

SAHTC

SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE D'HÉMATOLOGIE ET THÉRAPIE CELLULAIRE

Revue Algérienne d'Hématologie

ISSN 2170-0729

N°19 - Avril 2026

www.sahtc.org



SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE D'HÉMATOLOGIE ET THÉRAPIE CELLULAIRE

Revue Algérienne d'Hématologie

N°19 - Avril 2026

www.sahtc.org

ISSN 2170-0729

Recommandations aux auteurs

La revue algérienne d'hématologie, créée en 2009, constitue un espace d'échange scientifique permettant le partage de nos expériences et réflexions, grâce à une collaboration étroite entre les praticiens, cliniciens et biologistes. Dans un souci d'homogénéisation de notre revue, nous invitons les auteurs à respecter les instructions relatives à la rédaction et à la présentation des articles.

Sont acceptés dans la revue :

- Les articles originaux
- Une revue de la littérature sur un thème donné
- Un cas clinique avec une revue de la littérature
- Une note brève (clinique, biologique, éthique)

Instructions

1. Soumettre les articles en fichier Microsoft Word par E-mail : oukids2020@gmail.com
2. Titre de l'article en français et en anglais.
3. Les auteurs :
 - Les noms des auteurs : commencer par l'initiale du prénom suivie d'un point et nom de famille : coordonnées complètes.
 - Les auteurs affiliés à plusieurs services doivent fournir les adresses séparées pour chaque entité, repérées par des lettres en exposant après leurs noms.
 - Pour l'auteur principal : téléphone et e-mail
4. Le résumé :
 - Il ne doit pas être exhaustif (250 à 300 mots) et il doit être accompagné de mots clés (Maximum 05) en français et en anglais.
5. L'article original :
 - Il doit répondre aux normes internationales et respecter les différentes rubriques : introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion et conclusion.
 - Les symboles et unités scientifiques doivent être conformes aux normes internationales.
 - Les abréviations seront explicitées lors de leur première apparition dans le texte et leur nombre sera réduit au minimum.
 - Les figures et tableaux : leur nombre au total ne doit pas dépasser 06 par article. Il faut privilégier la rédaction. Ils seront numérotés en chiffres arabes et indexés dans le texte par rappel de leur numéro.
6. Les références bibliographiques :
 - Elles sont numérotées selon l'ordre d'apparition dans le texte, en chiffre arabe entre crochets.
 - Elles sont rédigées conformément aux normes de Vancouver (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Fifth edition. N Engl J Med 1997; 336: 309-16)

Exemple : Barrier JH, Herbouiller M, Le Carrer D, Chaillé C, Raffi F, Billaud E, et al. Limites du profil protéique d'orientation diagnostique en consultation initiale de médecine interne. Etude prospective chez 76 malades. Rev Med Interne 1997 ; 18 : 373-9a

Le comité de rédaction

Revue Algérienne d'Hématologie

sous l'égide de la SAHTC

Coordinatrice :

Oukid Salima

Responsable de la région :

Est : Djennouni Amel

Centre : Taoussi Souad

Ouest : Hadjeb Asma

Comité de rédaction :

- Hamladji Rose Marie
- Belhani Meriem
- Abad Mohand Tayeb
- Touhami Hadj
- Bekadja Mohamed Amine
- Ahmed Nacer Redhouane
- Boudjerra Nadia
- Grifi Fatiha
- Saidi Mahdia
- Mesli Naima
- Nekkal Salim
- Bradai Mohamed
- Kaci Zohra
- Benakli Malek
- Allouda Malika
- Benlazar Mohamed
- Belakehal Salaheddine

Membres du Bureau de La SAHTC

- **Président** : S. Nekkal
- **Vice-présidente** : N. Salhi
- **Secrétaire Générale** : M. Bensadok
- **Secrétaire Générale adjoint** : S. Benichou
- **Trésorière** : S. Akhrouf
- **Vice-trésorière** : S. Bougherira

Conseil Scientifique de la SAHTC

Président du conseil scientifique : Benakli Malek

Président du bureau de la SAHTC : Nekkal Salim

Membres :

- Ahmed Nacer Redhouane
- Saidi Mahdia
- Grifi Fatiha
- Mesli Naima
- Lakhdari Norddine
- Bradai Mohamed
- Ramaoun Mohamed
- Kaci Zohra
- Mehenaoui Habiba
- Belakehal Salaheddine
- Allouda Malika
- Benlazar Mohamed
- Ouchenane Zahra
- Ait Amer Nacera
- Tensaout Farida
- Yafour Nabil
- Bachiri Aissa
- Messaoudi Reda
- Hamouda Hakim
- Mehalhal Nemra
- Bendahmane Fouad
- Sid Ahmed Mohamed
- Brahimi Zahia
- Taoussi Souad
- Oukid Salima
- Bouchakor Moussa Yamina
- Mehdi Farid
- Dali Nadia
- Talbi Nadia
- Salhi Nawel
- Akhrouf Sabrina
- Bensadok Meriem
- Bougherira Soraya
- Benichou Soraya
- Benkhira Nadjia
- Merrouche Manel
- Baghdad Samir
- Bouaziz Radhia
- Sid Amel

Sommaire

06

Avant Propos

S. Oukid

07

Editorial

M.S. Nekkal

08

Les Articles

La leucémie myéloïde chronique : les recommandations actualisées de sa prise en charge

R.M Hamladji

16

La prise en charge de la leucémie myéloïde chronique de l'enfant et de l'adolescent : expérience monocentrique

Y. Bouchakor Moussa

25

La rémission sans traitement dans la leucémie myéloïde chronique en réponse moléculaire profonde : expérience mono centrique sur une cohorte de 48 patients.

Y. Bouchakor Moussa

33

Immunothérapie en hématologie, une révolution thérapeutique en cours

M. Benakli

44

Thrombopénie immunologique primaire et grossesse : Défis et prise en charge

H. Brahimi

58

Case Report : A propos d'un diagnostic différentiel d'une diathèse hémorragique (traumatique! (cause locale) ou anomalies de l'hémostase). Il s'agit de l'Hématidrose

H. Hamouda

AVANT-PROPOS

À travers ce numéro, la revue propose une exploration de thématiques essentielles de l'hématologie moderne, illustrant à la fois les progrès thérapeutiques et les situations cliniques complexes auxquelles sont confrontés les praticiens.

La Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) fait l'objet d'une attention particulière, avec un focus sur la LMC chez l'enfant et l'adolescent, entité rare, ainsi que sur les résultats thérapeutiques obtenus grâce aux Inhibiteurs de Tyrosine Kinase, piliers des thérapies ciblées. La question de la rémission sans traitement (RST), aujourd'hui objectif thérapeutique majeur, est également développée soulevant des enjeux cliniques et biologiques importants.

Les innovations en immunothérapie constituent un tournant majeur dans la prise en charge des hémopathies, modifiant en profondeur les protocoles thérapeutiques et offrant de nouvelles perspectives aux patients.

Par ailleurs, la prise en charge de la thrombopénie immunologique primaire au cours de la grossesse est abordée, situation clinique délicate soulignant la nécessité d'une évaluation rigoureuse du risque hémorragique, tant maternel que néonatal.

Enfin, ce numéro se clôt par la présentation d'un cas clinique d'hématidrose, pathologie rare et intrigante, apportant un éclairage original à la pratique clinique.

Nous adressons nos remerciements les plus sincères à l'ensemble des auteurs pour la qualité de leurs contributions, ainsi qu'aux relecteurs pour leur expertise et leur rigueur scientifique. Leur engagement a permis l'élaboration de ce numéro, que nous espérons utile et enrichissant pour nos lecteurs.

Pr S. Oukid
Coordinatrice de la revue

Editorial

Mes cher (e)s collègues

En mon nom personnel ainsi que celui des membres de notre bureau, je tiens à féliciter l'ensemble des collègues et à leur tête notre coordinatrice Pr Salima Oukid pour les efforts fournis, afin d'élaborer cette édition de notre revue algérienne d'Hématologie.

Les thèmes abordés sont d'actualité et également le reflet de notre pratique et réalité algérienne.

Nous insistons afin de hisser notre revue à un niveau supérieur, les démarches sont déjà en cours afin de l'indexer rapidement, ceci reste tributaire de nos travaux et articles.

J'exhorte donc l'ensemble des collègues à redoubler d'efforts pour concrétiser ce challenge.

Par ailleurs nous sommes très heureux de vous annoncer que les propositions de notre conseil scientifique ont abouti et que désormais, la dénomination de notre société savante est la Société Algérienne d'Hématologie et de Thérapie cellulaire (SAHTC)

Cette nouvelle approche est une évolution naturelle et reste intimement liée à nos activités clinico-biologiques légitimement demandées et accordées par notre tutelle à travers cette nouvelle dénomination

Il s'agit d'une étape cruciale, celle-ci sera suivie par la normalisation des structures d'Hématologie à travers le territoire national

Je vous réitère mes remerciements les plus sincères pour la confiance que vous nous avez accordé et vous assurons que nous ne ménagerons aucun effort pour faire aboutir l'ensemble de nos aspirations à l'échelle nationale et internationale.

