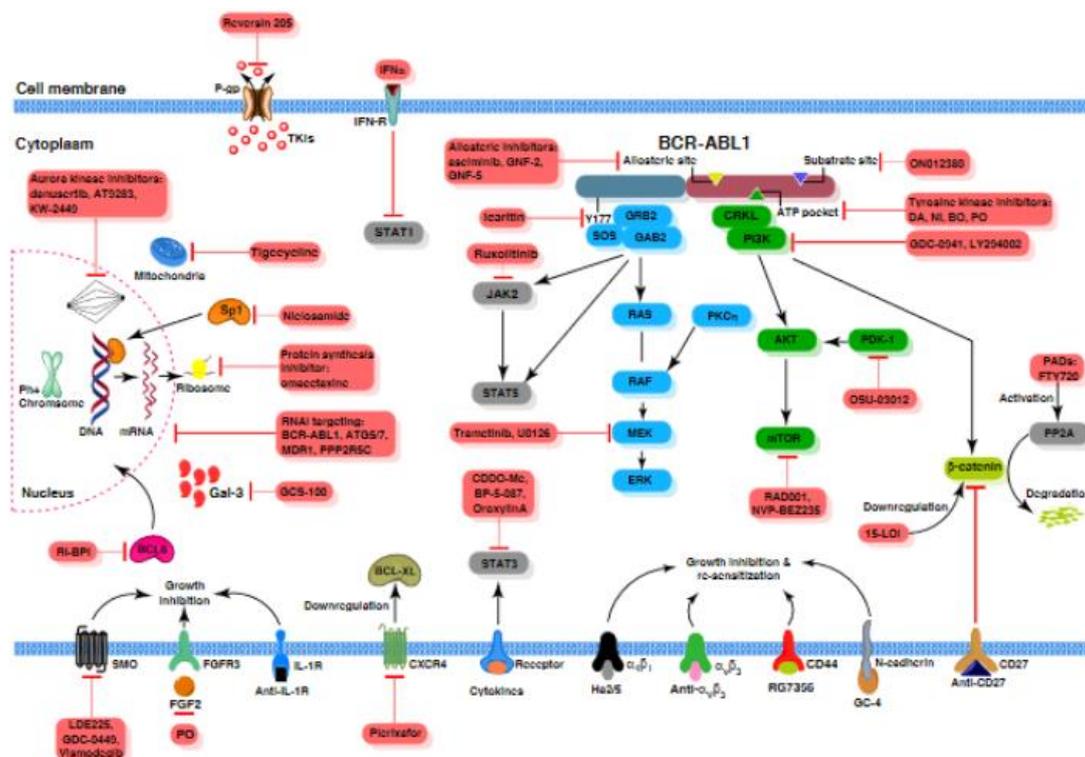


Figure 5 : Schéma des autres voies de signalisation dans la LMC et leurs inhibiteurs

THESE SOUTENUE PAR Mr PEDRI Romain

CONCLUSIONS

Les mutations du DTK restent les seuls marqueurs biologiques impactant le choix thérapeutique en cas d'échec.

La méthode de Sanger reste à l'heure actuelle la technique de référence pour leur recherche.

Mais, le NGS et d'autre méthode ultrasensible comme la PCR digitale semble être l'avenir de la recherche et de la quantification des mutations du DTK.

La proportion de mutée est probablement pas aussi importante que dans l'étude IRIS et s'approche sûrement plutôt des 3 à 5 % comme le montre les études plus récentes.

Les recherches de mutation à Dijon ne sont pas encore assez démocratisées et standardisées dans leur indication mais cela devrait s'améliorer dans les années à venir avec les nouvelles recommandations du Fi-LMC.

L'étude des autres causes de résistance est importante pour poursuivre l'amélioration de la prise charge de cette pathologie, d'autant plus qu'il reste une proportion non négligeable de patients mauvais répondeur sans présenter de mutation du DTK.

De nombreuses thérapies ciblées sont à l'étude mais reste pour le moment à l'état expérimental ou étudié dans des essais de phase 1 ou 2.

La recherche de ses résistances devra à leur tour pouvoir être réalisée en routine pour que ces nouvelles thérapies ciblées puissent être utilisé en pratique courante.

Il faut également garder en tête que la bonne observance et la tolérance du traitement est également très important pour limiter l'apparition d'éventuelles résistances.

Le Président du jury,

Pr. J-N. BASTIE

Pr BASTIE
HEMATOLOGIE CLINIQUE
HOPITAL ENFANTS
C.H.U.
21079 DIJON Cedex
Tél. 03 80 29 50 41
Fax 03 80 29 50 42

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 16 SEPTEMBRE 2021

Le Doyen

Pr. M. MAYNADIÉ

VII. Références

- [1] V. L. Goss *et al.*, « A common phosphotyrosine signature for the Bcr-Abl kinase », *Blood*, vol. 107, no 12, p. 4888-4897, juin 2006, doi: 10.1182/blood-2005-08-3399.
- [2] O. Hantschel *et al.*, « BCR-ABL uncouples canonical JAK2-STAT5 signaling in chronic myeloid leukemia », *Nat. Chem. Biol.*, vol. 8, no 3, p. 285-293, janv. 2012, doi: 10.1038/nchembio.775.
- [3] M. Brehme *et al.*, « Charting the molecular network of the drug target Bcr-Abl », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 106, no 18, p. 7414-7419, mai 2009, doi: 10.1073/pnas.0900653106.
- [4] M. Sattler *et al.*, « Critical role for Gab2 in transformation by BCR/ABL », *Cancer Cell*, vol. 1, no 5, p. 479-492, juin 2002, doi: 10.1016/s1535-6108(02)00074-0.
- [5] P. Gallipoli *et al.*, « JAK2/STAT5 inhibition by nilotinib with ruxolitinib contributes to the elimination of CML CD34+ cells in vitro and in vivo », *Blood*, vol. 124, no 9, p. 1492-1501, août 2014, doi: 10.1182/blood-2013-12-545640.
- [6] A. K. Samanta, H. Lin, T. Sun, H. Kantarjian, et R. B. Arlinghaus, « Janus kinase 2: a critical target in chronic myelogenous leukemia », *Cancer Res.*, vol. 66, no 13, p. 6468-6472, juill. 2006, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0025.
- [7] J. F. Dorsey, J. M. Cunnick, S. M. Mane, et J. Wu, « Regulation of the Erk2-Elk1 signaling pathway and megakaryocytic differentiation of Bcr-Abl(+) K562 leukemic cells by Gab2 », *Blood*, vol. 99, no 4, p. 1388-1397, févr. 2002, doi: 10.1182/blood.v99.4.1388.
- [8] Y. He *et al.*, « The coiled-coil domain and Tyr177 of bcr are required to induce a murine chronic myelogenous leukemia-like disease by bcr/abl », *Blood*, vol. 99, no 8, p. 2957-2968, avr. 2002, doi: 10.1182/blood.v99.8.2957.
- [9] K. Senecal, J. Halpern, et C. L. Sawyers, « The CRKL adaptor protein transforms fibroblasts and functions in transformation by the BCR-ABL oncogene », *J. Biol. Chem.*, vol. 271, no 38, p. 23255-23261, sept. 1996, doi: 10.1074/jbc.271.38.23255.
- [10] R. P. Million et R. A. Van Etten, « The Grb2 binding site is required for the induction of chronic myeloid leukemia-like disease in mice by the Bcr/Abl tyrosine kinase », *Blood*, vol. 96, no 2, p. 664-670, juill. 2000.
- [11] A. M. Pendergast *et al.*, « BCR-ABL-induced oncogenesis is mediated by direct interaction with the SH2 domain of the GRB-2 adaptor protein », *Cell*, vol. 75, no 1, p. 175-185, oct. 1993.
- [12] J.-H. Seo *et al.*, « A specific need for CRKL in p210BCR-ABL-induced transformation of mouse hematopoietic progenitors », *Cancer Res.*, vol. 70, no 18, p. 7325-7335, sept. 2010, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0607.
- [13] S. Xie *et al.*, « Involvement of Jak2 tyrosine phosphorylation in Bcr-Abl transformation », *Oncogene*, vol. 20, no 43, p. 6188-6195, sept. 2001, doi: 10.1038/sj.onc.1204834.
- [14] Arthur Conan-Doyle, « Conan-Doyle A. Notes on a case of leucocythaemia. », *Lancet*, 1882.