Salutations confraternelles

Pr M.S. Nekkai
Président de la SAHTC

La leucémie myéloïde chronique : les recommandations actualisées de sa prise en charge

Rose-Marie Hamladji

La leucémie myéloïde chronique (LMC) caractérisée par la présence du chromosome de Philadelphie (Ph) est le plus fréquent des syndromes myéloprolifératifs. Son incidence en Algérie est de 0,53/100.000 ha (1) et de 2/100.000 ha aux USA (2). Le traitement de la LMC a été révolutionné par l'introduction en 2000 de l'imatinib 1^{er} inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) qui a fait passer la mortalité annuelle de la maladie de 10 à 20% à 1-2%. Les recommandations concernent le diagnostic, la classification, le pronostic et le traitement.

Le diagnostic repose sur la détection du gène de fusion BCR:ABL1 résultant de la translocation t(9 ;22), correspondant au Ph dont les méthodes de détection sont la cytogénétique, la Fish et la RT-PCR (Reverse Transcriptase- Polymérase Chain Reaction)

- La cytogénétique est l'analyse conventionnelle des bandes chromosomiques (CBA) après culture cellulaire, effectuée au mieux sur prélèvement médullaire, elle permet de détecter dans 85 à 95% des cas la t (9 ;22) (q34 ; q11) ou des variants (5 à 10%) intéressant soit 9q34 ou 22q11 ou les deux. Elle seule permet de détecter les ACA (anomalies chromosomiques additionnelles) qui sont présents chez 7% des patients au diagnostic.
- La méthode FISH (Fluorescent In Situ Hybridation) réalisée prélèvement médullaire est une bonne méthode de screening, mais elle ne permet pas de détecter les ACA.
- La méthode moléculaire par RT-PCR qualitative est actuellement celle qui est préférée au diagnostic et qui est également utilisée pour le suivi du traitement. Elle est indispensable pour le diagnostic des formes cryptiques de fusion de BCR:ABL1 non détectées par la cytogénétique qui représentent 1 à 5% des cas.

Les transcrits les plus fréquents sont e13a2 (b2a2) et e14a2 (b3a2), ils sont à l'origine d'une oncoprotéine (BCR :ABL1) p210 (MBCR), ce qui représente 98% des cas. Seuls 2% des patients expriment un autre BCR:ABL1 dont le plus fréquent est le e1a2/a3 correspondant à l'oncoprotéine p190 (mBCR)

Il est admis actuellement que l'utilisation au diagnostic du NGS (Next Generation Sequencing) pour la recherche de mutations somatiques n'est pas indiquée dans la LMC en phase chronique. Par contre elle est recommandée dans les formes avancées ou en phase blastique de la maladie.

La classification de la LMC au diagnostic

La LMC longtemps été classée en 3 phases : chronique (PC) accélérée (PA) et blastique (PB), qui ont connu des modifications de leur définition au cours du temps (Tableau 1).

- La première a porté sur la définition de la phase blastique (BP), qui était pour l'ELN (European Leukemia Net) 2013 un taux de blastes sanguins ou médullaires $\geq 30\%$ (3) et qui a été modifiée par la WHO (World Health Organisation) 2016 qui l'a définie par un taux de blastes $\geq 20\%$ (4). Cette définition est actuellement reconnue par les nouvelles classifications proposées.

- L'autre modification proposée par la WHO en 2022 concerne la suppression de la PA et inclue dans la définition de la PC l'individualisation d'indicateurs de haut risque de gravité au diagnostic et au cours de traitement (5).

Par contre l'ICC (International Consensus Classification) la même année maintient la classification en 3 phases (6). L'ELN 2025 ne tranche pas mais recommande que les patients qui présentent des critères de forme plus avancée de la maladie puissent bénéficier des drogues plus actives notamment d'un ITK2G (ITK de 2^{ème} génération) (7).

ACA : réarrangements 3q26.2, +8, i(17q), +19, +Ph, caryotype complexe

	Phase chronique (PC)	Phase accélérée (PA)	Phase blastique (PB)
ELN 2013 (3)	Blastes (Sg et Mo) <15%	Blastes (Sg et Mo) 15-29% PBasophiles ≥20% Plaquettes <100G/L non en rapport avec le traitement ACA apparaissant en cours de traitement	Blastes (Sg et Mo) ≥30% Prolifération blastique extra médullaire
WHO 2016 (4)	Blastes (Sg et Mo) <10%	Blastes (Sg et Mo) 10-19% P Basophiles ≥ 20% Plaquettes <100 ou >1.000G/L non en rapport avec le traitement ACA(a) au diagnostic ACA apparaissant sous traitement	Blastes (Sg et Mo) ≥20% Sarcome myéloïde
WHO 2022 (5)	Blastes (Sg et Mo) <20% <u>Haut risque au diagnostic</u> ELTS score élevé Blastes (Sg et Mo) 10-19% PB basophiles ≥20% ACA Cluster de petits mégacaryocytes avec fibrose <u>Haut risque sous traitement</u> Absence de rémission hématologique sous ITK 1 ^{ère} ligne Résistance à ITK2G Développement d'ACA Mutations de BCR:ABL1		Blastes (Sg et Mo) ≥20% Sarcome myéloïde Lymphoblaste (Sg et Mo) même si <10%
ICC 2022 (6)	Blastes (Sg et Mo) <10%	Blastes (PB ou Mo) 10 à 19% P Basophiles ≥20% Présence d'ACA au diagnostic ou apparaissant au cours du traitement	Blastes (PB ou Mo) ≥20% Myéloid sarcoma Lymphoblastes >5% suggère PB lymphoïde

Tableau 1 : Les différentes classifications de la LMC au diagnostic

Le pronostic

Les scores pronostiques classiques Sokal et EUTOS ont été remplacés par l'ELTS (EUTOS Long Term Survival), score qui a été développé pour établir la probabilité pour un patient, traité par ITK de mourir de sa LMC, du fait que maintenant la plupart des patients décèdent d'une autre cause. Ce score basé sur les mêmes paramètres que le Sokal (âge en année, débord splénique en cm, % des blastes dans le sang et taux de plaquettes (nombre en G/L) est obtenu par un score calculator accessible via https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/elts_sore. (8)

Le traitement

- Le monitoring de la réponse au traitement

Un hémogramme et un frottis sanguin sont nécessaires toutes les 2 semaines jusqu'à la réponse hématologique complète (RHC) ou plus fréquemment en cas de toxicité hématologique, que ce soit lors du traitement de 1^{ère} intention ou après changement de l'ITK.

Le monitoring du taux de mRNA BCR:ABL1 sanguin est recommandé au moins tous les 3 mois jusqu'à l'obtention de la confirmation de la réponse moléculaire majeure (RMM), puis tous les 4 à 6 mois si le pt se maintient en RMM. En cas de taux fluctuants ou d'élévation du taux la surveillance doit être rapprochée.

La réponse moléculaire est évaluée selon l'échelle internationale (BCR:ABL1^{IS}) utilisant ABL1, BCR correspondant à 98% des pts exprimant les variants standard e13a2 et/ou e14a2 de mRNA BCR : ABL1.

Les définitions des niveaux de réponse au traitement figurent dans le tableau 2 (9).

Niveau de réponse	BCR : ABL1 ^{IS}
Réponse moléculaire équivalente à la réponse cytogénétique complète (RcygC)	≤1%
Réponse moléculaire majeure (RMM)	≤0,1%
Réduction 4log (RM4)	≤0,01%
Réduction 4,5log (RM4-5)	≤0,0032%
Réduction 5log (RM5)	≤0,001%

Tableau 2 : Définition des réponses moléculaires

La mesure de la réponse moléculaire peut se faire grâce à un système calibré IS tel que le Gene X pert ou un kit calibré IS pour les pts BCR :ABL1 (MBCR)

En ce qui concerne les 2% de pts exprimant les gènes BCR:ABL1 atypiques, ils doivent être suivis par RT-PCR, utilisant un kit calibré mBCR car le système Gen X Pert ne permet pas de suivre, ni de diagnostiquer ces patients.