- [15] « Chronic granulocytic leukaemia: comparison of radiotherapy and busulphan therapy. Report of the Medical Research Council's working party for therapeutic trials in leukaemia », *Br. Med. J.*, vol. 1, no 5586, p. 201-208, janv. 1968, doi: 10.1136/bmj.1.5586.201.
- [16] F. Bonifazi *et al.*, « Chronic myeloid leukemia and interferon-alpha: a study of complete cytogenetic responders », *Blood*, vol. 98, no 10, p. 3074-3081, nov. 2001, doi: 10.1182/blood.v98.10.3074.
- [17] M. Talpaz, H. M. Kantarjian, K. McCredie, J. M. Trujillo, M. J. Keating, et J. U. Gutterman, « Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon alpha A in chronic myelogenous leukemia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 314, no 17, p. 1065-1069, avr. 1986, doi: 10.1056/NEJM198604243141701.
- [18] R. Hehlmann *et al.*, « Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group », *Blood*, vol. 84, no 12, p. 4064-4077, déc. 1994.
- [19] Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia *et al.*, « Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 330, no 12, p. 820-825, mars 1994, doi: 10.1056/NEJM199403243301204.
- [20] N. C. Allan, S. M. Richards, et P. C. Shepherd, « UK Medical Research Council randomised, multicentre trial of interferon-alpha n1 for chronic myeloid leukaemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. The UK Medical Research Council's Working Parties for Therapeutic Trials in Adult Leukaemia », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 345, no 8962, p. 1392-1397, juin 1995, doi: 10.1016/s0140-6736(95)92596-1.
- [21] F. Guilhot *et al.*, « Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group », *N. Engl. J. Med.*, vol. 337, no 4, p. 223-229, juill. 1997, doi: 10.1056/NEJM199707243370402.
- [22] J. M. Goldman *et al.*, « Marrow transplantation for patients in the chronic phase of chronic granulocytic leukaemia », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 2, no 8299, p. 623-625, sept. 1982, doi: 10.1016/s0140-6736(82)92736-2.
- [23] A. Fefer *et al.*, « Bone-Marrow Transplantation for Hematologic Neoplasia in 16 Patients with Identical Twins », *N. Engl. J. Med.*, vol. 290, no 25, p. 1389-1393, juin 1974, doi: 10.1056/NEJM197406202902501.
- [24] E. D. Thomas *et al.*, « Bone-Marrow Transplantation: (Second of Two Parts) », *N. Engl. J. Med.*, vol. 292, no 17, p. 895-902, avr. 1975, doi: 10.1056/NEJM197504242921706.
- [25] M. E. Trigg, « Bone Marrow Transplantation for Treatment of Leukemia in Children », *Pediatr. Clin. North Am.*, vol. 35, no 4, p. 933-948, août 1988, doi: 10.1016/S0031-3955(16)36516-6.
- [26] R. H. Rudolph, A. Fefer, E. D. Thomas, C. D. Buckner, R. A. Clift, et R. Storb, « Isogeneic marrow grafts for hematologic malignancy in man », *Arch. Intern. Med.*, vol. 132, no 2, p. 279-285, août 1973.
- [27] A. Fefer *et al.*, « Disappearance of Ph1-positive cells in four patients with chronic granulocytic leukemia after chemotherapy, irradiation and marrow transplantation from an identical twin », *N. Engl. J. Med.*, vol. 300, no 7, p. 333-337, févr. 1979, doi: 10.1056/NEJM197902153000702.
- [28] J. A. Hansen *et al.*, « Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 338, no 14, p. 962-968, avr. 1998, doi: 10.1056/NEJM199804023381405.