- Les critères de réponse au traitement

La mesure du taux de BCR:ABL1 à 3,6 et 12 mois permet d'évaluer l'efficacité de l'ITK et de discuter de l'opportunité de changer le traitement pour obtenir une meilleure réponse. Les critères de

réponse selon l'ELN 2025 n'ont pas changé par rapport à ceux de 2020 (10). Seuls leur appellation et leur impact sur le choix thérapeutique ont été nuancés (Tableau 3)

	Favorable Faible risque de développer une résistance	Alerte Risque possible de développer une résistance : Changement de traitement peut devenir nécessaire	Défavorable Haut risque de développer une résistance : Préférer un changement de traitement
Au diagnostic	NA	Haut risque d'ACA ELTS haut risque	NA
3 mois	$\leq 10\%$	$> 10\%$	$> 10\%$ si confirmé de 1 à 3 mois
6 mois	$\leq 1\%$	$> 1-10\%$	$> 10\%$ établi une résistance
12 mois	$\leq 0,1\%$	$> 0,1-1\%$	$> 1\%$ (1-10%) à discuter selon les cas
A tout moment	$\leq 0,1\%$	$> 0,1-1\%$ /perte de $\leq 0,1\%$ (RMM)	Perte de la réponse antérieure, mutations résistantes de BCR :ABL1, haut risque d'ACA

Tableau 3 : critères de réponse au traitement selon l'ELN 2025

Premièrement, la décision de changer l'ITK ne doit pas être prise sur une seule estimation de BCR :ABL1. Tout résultat doit être interprété suivant le contexte, par exemple : si le patient n'a pas obtenu le taux espéré au temps donné mais que les résultats successifs montrent une diminution stable, il peut s'agir d'un répondeur tardif, qui ne nécessite pas le changement d'ITK. Par contre une augmentation de la RT-PCR sans explication, notamment une réduction ou un arrêt de la dose ou un manque de compliance, cela doit conduire à la recherche d'une mutation et au changement d'ITK.

Deuxièmement, l'absence d'obtention à 12 mois d'un taux de BCR :ABL1 $\leq 0,1\%$ qui était définie auparavant comme une résistance/échec devant entraîner un changement d'ITK a été nuancée, notamment chez les patients plus âgés (> 60 ans) qui ont une survie globale inférieure à celle des plus jeunes en raison des décès en rapport avec des maladies non en rapport avec la LMC (11) et également chez les patients porteurs de comorbidités habituellement les plus âgés, dont le taux de BCR :ABL1 se trouve dans les catégories défavorables mais dont le changement vers un ITK avec plus d'effets secondaires peut être nuisible. Par contre en ce qui concerne les patients âgés de plus de 60 ans en bonne santé sans comorbidités et les sujets plus jeunes le changement d'ITK doit être effectué.

En pratique une réponse défavorable au traitement par ITK est observée chez 15 à 20% des patients traités en première ligne et jusqu'à 50% dans les lignes suivantes. De multiples facteurs peuvent contribuer à la résistance au traitement notamment l'absence de compliance qui peut être due aux effets secondaires du traitement d'où l'importance de la qualité du suivi et de la relation praticien/patient.

La deuxième cause d'échec est l'apparition d'une mutation qui impose le changement d'ITK, dont le choix peut actuellement être guidé par le type de mutation recherché par la méthode NGS (12)

• Le traitement de première ligne

Les ITK approuvés en 1^{ère} ligne sont l'Imatinib (ITK1), les ITK2G: le dasatinib, le nilotinib et le bosutinib (ce dernier non disponible en Algérie) et enfin très récemment l'asciminib qui est un inhibiteur allostérique bloquant le site myristoyl de la protéine BCR/ABL1, dont le mode d'action est

différent de celui des ITK.

De nombreuses études randomisées ont comparé l'imatinib versus les ITK2G. Le taux de CCyR, MMR, DMR et transformation en phase blastique sont toutes en faveur des ITK2G, mais aucune de ces études ne montre un bénéfice sur la survie globale (13,14). Le Dasatinib et le Nilotinib ont la même efficacité lorsqu'ils sont utilisés en 1^{ère} intention (15)

Les doses préconisées sont 400mg/J pour l'Imatinib, 300 mg 2fois/Jour pour le Nilotinib et 100mg/J pour le Dasatinib. Cependant pour le Dasatinib une réduction de la dose à 50mg/J a montré une efficacité identique à celle de 100mg ou même peut être meilleure et une diminution des taux des épanchements pleuraux (16). L'utilisation de Dasatinib à la dose de 20mg/J chez des patients âgés de 70 ans et plus a montré récemment une bonne efficacité précoce mais le recul est insuffisant (17)

Le choix de l'ITK en 1^{ère} ligne doit prendre en considération plusieurs facteurs : le but du traitement, l'âge du pt et les comorbidités, le profil de la LMC et la disponibilité du traitement

- le 1^{er} facteur est le but du traitement : soit obtenir la meilleure survie globale, soit la recherche de la rémission sans traitement (RST). Chez les sujets âgés (>60 ans) le but le plus important est l'amélioration de la survie globale d'où l'indication de l'imatinib, avec lequel d'ailleurs une RST peut être obtenue chez certains d'entre eux. Par contre chez les sujets jeunes (<60 ans) l'obtention d'une RST permet d'assurer une amélioration de la qualité de vie, ce qui peut faire discuter l'indication d'un ITK2G, qui permet d'obtenir une réponse moléculaire plus rapide, mais dont l'amélioration sur la durée de la RST n'est pas démontrée.
- le 2^{ème} facteur est le score de gravité, les patients ayant un ELTS élevé peuvent bénéficier d'un ITK2G en 1^{ère} intention, ainsi que ceux réunissant les caractères d'une PC dont sa forme avancée selon la classification WHO 2022.
- le 3^{ème} facteur est l'existence chez le patient de comorbidités, qui peuvent être aggravées par certains ITK. Le Dasatinib doit être évité chez les pts ayant une maladie pulmonaire et le Nilotinib n'est pas indiqué en cas de diabète, d'antécédent vaso-occlusif et de pancréatite.

- **Le traitement de seconde ligne**

L'évolution de la LMC montre que chez 30 à 40% des patients un changement d'ITK est opéré, en raison d'une intolérance ou d'une résistance (18)

- En cas d'intolérance chez les patients répondeurs (au moins en RMM) une diminution de la dose de l'ITK doit être effectuée. L'imatinib peut être réduit de 400 mg à un taux de 100-300 mg/J, le dasatinib de 100 mg à 20-50 mg/J et le Nilotinib de 300 mg 2 fois/J à 150-200 2fois/J même à 150-200 mg/J. Après réduction de la dose les patients doivent être monitorés pour vérifier que le taux de réponse se maintient. Cependant certains effets secondaires graves requièrent un changement d'ITK, ce sont les épanchements pleuraux à répétition malgré la réduction de la dose, l'hypertension artérielle pulmonaire, un accident occlusif veineux ou artériel (VOE ou AOE), des troubles neurologiques graves (démence, syndrome parkinsonien), néphrite, hépatite ou myocardite à médiation immune.
- S'il existe une résistance au traitement de 1^{ère} ligne par Imatinib en l'absence de mutation, l'un des ITK2G peut être utilisé, car ils apparaissent d'efficacité comparable en 2^{ème} ligne. Le choix sera guidé par l'âge, les comorbidités et les effets secondaires potentiels. Le meilleur guide pour le choix d'un ITK2G est la mise en évidence d'une mutation spécifique de BCR:ABL1.

- Après résistance à un ITK2G en 1^{ère} ligne, l'utilisation d'un autre ITK2G en l'absence d'une mutation spécifique est rarement efficace pour obtenir une réponse moléculaire, l'utilisation de ponatinib (ITK de 3^{ème} génération) ou d'ascnimib doit être envisagée, sachant que les deux sont actifs sur la mutation T351I.
- En cas de leur indisponibilité, l'indication de l'allogreffe de CSH doit être discutée si le sujet est fit.

• Le traitement au-delà de la seconde ligne

Chez les patients intolérants à l'ITK de 1^{ère} et de 2^{ème} G, même après réduction de la dose, il est indiqué d'utiliser un autre ITK2G, en le débutant à la dose la plus faible

Pour les patients résistants à la seconde ligne l'ascnimib ou le ponatinib doivent être le 1^{er} choix en leur absence la seule alternative est l'allogreffe chez le pt fit.

Le traitement des patients se présentant en PB doit associer chez le sujet fit une chimiothérapie intensive et un ITK soit le dasatinib ou le ponatinib, suivie d'une allogreffe Pour les patients unfit une chimiothérapie associée au dasatinib est indiquée

• La rémission sans traitement (RST)

L'arrêt du traitement pour obtenir un statut RST concerne les patients qui accèdent à une réponse moléculaire majeure après un traitement bien contrôlé, il représente une procédure sans risque (19)

Les conditions requises selon l'ELN 2025 pour l'arrêt de l'ITK figurent dans le tableau 4.

Conditions requises pour l'arrêt de l'ITK dans la PC de la LMC	
Impératives	CML en 1^{ère} CP Patient motivé et bonne communication Accès à un monitoring moléculaire de qualité utilisant l'IS avec possibilité de résultat rapide Capacité du laboratoire en cas de transcrit atypique de mesurer sa quantification Acceptation du patient de contrôle plus fréquent avant l'arrêt du traitement
Minimales (arrêt permis)	Traitement de 1^{ère} ligne ou de 2^{ème} ligne si les raisons du changement de traitement ont été une intolérance ou une résistance due à une mutation sensible à un nouvel ITK Transcrits typiques e13a2 et e14a2 BCR : ABL1 En cas de transcrits atypiques nécessité d'un laboratoire avec un haut standard de qualification Durée du traitement par ITK >5 ans (>4 ans pour les ITK2G) Durée de la RMM (MR4 ou plus) >2 ans
Optimales (arrêt recommandé)	Durée du traitement par ITK >5 ans Durée de la RMM >3 ans si MR4 Durée de la RMM >2 ans si MR4-5
Conduite à tenir après l'arrêt	Contrôle moléculaire toutes les 6 à 8 semaines pendant les 6 premiers mois, chaque 2 mois pendant 6 à 12 mois et ensuite tous les 3 à 6 mois. La surveillance doit être rapprochée si une augmentation du niveau de transcrit apparaît Reprise du traitement si perte de la RMM Si le traitement est repris le contrôle est de nouveau fait toutes les 4 à 6 semaines jusqu'à RMM et tous les 6 mois jusqu'à récupération de la MR4

Tableau 4 : Guide des conditions d'arrêt du traitement par l'ITK dans la LMC PC (ELN 2025)

De nombreux essais d'arrêt du traitement ont été menés avec des critères d'inclusion légèrement différents et différentes modalités de reprise du traitement avec des résultats très comparables : 40 à 50% des patients peuvent rester sans traitement (20).

En Algérie deux études de la RST ont été menées l'une d'arrêt du traitement précédée d'une désescalade de la dose standard d'imatinib de 50% pendant un an avant son arrêt complet rapporte une RST à 36 mois chez les patients en RM4 de 51,6% (21), plus faible que celle obtenue par l'étude Destiny qui est de 72% (22). L'autre étude porte sur l'arrêt du traitement chez 41 patients traités par l'imatinib en RM4 et RM4-5 retrouve que la RST à 36 mois est à 69% et à 60 mois de 42% (23).

Enfin la LMC chez l'enfant et l'adolescent a fait l'objet dans cette revue d'une étude monocentrique concernant la fréquence et les résultats de son traitement (24). Sur 618 patients atteints de LMC, la fréquence chez les enfants âgés de 2 à 14 ans est de 1,2% et chez les adolescents de 15 à 20 ans de 2,6%, par ailleurs les résultats du traitement sont sensiblement identiques à ceux observés chez l'adulte (24).

Les recommandations concernant la prise en charge des enfants ont fait l'objet d'une revue internationale actualisée en 2025 (25).

Références

1. Djouadi K. et al. Approche épidémiologique de la leucémie myéloïde chronique, étude algéro-tunisienne à propos de 1349 cas sur 5 ans (2010 à 2014). *Revue algérienne d'Hématologie* 2017 n°13 et 14 : 7-13
2. Jabbour E. et al. Chronic myeloid leukemia : A review. *JAMA* 2025, Mai 13 ; 333 (18) :1618-1629
3. Baccarini M. et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia 2013. *Blood* 2013 ; 122 : 872-884
4. Arber DA et al. The 2016 revision of WHO of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016 ; 127 (20) : 2391-2405
5. Khoury JD et al. The 5th edition of the World Health Organisation. Classification of haematolymphoid tumors, myeloid and histiocyto/dendritic neoplasms. *Leukemia*. 2022 ; 36 : 1703-19
6. Arber DA et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and acute leukemia integrating morphology, clinical and genomic data. *Blood* 2022; 140: 1200-1228
7. Apperley Jane F et al. European leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2025 ; 39 : 1791-1813
8. Pffirmann M. et al. The EUTOS long term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score predicting survival in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020 34 : 2138-2149
9. Cross NCP et al. European leukemia Net laboratory recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2023 ; 37 : 2150-67
10. Hochhaus A. et al. European leukemia Net 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020 ; 34 : 966-84
11. Lauseler M. et al. Survival with chronic myeloid leukemia after failing milestones. *Leukemia*. 2023 ; 37 : 2231-6
12. Soverini S. et al. Prospective assessment of NGS-detectable mutations in CML patients with non optimal response : the Next-in-CML Study. *Blood* 2020 ; 135 : 534-41

13. Cortes JE et al. Final 5 year study results of DASISION, the dasatinib versus imatinib study in treatment naive chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol.* 2016 ; 34 : 2333-40
14. Kantarjian HM et al. Long term outcomes with frontlinenilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase : ENESTned 10- year analysis. *Leukemia.* 2021 ; 35 : 440-53
15. Matsumara I et al. Nilotinib versus dasatinib in achieving MR4-5 for de novo chronic myeloid leukemia : the randomized JALSG CML 212 study. *Blood Adv.* 2024 ; 8 : 5237-47
16. Gener Ricos et al. Low dose Dasatinib (50 mg daily) front line therapy in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia 5 years follow-up results. *Lymphoma Myeloma Leukemia.* 2023 ; 23 : 742-8
17. Murai K. et al. Low dose dasatinib in older patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (DAVLEC) : a single arm multi center, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2021 ; 8 : e902-11
18. Claudiana S. et al. Longterm outcomes of patients with myeloid leukemia managing intolerance and resistance. *Leukemia.* 2024 ; 38 : 796-802
19. Hibino Y. et al. Clinical applicability of the ELN 2020 criteria for tyrosine kinase inhibitor discontinuation in chronic myeloid leukemia insights from a multicenter retrospective study in real world practice. *Leuk Res.* 2025 ; 152 : 1076-89
20. Campiotti I. et al. Imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia patients with undetectable BCR-ABL transcript level : a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017 ; 77 : 48-56
21. Abdennebi N. et al. Essai de désescalade des doses d'imatinib suivi d'un arrêt de traitement dans la leucémie myéloïde chronique. Résultats à 4 ans. *Revue Algérienne d'Hématologie.* 2023, n°17 : 22-26
22. Clark RE et al. Desescalation of tyrosine kinase inhibitor therapy before complete treatment discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia (DESTINY) a non randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2019 ; 6 : 375-383
23. Bouchakor Y. et al. La rémission sans traitement dans la leucémie myéloïde chronique en réponse moléculaire profonde : expérience monocentrique sur une cohorte de 48 patients. *Revue Algérienne d'Hématologie.* 2026, n°19
24. Bouchakor Y. et al. La prise en charge de la leucémie myéloïde chronique chez l'enfant et l'adolescent : Etude monocentrique. *Revue Algérienne d'Hématologie.* 2026, n°19
25. Millot F et al. Management of children and adolescents with chronic myeloid leukemia expert panel recommendations . *Leukemia.* 2025 ; 39 : 779-91

La prise en charge de la leucémie myéloïde chronique de l'enfant et de l'adolescent : expérience monocentrique

Y. Bouchakor Moussa; S. Taoussi; S. Oukid; F. Lamraoui; N. Rekab; KM. Benlabiod; H. Brahimi; M.T Abad; M. Bradai

Service Hématologie EHS ELCC CAC Blida. Laboratoire de Recherche sur les Hémopathies Malignes e, Faculté de médecine, Université Blida1, Blida, Algérie

Résumé

La leucémie myéloïde chronique (LMC) de l'enfant et de l'adolescent est rare, représentant moins de 10 % des leucémies pédiatriques. Cette étude rétrospective analyse 28 patients (pts) sur 618 LMC recrutées en 24 ans, avec un âge ≤ 20 ans et un suivi médian de 95 mois. L'Imatinib générique (IMg) a été administré en première ligne chez 27 patients et le nilotinib chez une patiente. Une réponse hématologique complète a été obtenue chez 95,8 % des pts à 3 mois sous (IMg) ; la réponse moléculaire majeure a été atteinte chez 63,6 % des pts ; 45,5 % des pts avaient une réponse profonde. Les ITK de 2^{ème} génération ont permis d'obtenir une réponse optimale précoce en première ligne et de rattraper certaines résistances ou intolérances à l'imatinib en deuxième ligne. La tolérance globale a été acceptable. Aucun retard de croissance ni pubertaire n'a été observé. Quatre patients sont décédés après acutisation. L'arrêt du traitement a été tenté chez cinq patientes, dont 04 ont maintenu une rémission sans traitement et une rechute moléculaire à 60 mois. Cette étude souligne l'efficacité de l'IMg et le rôle prometteur des ITK2, tout en appelant à une surveillance prolongée pour évaluer les effets tardifs et la pertinence de l'arrêt thérapeutique.