- [29] J. Pavlu, R. M. Szydlo, J. M. Goldman, et J. F. Apperley, « Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia: what have we learned? », *Blood*, vol. 117, no 3, p. 755-763, janv. 2011, doi: 10.1182/blood-2010-08-301341.
- [30] A. J. Barrett et F. van Rhee, « 10 Graft-versus-leukaemia », *Baillières Clin. Haematol.*, vol. 10, no 2, p. 337-355, juin 1997, doi: 10.1016/S0950-3536(97)80011-X.
- [31] A. J. Barrett, « Understanding and harnessing the graft-versus-leukaemia effect », *Br. J. Haematol.*, vol. 142, no 6, p. 877-888, sept. 2008, doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07260.x.
- [32] C. Crawley *et al.*, « Outcomes of reduced-intensity transplantation for chronic myeloid leukemia: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT », *Blood*, vol. 106, no 9, p. 2969-2976, nov. 2005, doi: 10.1182/blood-2004-09-3544.
- [33] B. J. Druker *et al.*, « Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells », *Nat. Med.*, vol. 2, no 5, p. 561-566, mai 1996, doi: 10.1038/nm0596-561.
- [34] B. J. Druker *et al.*, « Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 344, no 14, p. 1031-1037, avr. 2001, doi: 10.1056/NEJM200104053441401.
- [35] S. G. O'Brien *et al.*, « Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, no 11, p. 994-1004, mars 2003, doi: 10.1056/NEJMoa022457.
- [36] B. J. Druker *et al.*, « Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 355, no 23, p. 2408-2417, déc. 2006, doi: 10.1056/NEJMoa062867.
- [37] A. Hochhaus *et al.*, « Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 376, no 10, p. 917-927, mars 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1609324.
- [38] H. Bower, M. Björkholm, P. W. Dickman, M. Höglund, P. C. Lambert, et T. M.-L. Andersson, « Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 34, no 24, p. 2851-2857, août 2016, doi: 10.1200/JCO.2015.66.2866.
- [39] R. Hehlmann, « Innovation in hematology. Perspectives: CML 2016 », *Haematologica*, vol. 101, no 6, p. 657-659, juin 2016, doi: 10.3324/haematol.2016.142877.
- [40] J. E. Cortes *et al.*, « Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 34, no 20, p. 2333-2340, juill. 2016, doi: 10.1200/JCO.2015.64.8899.
- [41] C. Vener *et al.*, « First-line imatinib vs second- and third-generation TKIs for chronic-phase CML: a systematic review and meta-analysis », *Blood Adv.*, vol. 4, no 12, p. 2723-2735, juin 2020, doi: 10.1182/bloodadvances.2019001329.
- [42] J. H. Lipton *et al.*, « Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial », *Lancet Oncol.*, vol. 17, no 5, p. 612-621, mai 2016, doi: 10.1016/S1470-2045(16)00080-2.
- [43] S. Branford *et al.*, « Rationale for the recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts in patients with chronic myeloid leukaemia », *Leukemia*, vol. 20, no 11, p. 1925-1930, nov. 2006, doi: 10.1038/sj.leu.2404388.
- [44] N. C. Cross, L. Feng, A. Chase, J. Bungey, T. P. Hughes, et J. M. Goldman, « Competitive polymerase chain reaction to estimate the number of BCR-ABL transcripts in chronic myeloid leukemia patients after bone marrow transplantation », *Blood*, vol. 82, no 6, p. 1929-1936, sept. 1993.
- [45] N. C. P. Cross, H. E. White, M. C. Müller, G. Saglio, et A. Hochhaus, « Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia », *Leukemia*, vol. 26, no 10, p. 2172-2175, oct. 2012, doi: 10.1038/leu.2012.104.
- [46] T. Hughes *et al.*, « Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results », *Blood*, vol. 108, no 1, p. 28-37, juill. 2006, doi: 10.1182/blood-2006-01-0092.
- [47] A. Hochhaus *et al.*, « European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia », *Leukemia*, vol. 34, no 4, p. 966-984, avr. 2020, doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.
- [48] M. W. Deininger *et al.*, « Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology », *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, vol. 18, no 10, p. 1385-1415, oct. 2020, doi: 10.6004/jnccn.2020.0047.
- [49] A. Hochhaus *et al.*, « Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 29, no Suppl 4, p. iv261, oct. 2018, doi: 10.1093/annonc/mdy159.
- [50] J.-M. Cayuela *et al.*, « [Recommendations from the French CML Study Group (Fi-LMC) for BCR-ABL1 kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia] », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 107, no 1, p. 113-128, janv. 2020, doi: 10.1016/j.bulcan.2019.05.011.
- [51] B. J. Druker *et al.*, « Five-Year Follow-up of Patients Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia », <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa062867>, oct. 08, 2009. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa062867> (consulté le févr. 17, 2021).
- [52] M. E. Gorre *et al.*, « Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification », *Science*, vol. 293, no 5531, p. 876-880, août 2001, doi: 10.1126/science.1062538.
- [53] S. Picard *et al.*, « Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia », *Blood*, vol. 109, no 8, p. 3496-3499, avr. 2007, doi: 10.1182/blood-2006-07-036012.
- [54] R. A. Larson *et al.*, « Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study », *Blood*, vol. 111, no 8, p. 4022-4028, avr. 2008, doi: 10.1182/blood-2007-10-116475.
- [55] M. D. Floyd *et al.*, « Genotype-phenotype associations for common CYP3A4 and CYP3A5 variants in the basal and induced metabolism of midazolam in European- and African-American men and women », *Pharmacogenetics*, vol. 13, no 10, p. 595-606, oct. 2003, doi: 10.1097/00008571-200310000-00003.
- [56] J. F. Apperley, « Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia », *Lancet Oncol.*, vol. 8, no 11, p. 1018-1029, nov. 2007, doi: 10.1016/S1470-2045(07)70342-X.
- [57] Y. Kuwazuru *et al.*, « Expression of the multidrug transporter, P-glycoprotein, in chronic myelogenous leukaemia cells in blast crisis », *Br. J. Haematol.*, vol. 74, no 1, p. 24-29, janv. 1990, doi: 10.1111/j.1365-2141.1990.tb02533.x.