Mots clés : leucémie myéloïde chronique, inhibiteurs de tyrosine kinase, enfant, adolescent, rémission sans traitement (RST)

Abstract

Chronic Myeloid Leukemia (CML) in children and adolescents is rare, accounting for less than 10% of pediatric leukemias. This retrospective study analyzed 28 patients (pts) out of 618 CML cases recruited over a 24-year period, all aged ≤ 20 years, with a median follow-up of 95 months. Generic imatinib (IMg) was administered as first-line therapy in 27 patients, while one patient received nilotinib. A complete hematologic response was achieved in 95.8% of patients at 3 month sunder IMg; major molecular response was reached in 63,6% of patients, and 45,5% achieved a deep molecular response. Second-generation TKI allowed for an early optimal response in first line, as well as rescue in cases of resistance or intolerance to imatinib in second line. Overall tolerance was acceptable. No growth or pubertal delay was observed. Four patients died following disease progression to blast crisis. Treatment discontinuation was attempted in five patients, of whom four maintained treatment-free remission, while one experienced a molecular relapse at 60 months. This study highlights the efficacy of IMg and the promising role of second-generation TKIs, while emphasizing the need for long-term monitoring to assess late effects and the relevance of treatment discontinuation.

Keywords : chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, children, adolescent, treatment-free rémission (TFR)

Introduction

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie myéloproliférative clonale, caractérisée par la translocation t (9 ; 22) (q34 ; q11), responsable de la formation du gène de fusion **BCR-ABL1**, codant pour une tyrosine kinase constitutivement active [1- 2]. Si elle représente environ 15 à 20 % des leucémies de l'adulte, elle reste rare en pédiatrie, représentant entre 2 et 3% chez les moins de 15 ans et 9 % chez les [15 -19] ans, avec une incidence estimée entre 0,6 et 1 cas/million/an chez les enfants [3-4-5].

Le traitement de la LMC a été révolutionné au début des années 2000 par l'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), en particulier l'Imatinib, premier de sa classe, modifiant radicalement le pronostic de la maladie [6]. Ce traitement cible spécifiquement la protéine BCR-ABL1. Chez l'enfant, bien que les études soient moins nombreuses que chez l'adulte, les ITK ont montré une efficacité comparable, avec une bonne tolérance globale [4-7-9].

Néanmoins, des questions spécifiques à la population pédiatrique persistent : les effets à long terme des ITK sur la croissance, la puberté et la fertilité ; la gestion des résistances et des intolérances ainsi que la faisabilité et la sécurité de l'arrêt thérapeutique après réponse moléculaire profonde [10-13]. Dans ce contexte, nous présentons les résultats d'une étude rétrospective monocentrique analysant la prise en charge de 28 patients pédiatriques et adolescents atteints de LMC, traités dans un centre expert avec un recul moyen de près de 8 ans, en les comparer avec les résultats rapportés dans la littérature.

Patients et Méthodes

Parmi 618 patients atteints de LMC, diagnostiqués sur une période de 24 ans, 28 (4,5 %) étaient âgés de ≤ 20 ans. Nous rapportons leur profil clinique et biologique, leur réponse au traitement par imatinib générique (IMg) et ITK de deuxième génération (ITK2), avec un suivi médian de 95 mois (12-202).

Résultats

Les caractéristiques cliniques

Il s'agit de 12 enfants (1.9%), avec un âge moyen de 10 ans (2-14 ans) et 16 adolescents (2,6%), avec un âge moyen de 18 ans (15-20). La répartition par sexe était de 8 garçons pour 4 filles chez les enfants (8M /4F), et 11 garçons pour 5 filles (11M /5F) chez les adolescents. Le délai diagnostique moyen était de 5 mois (1-24 mois). La splénomégalie a été observée chez 23 patients (82 %).

Le profil hématologique

Une hyperleucocytose majeure ($GB > 100.000 /mm^3$) ($100.000 - 600.000$) était présente chez 100 % des cas. L'anémie a été notée chez 23 patients (82 %), et une thrombocytose chez 14 patients (50 %). Une myélémie ≥ 20 % était présente chez 100 % des patients. Le taux moyen de blastes périphériques était de 4,8 % (0- 31). Le taux de blastes médullaires était compris entre 5 % et 20 % chez 05 patients (17,8 %) et supérieurs à 20 % chez 03 patients (10,7 %). Le chromosome Ph⁺ était présent chez 100 % des patients, avec des anomalies cytogénétiques additionnelles (ACA) telles qu'une délétion du chromosome 9 chez 03 patients (10,7 %), un variant cytogénétique et 1 Ph⁺ dupliqué. 24 patients étaient en phase chronique (PC) (85,7%), un patient en phase accélérée (PA) (3,5%) et 03 patients en phase blastique (PB) (10,7%) (2 LAM et 1LAL).

Le score pronostic de Sokal distingue : 11 patients (39,2%) de faible risque, 05 patients (17,8%) de risque intermédiaire et 12 patients (42,8%) de risque élevé.

Le tableau 1 donne toutes les caractéristiques des patients au diagnostic :

Caractéristiques cliniques et biologiques au diagnostic / patients %	Enfant / 12 Adolescent /16
Age Enfant Adolescent	10 ans (2 - 14) 18 ans (15 - 20)
Sexe Enfant Adolescent	8G /4F 11G /5F
Délai diagnostic moyen	5 mois (1-24)
Splénomégalie	23 patients (82 %)
Hyperleucocytose majeure	100 %
Anémie	23 patients (82 %).
Thrombocytose	14 patients (50 %).
Myélémie ≥ 20 %	100 %
Blastes périphériques en moyenne de	4,8 %. (0 - 31)
Blastes médullaires Entre 5 % et 20 % > 20 %	05 patients (17,8 %) 03 patients (10,7%)
Cytogénétique et classification	
Chromosome de Philadelphie	100% des patients
ACA Délétion du dérivé 9 Variant de Ph Ph dupliqué	03 patients (10,7 %) 01 patient 01 patient
Stade de la maladie Phase chronique (PC) Phase accélérée (PA) Phase blastique (PB)	24 patients (85,7 %) 01 patient (3,5 %) 03 patients (10,7 %) - 2 LAL - 1 LAM
Score de Sokal : Faible Intermédiaire Élevé	11 patients (39,2 %) 05 patients (17,8 %) 12 patients (42,8 %)

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et biologiques au diagnostic des patients.

Le traitement et sa tolérance

L'Imatib a été prescrit en première ligne chez 24 patients en phase chronique, tandis qu'une patiente a reçu du Nilotinib.

Deux patients en phase blastique ,ont reçu une association d'IMg et de chimiothérapie, à type de FRAAL chez un patient LALB, 3+7 chez un patient LAM, suivis d'une greffe de moelle osseuse (GMO) chez les deux patients après une rémission hématologique ; 3^{ème} patiente LAL B mise sous IMg seule, soldé d'une RHC et une RMP à 3 mois, puis rechute à 4 mois d'IMg , mise sous Dasatinib associé au protocole FRAAL.

Tous les patients ont présenté des événements indésirables, notamment des œdèmes (23,8 %), des douleurs osseuses (33,3 %), des crampes musculaires (23,8 %), et des cas de neutropénie de grade 3-4 (22 %). Des effets secondaires plus graves chez deux patients, tels qu'une gynécomastie et un cancer de l'ovaire, ont été observés après 3 et 8 ans de traitement par IMg. Aucun retard de croissance, ni pubertaire n'a été constaté chez les enfants et les adolescents, ni de trouble de la fertilité, puisque des grossesses ont été notées chez deux jeunes en réponse sans traitement (RST).

Des données plus détaillées figurent dans le tableau 2

ITK Première ligne/patient	Patient
Imatinib Générique (IMg)	24 patients en Phase chronique
Nilotinib	01 patiente
Association IMg + chimiothérapie - FRAAL - 3+7	03 patients en phase blastique : 02 patients LAL 01 patient LAM
GMO	03 patients
Tolérance à l'IMg	%
Œdèmes	23,8%
Douleurs osseuses	33,3%
Crampes musculaires	23,8%
Rash cutané	7%
Neutropénie grade 3/4	22%
Anémie grade 4	3,5%
Thrombopénie grade 4	9,5%
Gynécomastie	3,5%
Cancer de l'ovaire	3,5%

Tableau 2 : Traitement de première ligne et effets secondaires sous Imatib (IMg).

La réponse au traitement : Sous IMg chez les patients LMC-PC

A 3 mois, la réponse hématologique complète (RHC) a été obtenue chez 23/24 patients (95,8 %) dont une acutisation à 1 mois, avec une réponse optimale chez 16 d'entre eux (66,6%), une réponse moléculaire précoce (RMP) chez 12 patients (50 %) et une réponse cytogénétique (RCy) Majeure chez 16 patients dont 29% (7 patients) de réponse cytogénétique complète (RCyC). À 6 et 12 mois, la réponse optimale était maintenue chez 18/23 patients (78,2 %) dont une acutisation à 12 mois. Au-delà de 12 mois, la RHC était maintenue chez les 22 patients (91,6) dont, la RCyC était maintenue chez 19/22 patients (86,3%), avec une réponse moléculaire (RM) chez 14/22 patients (63,6 %) dont 05RM4.5, 05RM4 et 04RM3. Sous nilotinib en 1ère ligne, une RM Précoce à 3 mois, une RCyC à 6 mois et une RMM3 à 12mois.