- [58] S. Galimberti *et al.*, « Quantitative molecular monitoring of BCR-ABL and MDR1 transcripts in patients with chronic myeloid leukemia during Imatinib treatment », *Cancer Genet. Cytogenet.*, vol. 162, no 1, p. 57-62, oct. 2005, doi: 10.1016/j.cancergencyto.2005.01.015.
- [59] H. Burger *et al.*, « Chronic imatinib mesylate exposure leads to reduced intracellular drug accumulation by induction of the ABCG2 (BCRP) and ABCB1 (MDR1) drug transport pumps », *Cancer Biol. Ther.*, vol. 4, no 7, p. 747-752, juill. 2005, doi: 10.4161/cbt.4.7.1826.
- [60] F. X. Mahon *et al.*, « Selection and characterization of BCR-ABL positive cell lines with differential sensitivity to the tyrosine kinase inhibitor STI571: diverse mechanisms of resistance », *Blood*, vol. 96, no 3, p. 1070-1079, août 2000.
- [61] A. Hochhaus *et al.*, « Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy », *Leukemia*, vol. 16, no 11, p. 2190-2196, nov. 2002, doi: 10.1038/sj.leu.2402741.
- [62] M. E. O'Dwyer *et al.*, « Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factors for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate », *Blood*, vol. 103, no 2, p. 451-455, janv. 2004, doi: 10.1182/blood-2003-02-0371.
- [63] C. Schoch *et al.*, « Occurrence of additional chromosome aberrations in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate », *Leukemia*, vol. 17, no 2, p. 461-463, févr. 2003, doi: 10.1038/sj.leu.2402813.
- [64] T. Lahaye *et al.*, « Response and resistance in 300 patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with imatinib in a single center: a 4.5-year follow-up », *Cancer*, vol. 103, no 8, p. 1659-1669, avr. 2005, doi: 10.1002/cncr.20922.
- [65] E. Jabbour *et al.*, « Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate », *Leukemia*, vol. 20, no 10, p. 1767-1773, oct. 2006, doi: 10.1038/sj.leu.2404318.
- [66] B. Nagar *et al.*, « Crystal structures of the kinase domain of c-Abl in complex with the small molecule inhibitors PD173955 and imatinib (STI-571) », *Cancer Res.*, vol. 62, no 15, p. 4236-4243, août 2002.
- [67] T. Schindler, W. Bornmann, P. Pellicena, W. T. Miller, B. Clarkson, et J. Kuriyan, « Structural mechanism for STI-571 inhibition of abelson tyrosine kinase », *Science*, vol. 289, no 5486, p. 1938-1942, sept. 2000, doi: 10.1126/science.289.5486.1938.
- [68] T. P. Braun, C. A. Eide, et B. J. Druker, « Response and Resistance to BCR-ABL1-Targeted Therapies », *Cancer Cell*, vol. 37, no 4, p. 530-542, avr. 2020, doi: 10.1016/j.ccell.2020.03.006.
- [69] H. Daub, K. Specht, et A. Ullrich, « Strategies to overcome resistance to targeted protein kinase inhibitors », *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 3, no 12, p. 1001-1010, déc. 2004, doi: 10.1038/nrd1579.
- [70] S. W. Cowan-Jacob *et al.*, « Structural biology contributions to the discovery of drugs to treat chronic myelogenous leukaemia », *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.*, vol. 63, no Pt 1, p. 80-93, janv. 2007, doi: 10.1107/S0907444906047287.
- [71] N. M. Levinson et S. G. Boxer, « Structural and spectroscopic analysis of the kinase inhibitor bosutinib and an isomer of bosutinib binding to the Abl tyrosine kinase domain », *PLoS One*, vol. 7, no 4, p. e29828, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0029828.
- [72] J. S. Tokarski *et al.*, « The structure of Dasatinib (BMS-354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant ABL mutants », *Cancer Res.*, vol. 66, no 11, p. 5790-5797, juin 2006, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4187.
- [73] E. Weisberg *et al.*, « Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl », *Cancer Cell*, vol. 7, no 2, p. 129-141, févr. 2005, doi: 10.1016/j.ccr.2005.01.007.
- [74] A. A. Wylie *et al.*, « The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1 », *Nature*, vol. 543, no 7647, p. 733-737, mars 2017, doi: 10.1038/nature21702.
- [75] S. Soverini *et al.*, « Contribution of ABL Kinase Domain Mutations to Imatinib Resistance in Different Subsets of Philadelphia-Positive Patients: By the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia », *Clin. Cancer Res.*, vol. 12, no 24, p. 7374-7379, déc. 2006, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1516.
- [76] T. Kim *et al.*, « Exome sequencing reveals DNMT3A and ASXL1 variants associate with progression of chronic myeloid leukemia after tyrosine kinase inhibitor therapy », *Leuk. Res.*, vol. 59, p. 142-148, août 2017, doi: 10.1016/j.leukres.2017.06.009.
- [77] A. Burchert *et al.*, « Compensatory PI3-kinase/Akt/mTOR activation regulates imatinib resistance development », *Leukemia*, vol. 19, no 10, p. 1774-1782, oct. 2005, doi: 10.1038/sj.leu.2403898.
- [78] N. J. Donato *et al.*, « BCR-ABL independence and LYN kinase overexpression in chronic myelogenous leukemia cells selected for resistance to STI571 », *Blood*, vol. 101, no 2, p. 690-698, janv. 2003, doi: 10.1182/blood.V101.2.690.
- [79] R. Gioia *et al.*, « Quantitative phosphoproteomics revealed interplay between Syk and Lyn in the resistance to nilotinib in chronic myeloid leukemia cells », *Blood*, vol. 118, no 8, p. 2211-2221, août 2011, doi: 10.1182/blood-2010-10-313692.
- [80] W. Warsch *et al.*, « High STAT5 levels mediate imatinib resistance and indicate disease progression in chronic myeloid leukemia », *Blood*, vol. 117, no 12, p. 3409-3420, mars 2011, doi: 10.1182/blood-2009-10-248211.
- [81] L. L. Zhou *et al.*, « AHI-1 interacts with BCR-ABL and modulates BCR-ABL transforming activity and imatinib response of CML stem/progenitor cells », *J. Exp. Med.*, vol. 205, no 11, p. 2657-2671, oct. 2008, doi: 10.1084/jem.20072316.
- [82] S. Branford *et al.*, « Integrative genomic analysis reveals cancer-associated mutations at diagnosis of CML in patients with high-risk disease », *Blood*, vol. 132, no 9, p. 948-961, août 2018, doi: 10.1182/blood-2018-02-832253.
- [83] T. Schmidt *et al.*, « Loss or inhibition of stromal-derived PIGF prolongs survival of mice with imatinib-resistant Bcr-Abl1(+) leukemia », *Cancer Cell*, vol. 19, no 6, p. 740-753, juin 2011, doi: 10.1016/j.ccr.2011.05.007.
- [84] E. Traer *et al.*, « Blockade of JAK2-mediated extrinsic survival signals restores sensitivity of CML cells to ABL inhibitors », *Leukemia*, vol. 26, no 5, p. 1140-1143, mai 2012, doi: 10.1038/leu.2011.325.
- [85] E. Traer *et al.*, « Ponatinib overcomes FGF2-mediated resistance in CML patients without kinase domain mutations », *Blood*, vol. 123, no 10, p. 1516-1524, mars 2014, doi: 10.1182/blood-2013-07-518381.
- [86] Y. Wang *et al.*, « Adaptive secretion of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) mediates imatinib and nilotinib resistance in BCR/ABL+ progenitors via JAK-2/STAT-5 pathway activation », *Blood*, vol. 109, no 5, p. 2147-2155, mars 2007, doi: 10.1182/blood-2006-08-040022.
- [87] E. Weisberg *et al.*, « Stromal-mediated protection of tyrosine kinase inhibitor-treated BCR-ABL-expressing leukemia cells », *Mol. Cancer Ther.*, vol. 7, no 5, p. 1121-1129, mai 2008, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-07-2331.