Le tableau 3 résume les résultats de l'IMg en première ligne chez les 24 pts LMC- PC et le nilotinib chez une patiente

Réponse au traitement Sous Imatinib générique ou copie (IMg) 1 ^{re} ligne LMC-PC	Réponse optimale (RO)
À 3 mois	RHC : 95,8 % (23/24) Réponse optimale selon ELN : 16/24 (66,6%) RMP : 50 % (12/24). RCyM, : 66,6% (16/24) RCyC : 29% (7/24)
À 6 et 12 mois	Réponse optimale chez 78,2 % des patients. (18/23)
À long terme	RHC : 91,6% (22) RCyC : 86,3 % (19/22) RMM : 63,6 % (14/22) RMM 4.5 : 5 patients RMM 4 : 5 patients RMM 3 : 4 patients.
Sous Nilotinib (1 ^{re} ligne) 3 mois 6 mois 12 mois	RHC RMP RCyC RMM 3

Tableau 3 : Réponse sous imatib et nilotini en première ligne chez les LMC -PC

La réponse au traitement : IMg associé à la chimiothérapie chez les patients LMC-PB

Le patient acutisé en LAM a reçu de l'imatib associé au 3+7, une RHC et cytogénétique obtenues, suivi d'une GMO.

Les deux patients acutisés en LAL, une a reçu le protocole FRAAL associé à l'IMg, soldé d'une RHC suivi d'une GMO ; la 2^{ème} a reçu l'IMg seule, soldé d'une RHC et une RMP à 3 mois, rapidement perdues à 4 mois, switché vers le Dasatinib associé au protocole FRAAL.

La progression sous IMg et traitements de seconde ligne

La progression vers la phase blastique parmi les LMC en phase chronique a concerné deux patients à 1 et à 12 mois de l'IMg et deux patients LMC -PB en rechute après la GMO ; ces quatre patients sont décédés en acutisation.

Une résistance secondaire avec une perte de la RCyC est notée chez 6 patients, en moyenne après un délai de 12 mois et même après 66mois. Le switch vers le dasatinib en 2^{ème} ligne a été fait chez 08 patients, dont les résistances et les trois acutisations, avec obtention de 04 RMM chez les phases chroniques et une rechute hématologique greffée. Le nilotinib en 2^{ème} ligne a été prescrit chez deux patients, pour une intolérance avec obtention d'une RMM3 et une résistance moléculaire, switché vers le dasatinib en 3^{ème} ligne, sans acquisition de la RMM.

Le tableau 4 résume les résultats de la progression sous IMg dans la LMC-PC et PB, après GMO et traitement de 2^{ème} ligne.

La progression sous IMg et traitements de 2^{ème} ligne LMC-PC		Patients
Acutisation		02 patients (2PC)
Resistance secondaire		06 patients
Dasatinib 2^{ème} ligne		07 patients
Réponse	RMM	04 patients
	Echec	03
Nilotinib 2^{ème} ligne		02 patients
Réponse	RMM	01
	Echec	01
Dasatinib 3 ^{ème} ligne		01 patient
GMO après échec au dasatinib en 2 ^{ème} ligne LMC-PC		01 patient
La progression sous IMg LMC-PB		01 patiente
La progression après GMO LMC –PB		02 patients
Dasatinib en 2^{ème} ligne LMC –PB		03 patients

Tableau 4 : La progression sous IMg, traitements de seconde ligne dans la LMC – PC et PB

Le devenir des patients

Sur les 28 patients suivis, 24 (85,7 %) sont vivants, 23 LMC -PC et une LMC-PB. Quatre patients sont décédés par acutisation (2 PB et 2 PC). Actuellement **12** patients LMC-PC sont encore sous traitement par IMg en RM (2 RM3, 5 RM4, 5 RM4.5), avec une médiane de survie globale (MSG) non atteinte (NA), tandis que 4 patients sont sous dasatinib en 2^{ème} ligne, en RMM (2 RM3, 2 RM4.5), avec une SG de (202, 180, 83 et 53 mois) ; 02 patients sous nilotinib, une en 2^{ème} ligne et celle de la 1^{ère} ligne, en RM3, avec une SG de (16, 50 mois) et un patient greffé avec une SG de 180 mois.

L'arrêt du traitement dans le cadre de la rémission sans traitement (RST) a été envisagé chez 05 patientes, dont celle qui a développé une néoplasie ovarienne secondaire, ayant perdue la RMM après 60 mois de RST, une reprise de l'IMg à dose faible de 200 mg/j, était efficace, puisque la RM4.5 a été réobtenue à 3 mois de la reprise, avec une SG 156 mois ; 04 sont en RST maintenues après (12, 24, 48 et 50 mois) d'arrêt.

Le tableau 5 résume le devenir des patients LMC, la survie globale et l'arrêt du traitement dans le cadre de la RST

Devenir /28 patients	Patients
Vivants	24 (85,7 %)
Sous IMg 1 ^{ère} ligne SG Réponse RMM 4.5 : RMM 4 : RMM 3 :	12 patients NA 5 patients 5 patients 2 patients
Sous dasatinib 2 ^{ème} ligne SG Réponse RMM 4.5 : RMM 3 :	04 patients 202,180, 83 et 53 mois 02 patients 02 patients
Sous nilotinib 1 ^{ère} ligne 2 ^{ème} ligne SG Réponse RMM 3	01 patiente 01 patiente 16 et 50 mois 02 patientes
GMO SG	01 patient 180 mois
Décès	04 patients Par acutisation (2PB et 2PC)
RST	05 patientes 1 rechute après 60 mois 4 RST toujours maintenus après 12, 24, 48 et 50 mois.

Tableau 5 : Le devenir, la survie et l'arrêt de traitement des patients LMC

Discussion

Notre étude confirme que la LMC de l'enfant et de l'adolescent, bien que rare, présente un profil clinique et biologique proche de celui observé chez l'adulte, mais avec des spécificités pédiatriques notables, une forte masse tumorale (une splénomégalie, une hyperleucocytose majeure). La proportion de phases blastiques au diagnostic (10,7 %) est plus élevée que celle habituellement rapportée dans les cohortes adultes (< 10%)[6,14], soulignant l'importance d'un diagnostic précoce dans cette population.

L'efficacité de l'imatinib générique (IMg) en première ligne est comparable à celle des données internationales : une réponse hématologique complète dans plus de 95 % des cas, et une réponse moléculaire majeure (RMM) dans 63 %, dont 45 % de réponses profondes (RMM4–4,5). Ces résultats rejoignent ceux de la série de l'International Registry for Pediatric CML (I-CML-Ped) [8, 18, 20] et du Children's Oncology Group [12]. L'acutisation reste péjorative comme chez l'adulte même après greffe [19].

Concernant la tolérance, notre série confirme la survenue fréquente mais généralement modérée d'effets indésirables (œdèmes, douleurs musculo- squelettiques) . Les événements graves (cytopénies

G3/4, cancer de l'ovaire secondaire) rappellent la nécessité d'une surveillance prolongée. L'absence d'impact significatif sur la croissance ou la puberté est rassurante, après un recul moyen de 10 ans, en accord avec certaines études récentes [13], même si d'autres ont rapporté un ralentissement de la croissance sous ITK, en particulier chez les prépubères [10, 18, 20].

Le recours aux ITK2 (nilotinib, dasatinib) en deuxième ligne a permis d'obtenir des réponses moléculaires dans certains cas, confirmant leur efficacité en situation de résistance ou d'intolérance, comme déjà démontré chez l'adulte [15] et de plus en plus chez l'enfant [11]. Cependant, leur évaluation en première ligne chez les patients à haut risque reste à étudier plus largement.

L'arrêt thérapeutique (RST) reste un enjeu majeur. Les résultats observés dans notre cohorte (4 RST maintenus, 1 rechute après 60 mois) sont encourageants. Les grandes études pédiatriques (STOP IMAPed, Euro-SKI) confirment la faisabilité du RST dans une proportion croissante de patients, mais soulignent la nécessité de critères stricts et d'un suivi moléculaire rapproché [16,17].

Conclusion

L'imatinib générique constitue un traitement efficace et bien toléré pour la LMC chez l'enfant et l'adolescent. Les réponses moléculaires profondes sont atteignables dans une majorité de cas, ouvrant la voie à des arrêts thérapeutiques bien encadrés. Les ITK de deuxième génération jouent un rôle crucial en cas de résistance. La surveillance à long terme des effets secondaires reste essentielle pour optimiser la qualité de vie et la prise en charge de ces jeunes patients.