- [88] F. Loscocco, G. Visani, S. Galimberti, A. Curti, et A. Isidori, « BCR-ABL Independent Mechanisms of Resistance in Chronic Myeloid Leukemia », *Front. Oncol.*, vol. 9, p. 939, 2019, doi: 10.3389/fonc.2019.00939.
- [89] P. Neviani *et al.*, « PP2A-activating drugs selectively eradicate TKI-resistant chronic myeloid leukemic stem cells », *J. Clin. Invest.*, vol. 123, no 10, p. 4144-4157, oct. 2013, doi: 10.1172/JCI68951.
- [90] S. Soverini *et al.*, « BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet », *Blood*, vol. 118, no 5, p. 1208-1215, août 2011, doi: 10.1182/blood-2010-12-326405.
- [91] S. Soverini *et al.*, « In chronic myeloid leukemia patients on second-line tyrosine kinase inhibitor therapy, deep sequencing of BCR-ABL1 at the time of warning may allow sensitive detection of emerging drug-resistant mutants », *BMC Cancer*, vol. 16, p. 572, août 2016, doi: 10.1186/s12885-016-2635-0.
- [92] A. Kizilors *et al.*, « Effect of low-level BCR-ABL1 kinase domain mutations identified by next-generation sequencing in patients with chronic myeloid leukaemia: a population-based study », *Lancet Haematol.*, vol. 6, no 5, p. e276-e284, mai 2019, doi: 10.1016/S2352-3026(19)30027-4.
- [93] D. Pekin *et al.*, « Quantitative and sensitive detection of rare mutations using droplet-based microfluidics », *Lab. Chip*, vol. 11, no 13, p. 2156-2166, juill. 2011, doi: 10.1039/c1lc20128j.
- [94] S. G. Willis *et al.*, « High-sensitivity detection of BCR-ABL kinase domain mutations in imatinib-naïve patients: correlation with clonal cytogenetic evolution but not response to therapy », *Blood*, vol. 106, no 6, p. 2128-2137, sept. 2005, doi: 10.1182/blood-2005-03-1036.
- [95] A. S. Corbin, P. La Rosée, E. P. Stoffregen, B. J. Druker, et M. W. Deininger, « Several Bcr-Abl kinase domain mutants associated with imatinib mesylate resistance remain sensitive to imatinib », *Blood*, vol. 101, no 11, p. 4611-4614, juin 2003, doi: 10.1182/blood-2002-12-3659.
- [96] J. S. Khorashad *et al.*, « The presence of a BCR-ABL mutant allele in CML does not always explain clinical resistance to imatinib », *Leukemia*, vol. 20, no 4, p. 658-663, avr. 2006, doi: 10.1038/sj.leu.2404137.
- [97] J.-H. Chien, J.-L. Tang, R.-L. Chen, C.-C. Li, et C. P. Lee, « Detection of BCR-ABL gene mutations in Philadelphia chromosome positive leukemia patients resistant to STI-571 cancer therapy », *Leuk. Res.*, vol. 32, no 11, p. 1724-1734, nov. 2008, doi: 10.1016/j.leukres.2008.04.023.
- [98] C. Ricci *et al.*, « Mutation in the ATP-binding pocket of the ABL kinase domain in an STI571-resistant BCR/ABL-positive cell line », *Cancer Res.*, vol. 62, no 21, p. 5995-5998, nov. 2002.
- [99] H. Yuan *et al.*, « BCR-ABL gene expression is required for its mutations in a novel KCL-22 cell culture model for acquired resistance of chronic myelogenous leukemia », *J. Biol. Chem.*, vol. 285, no 7, p. 5085-5096, févr. 2010, doi: 10.1074/jbc.M109.039206.
- [100] N. P. Shah *et al.*, « Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia », *Cancer Cell*, vol. 2, no 2, p. 117-125, août 2002, doi: 10.1016/s1535-6108(02)00096-x.
- [101] F. Guilhot *et al.*, « Randomized Comparison of Imatinib Versus Imatinib Combination Therapies in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukaemia (CML) Patients in Chronic Phase (CP): First Results of the Phase III (SPIRIT) Trial from the French CML Group (FI LMC) », *Blood*, vol. 112, no 11, p. 183-183, nov. 2008, doi: 10.1182/blood.V112.11.183.183.
- [102] C. Preudhomme *et al.*, « Recommandations du groupe FI-LMC pour la prise en charge des patients présentant des mutations du domaine tyrosine kinase de BCR-ABL dans les hémopathies malignes à chromosome Philadelphie », *Hématologie*, vol. 16, no 1, p. 65-79, janv. 2010, doi: 10.1684/hma.2009.0388.
- [103] T. O'Hare *et al.*, « The BCR-ABL35INS insertion/truncation mutant is kinase-inactive and does not contribute to tyrosine kinase inhibitor resistance in chronic myeloid leukemia », *Blood*, vol. 118, no 19, p. 5250-5254, nov. 2011, doi: 10.1182/blood-2011-05-349191.
- [104] J.-B. Gaillard *et al.*, « Exon 7 deletion in the bcr-abl gene is frequent in chronic myeloid leukemia patients and is not correlated with resistance against imatinib », *Mol. Cancer Ther.*, vol. 9, no 11, p. 3083-3089, nov. 2010, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0595.
- [105] N. Meggyesi, L. Kalmár, S. Fekete, T. Masszi, A. Tordai, et H. Andrikovics, « Characterization of ABL exon 7 deletion by molecular genetic and bioinformatic methods reveals no association with imatinib resistance in chronic myeloid leukemia », *Med. Oncol. Northwood Lond. Engl.*, vol. 29, no 3, p. 2136-2142, sept. 2012, doi: 10.1007/s12032-011-0092-9.
- [106] J. Yuda *et al.*, « Tyrosine kinase inhibitors induce alternative spliced BCR-ABLins35bp variant via inhibition of RNA polymerase II on genomic BCR-ABL », *Cancer Sci.*, vol. 111, no 7, p. 2361-2373, juill. 2020, doi: 10.1111/cas.14424.
- [107] T. P. Hughes *et al.*, « Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure », *N. Engl. J. Med.*, vol. 381, no 24, p. 2315-2326, déc. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1902328.
- [108] J. P. Radich *et al.*, « Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology », *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, vol. 16, no 9, p. 1108-1135, sept. 2018, doi: 10.6004/jnccn.2018.0071.
- [109] L. Bavaro, M. Martelli, M. Cavo, et S. Soverini, « Mechanisms of Disease Progression and Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Chronic Myeloid Leukemia: An Update », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, no 24, déc. 2019, doi: 10.3390/ijms20246141.
- [110] S. Soverini, M. Mancini, L. Bavaro, M. Cavo, et G. Martinelli, « Chronic myeloid leukemia: the paradigm of targeting oncogenic tyrosine kinase signaling and counteracting resistance for successful cancer therapy », *Mol. Cancer*, vol. 17, no 1, p. 49, févr. 2018, doi: 10.1186/s12943-018-0780-6.
- [111] M. Massimino *et al.*, « Non ABL-directed inhibitors as alternative treatment strategies for chronic myeloid leukemia », *Mol. Cancer*, vol. 17, no 1, p. 56, févr. 2018, doi: 10.1186/s12943-018-0805-1.

TITRE DE LA THESE :

**Recherche de mutations du domaine tyrosine kinase dans la LMC en rechute/réfractaire :
l'impact en vie réelle**

AUTEUR : PEDRI ROMAIN

RESUME :

Introduction :

La LMC est une prolifération excessive de cellules matures de la ligné myéloïde due à la juxtaposition du gène BCR et ABL1 responsable de la production d'une protéine chimérique à activité tyrosine kinase dérégulé, Bcr-Abl. Le Développement des ITK ont permis une révolution dans la prise en charge et la survie des patients atteints de LMC. Une proportion de patient reste encore en réponse non optimal voir en échec. Pour ces patients, de nombreuses recherches sur les causes de résistance ont été réalisé et à l'heure actuelle les mutations du domaine tyrosine kinase sont les seuls mécanismes de résistance ayant un impact sur les décisions thérapeutiques. Cependant leurs fréquences n'est pas clairement déterminé et parait plus faible, qu'initialement observé dans les études les plus récentes.

Matériel et méthode :

Nous avons observé de façon rétrospective une population de patient suivi pour une LMC au CHU de Dijon entre 2016 et 2020. L'objectif principal étant d'observer le pourcentage de mutation du DTK dans cette population. L'objectif secondaire était de faire l'état des lieux dans notre pratique courante concernant la recherche et le traitement des mutations du DTK, et d'évaluer le réel impact pour nos patients.

Résultats :

249 patients étaient suivis pour une LMC à Dijon entre 2016 et 2020. 38 patients ont bénéficié d'une recherche de mutation du DTK, selon les recommandations du Fi-LMC 2019. 2 patients étaient effectivement porteurs d'une mutation du DTK dont une seule avait une sensibilité particulière à un ITK.

Conclusion :

Notre étude retrouve un pourcentage de mutation bien inférieure à celui rapporté dans l'étude IRIS ou dans les recommandations du Fi-LMC 2019. Mais les études les plus récentes autour de la LMC semblent confirmer nos résultats. Il parait donc indispensable de poursuivre la recherche d'autres causes de résistance. A l'heure actuelle de nombreuses études explorent d'autres pistes comme celle du microenvironnement ou encore de l'épigénétique, mais ces études sont pour la plupart faite sur des petits effectifs ou encore à l'état expérimental.

Mots-Clés : Leucémie myéloïde chronique, bcr-abl, mutation, domaine tyrosine kinase, ITK, résistance, vie réelle