Références

1. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science*. 1960;132(3438):1497–1501.
2. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000;96(10):3343–3356.
3. Millot F, et al. Clinical and biological features of chronic myeloid leukemia in children and adolescents. *Leukemia*. 2005;19(12):2025–2031.
4. Suttorp M, et al. Management of CML in children and adolescents. *Blood*. 2014;124(10):1630–1639.
5. Millot F, Suttorp M. How I treat pediatric chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2020; 136(23): 2491–2498.
6. Hochhaus A, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment in CML. *Leukemia*. 2017; 31(11):2398–2406.
7. Millot F, et al. Imatinibis effective in children with newly diagnosed CML. *Blood*. 2011;117(7):1821–1823.
8. Suttorp M, et al. Front-line treatment of pediatric CML with imatinib : results from the I-CML-PedStudy. *J Clin Oncol*. 2018;36(2):157–165.
9. De Bruyn C, et al. Imatinib in children: review of safety and efficacy. *PediatrDrugs*. 2019;21(1):59–72.
10. Shima H, et al. Long-term effects of TKIs on growth in children with CML. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(12):2143–2148.
11. La Rosée P, et al. The rôle of 2nd- and 3rd-generation TKIs in pediatric CML. *LeukLymphoma*. 2019;60(12):2950–2958.

12. Champagne MA, et al. Outcomes of children with CML treated with imatinib. *Cancer*. 2011;117(20):4638–4646.
13. Millot F, et al. Growth deceleration in children treated with imatinib. *Haematologica*. 2014;99(3):e25–27.
14. Baccarani M, et al. EuropeanLeukemia Net recommendations for the management of CML. *Blood*. 2013;122(6):872–884.
15. Cortes JE, et al. Ponatinib in CML and Ph+ ALL. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1783–1796.
16. Suttorp M, et al. The STOP IMAPed study:stopping imatinib in children. *Blood*. 2020; 135(2): 142–145.
17. Mahon FX, et al. Discontinuation of imatinib in patients with deep molecular response. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1029–1035.
18. Maegan Ford, et al. Management of Chronic Myeloid Leukemia in Children and Young Adults. *Current Hematologic Malignancy Reports* (2022) 17:121–126.
19. Stephanie Sembill, et al. Management of children and adolescents with chronic myeloid leukemia in blast phase: International pediatric CML expert panel recommendations *Leukemia*(2023) 37:505–517 .
20. Fiorina Giona, Simona Bianchi .Update in Childhood Chronic Myeloid Leukemia. *Hemato*. 2022, 3(4), 718-730;

La rémission sans traitement dans la leucémie myéloïde chronique en réponse moléculaire profonde : expérience mono centrique sur une cohorte de 48 patients

Y. Bouchakor Moussa, S. Taoussi, S. Oukid, F. Lamraoui, N. Rekab, KM. Benlabiod, H. Brahimi, M. Bradai

Service Hématologie EHS ELCC CAC Blida. Laboratoire de Recherche sur les Hémopathies Malignes et les Hémoglobinopathies, Faculté de médecine, Université Blida1, B.P 270, Route de Soumaa, Blida, Algérie,

Résumé

Introduction : La rémission sans traitement (RST) est devenue un objectif thérapeutique majeur dans la leucémie myéloïde chronique (LMC). La RST est motivée par le poids du traitement, avec son impact sur la qualité de vie et son coût.

L'objectif de l'étude est d'évaluer la faisabilité et la durabilité de la RST chez des patients (pts) atteints de LMC ayant atteint une réponse moléculaire profonde (RMP), et comparer nos résultats à ceux de la littérature.

Patients et méthodes : c'est une étude rétrospective incluant 48 pts (41 sous imatinib générique, 6 sous nilotinib et 1 sous dasatinib). Le suivi post-arrêt s'est fait par PCR quantitative automatisée. La reprise du traitement était indiquée si le transcrit BCR-ABL dépassait 0,1 %.

Résultats : Le taux global de RST était de 62,5 %. La perte de RMP est survenue chez 18 pts (37,5 %), majoritairement dans les six premiers mois. Tous ont retrouvé une RMP après reprise du traitement, même à dose réduite. Un syndrome de sevrage a été observé chez 31 % des pts.

Conclusion : Nos résultats confirment la faisabilité de la RST dans la LMC, en accord avec les données de la littérature. La sélection des pts, la durée de traitement et la profondeur de la réponse sont des facteurs clés du succès de la RST.

Mots-clés : leucémie myéloïde chronique, inhibiteurs de tyrosine kinase, imatinib, rémission moléculaire, rémission sans traitement

Abstract

Background: Treatment-free remission (TFR) has become a major therapeutic goal in chronic myeloid leukemia (CML), driven by treatment burden, cost, and quality of life concerns. (DMR) and to compare the results with the literature

The objective of the study is to evaluate the feasibility and durability of TFR in patients with CML, who have achieved a deep molecular response (DMR), and compare outcomes with published data.

Methods : Retrospective monocentric study of 48 patients (41 on generic imatinib, 6 on nilotinib, 1 on dasatinib). Post-discontinuation monitoring was performed using automated quantitative PCR. Treatment was resumed if BCR-ABL transcript exceeded 0.1%.

Results : Overall TFR rate was 62.5%. Molecular relapse occurred in 18 patients (37.5%), mostly within the first 6 months. All regained DMR after restarting therapy, even at reduced doses. With drawal syndrome was observed in 31% of patients.

Conclusion : Our findings confirm the feasibility of TFR in CML, consistent with literature. Patient selection, treatment duration, and depth of response are key factors.

Keywords : chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, molecular remission, treatment-free remission

Introduction

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est en cancérologie le deuxième modèle de référence du succès de la thérapie ciblée par l'imatinib en 2001 après le cancer du sein HER2 en 1998 par le trastuzumab (1,2). En effet, dès l'année 2001, la LMC, du fait d'une meilleure compréhension physiopathologique de la maladie, a connu des avancées thérapeutiques majeures grâce aux inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK), qui ont révolutionné son pronostic, permettant ainsi à l'heure actuelle une rémission prolongée et une espérance de vie se rapprochant de celle de la population générale (3,4). Le désir d'obtenir une RST est souvent motivé par la lourdeur du traitement, son incidence sur la qualité de vie et son coût. C'est pourquoi, de nombreux patients atteints de LMC, qui obtiennent sous ITK, une réponse profonde et stable aspirent aujourd'hui à une rémission sans traitement (RST). (3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,14,16,17).

On parle de rémission sans traitement lorsqu'un pt dont le traitement par ITK a été arrêté sur décision médicale après une rémission moléculaire prolongée et maintien de cette réponse moléculaire profonde (RMP) sans devoir reprendre le traitement. La rémission sans traitement (RST), est devenue un enjeu majeur de la prise en charge de la LMC. L'arrêt du traitement par ITK est envisageable chez les pts atteints de LMC en phase chronique qui maintiennent une RMP stable pendant au moins deux ans.

Il faut noter cependant que les pts candidats devraient savoir que les périodes de RST ont une durée variable : de quelques mois à de nombreuses années. La majorité de ceux qui doivent reprendre le traitement peuvent néanmoins obtenir et maintenir à nouveau une réponse moléculaire majeure (5).

L'étude STIM1 (3,4) a été la première à évaluer la possibilité d'une RST, chez 100 pts qui avaient arrêté l'imatinib après avoir maintenu une réponse moléculaire profonde (RMP), pendant au moins 2 ans. Dans cette étude, 77 mois après l'arrêt du traitement, le taux de survie sans récurrence moléculaire était de 43 % à 6 mois et de 38 % à 60 mois.

Des études plus récentes, confirment également la faisabilité de la RST, après l'arrêt du dasatinib (6) ou du nilotinib (12) chez des pts atteints de LMC en phase chronique qui avaient maintenu une RMP pendant 12 mois après deux ans ou plus de traitement par ITK en première ou en deuxième ligne.

En 2017, la FDA a approuvé une mise à jour de la monographie du nilotinib, autorisant l'arrêt du traitement chez les pts adultes atteints de LMC, en phase chronique, nouvellement diagnostiquée, qui ont été traités par le nilotinib, pendant au moins trois ans et qui connaissent une RMP depuis au moins un an, et les pts adultes atteints de LMC en phase chronique qui, après avoir manifesté une résistance ou une intolérance à l'imatinib, administré en première ligne, ont été traités par le nilotinib pendant au moins trois ans et ayant obtenu une RMP depuis au moins un an (6,12).

L'arrêt du traitement, peut réduire le risque d'effets secondaires liés aux ITK et d'interactions médicamenteuses futures. En effet, malgré un profil de tolérance relativement bon, les ITK entraînent des effets secondaires pouvant altérer la qualité de vie. De même, l'arrêt de traitement est bénéfique pour les jeunes femmes, désirant un enfant.

Objectif

L'objectif de cette étude rétrospective était d'évaluer la durabilité de la RST dans la vraie vie, en analysant la cinétique moléculaire, après l'arrêt des ITK chez 48 patients (pts) traités par imatinib, nilotinib et dasatinib. L'évaluation a été réalisée, par PCR quantitative automatisée (GeneXpert) tous les 2 à 3 mois la première année, puis tous les 3 à 6 mois, pour suivre l'évolution de la maladie résiduelle et déterminer la reprise du traitement en cas de rechute moléculaire.

Patients et Méthodes

L'étude a inclus 48 patients (pts) atteints de LMC, diagnostiqués avec un transcriteur Majeur (Mbcrl/abl), en phase chronique, 41 pts traités par imatinib générique (IMg), 6 pts par le nilotinib et une pte par le dasatinib, tous ayant atteint une RMP avant l'arrêt de l'ITK.

Le test Gene Expert, entièrement automatisé pour l'identification de la fusion du gène BCR-ABL à partir d'échantillons de sang a été développé par Cepheid ; il a été utilisé systématiquement dans notre étude.

Cet instrument automatisé autonome intègre la préparation d'échantillons microfluidiques avec la détection de signaux fluorescents en temps réel par RT-PCR, et les résultats sont exprimés par rapport au standard international. Cette méthode détecte de faibles niveaux de transcrits avec limite de détection de 4,5 log (< 0,0032%).

Cependant, actuellement, il faut noter que seuls deux transcrits, heureusement les plus fréquents dans la LMC, b2a2 et b3a2 sont révélés par ce test.

Résultats

Le suivi médian sous IMg était de 9 ans (2 – 14) ; une médian d'âge au diagnostic de 39 ans (9 - 62) dont 4 enfants et 37 adultes et de 49 ans (18 - 73) au moment de l'arrêt ; on note 15 hommes et 26 femmes ; un Sokal faible chez 14 patients, intermédiaire chez 15 pts et élevé chez 12 pts ; selon l'ELTS, 19 pts étaient de faible risque, 12 pts de risque intermédiaire et 10 pts de haut risque.

Le traitement par l'IMg à 400 mg/j, administré depuis juin 2007 jusqu'à décembre 2019. La RMP a été achevée en moyenne à 70 mois, 04 patients (10%) étaient en RMM4 et 37 pts (90%) en RMM4.5. Sous nilotinib, 04 pts étaient sous 800 mg/j en deuxième ligne pour une intolérance grade 4, dont l'âge était de 35, 50 et 75 ans, de 44, 55 et 79 ans à l'arrêt ; 1 homme et 3 femmes ; un sokal élevé ; tous en RMM4.5 ; durée du nilotinib de 6 et 7 ans ; 02 ptes en première ligne, âgées de 35 et 40 ans, de faible risque, en RMM4.5, traitées depuis 5 et 2 ans. 01 sous dasatinib en 2ème ligne pour amélioration de la RMM, âgée de 39 ans à l'arrêt, un sokal intermédiaire, en RMM4.5 confirmée pendant 6 ans.

Suivi par PCR automatisée tous les 2–3 mois la première année, puis tous les 3–6 mois. Les critères de reprise du traitement ont été basés sur un transcriteur bcr-abl supérieur à 0,1%.

Le tableau 1 synthétise l'ensemble des données des patients inclus dans l'étude.

Résumé des données des patients		
Données / TypeITK	Sous imatinib	Sous ITK2
Age au diagnostic	39 ans (9 – 62)	49 ans (35 - 75)
Age au moment de l'arrêt	49 ans (18-73)	54 ans (39 - 79)
Type du transcrit	M bcr/abl	Mbcr/abl
Sexe	15 Hommes 26 Femmes	01 Homme 06 Femmes
Sokal	Faible = 14 pts Intermédiaire = 15 pts Elevé = 12 pts	Faible = 02 pts Intermédiaire = 01pts Elevé = 04 pts
ELTS	Faible = 19 pts Intermédiaire = 12 pts Elevé = 10 pts	
Le traitement initial Imatinib 400 mg/j Nilotinib 800 mg/j 600 mg/j Dasatinib 100 mg/j	41 patients en 1ere ligne	04 pts en 2ème ligne 02 ptes en 1ere ligne 01 pte en 2ème ligne
Critères d'arrêt	41 RMP stable (04 RMM4 et 37 RMM4.5)	07 RMP stable (RMM4.5)
Médiane du Suivi	9 ans (2 – 14)	
Suivi post-arrêt	PCR automatisée tous les 2–3 mois la première année, puis tous les 3–6 mois	5 ans (2 – 7)
Les critères de reprise du traitement	Un transcrit bcr-abl supérieur à 0,1%.	

Tableau 1 : synthèse des données des patients inclus dans l'étude

La RHC était maintenue chez tous, la RMP et la RMM ont été perdues chez 18 pts (37,5%), 15 sous IMg (36,5%), 02 sous nilotinib et celle sous dasatinib.

La perte de la RMM majoritairement dans les 6 premiers mois, une le premier mois et une à 60 mois ; le taux de RST sous ITK était de 62,5% (30 pts), 26 pts (63,4 %) sous IMg avec une médiane d'arrêt de 29 mois (8,62); 4 pts sous nilotinib avec une médiane d'arrêt de 15 mois (03,24) . 19/26 pts (69%) sous IMg en RST sont à plus de 36 mois, dont 11(42%) pts sont à plus de 60 mois, avec des fluctuations du transcrit de (0,01% - 0,055% - 0,0014 %) ; 15/48 pts (31%) ont présenté un syndrome de sevrage le premier mois de l'arrêt de l'ITK.

La reprise de l'IMg même à dose de (200 mg/j), le dasatinib à 50 mg /j et le nilotinib à 400 mg/j après rechute moléculaire, ont permis de réobtenir la RMP à 3 mois. L'analyse des rechutes chez les 18 pts révèle que la durée de l'IMg était en moyenne de 9 ans (6–12), sans différence avec les pts qui ont maintenu la RST qui est de 8,7 ans (6-13).

Les scores Sokal et ELTS n'ont pas eu d'influence sur la RST. L'observance du traitement, la durée et la profondeur de la RM sont des facteurs probants pour l'arrêt.

Le tableau 2 résume les données post RST des 48 pts

Analyse des données /48 patients	Résultat
Taux global de RST	62,5 % (30/48 pts)
Taux de rechute	37,5 % (18 /48 pts) (10H et 08 F)
Médiane de durée de RST	29 mois (8–62 mois)
Taux global de RST sous IMg	63,4 % (26 / 41 pts)
RST > 36 mois	19/ 26 pts (69%)
RST > 60 mois sous IMg	11/ 26 pts (42 %)
Fluctuations du transcrit	Observées chez tous les pts, sans perte de RMM
Syndrome de sevrage	31 % (15/48 pts), principalement le premier mois
Reprise de la RMP après rechute	100 % des cas, en 3 mois avec ITK à dose réduite

Tableau 2 : Données post RST des 48 pts

Commentaires

Au plan méthodologique, la surveillance de l'évolution des pts est basée sur la quantification automatisée des ARN BCR-ABL1 grâce au geneXpert qui est aujourd'hui de plus en plus standardisée permettant d'avoir une évaluation objective de l'évolution de la LMC. Dans notre unité, l'utilisation de cet automate représente une alternative solide et reproductible à la RT-qPCR. Ce test est entièrement automatisé, exprimé en ratio BCRABL/ABL et aligné sur l'échelle internationale. Il présente une sensibilité dans l'intervalle nécessaire à la prise de décisions cliniques (dégression ou arrêt de traitement) chez les patients ayant achevé une réponse moléculaire de type RM4.5.

Au plan des résultats, notre étude, confirme que l'arrêt des ITK chez les pts en rémission moléculaire profonde est une stratégie thérapeutique viable et que la rémission sans traitement (RST) était maintenue chez 62,5% des pts, avec des fluctuations faibles du transcrit de bcr-abl et sans perte de la rémission moléculaire majeure (RMM) pour la majorité des pts en RST prolongée. Toutefois, 37,5% des pts (10 hommes et 08 femmes) ont présenté une rechute moléculaire, principalement dans les six premiers mois suivant l'arrêt, mais la reprise du traitement a permis de récupérer la RMP dans 3 mois en moyenne.

Les résultats de cette étude sont globalement cohérents avec les principales études récentes sur l'arrêt des ITK, bien que plusieurs aspects méritent d'être soulignés et mis en contexte avec ceux de la littérature.

Dans notre étude, 62,5% des pts ont réussi à maintenir une RST après l'arrêt des ITK, dont 42% sont à plus de 60 mois, ce qui est en ligne avec les résultats des études STIM et EURO-SKI. Dans l'étude STIM, par exemple, 56% des pts ont maintenu une RST après 5 ans d'arrêt du traitement. Donc les facteurs comme la durée de la RMP avant l'arrêt et le dépistage précoce des rechutes jouent un rôle crucial dans la durabilité de la RST. Les fluctuations du transcrit bcr-abl observées dans notre étude (ex : 0,01% à 0,55% à 0,0014%) sont un phénomène connu. Dans l'étude STIM, des fluctuations similaires ont été rapportées, mais sans perte de RMM, ce qui corrobore la notion que des taux faibles de bcr-abl (en dessous de 1%) peuvent être tolérés sans progression de la maladie. Les fluctuations

dans les premiers mois, suivies d'une stabilisation, semblent être un signe favorable de la possibilité de maintenir la rémission.

Notre étude montre que les pts ayant arrêté le traitement après 8 à 13 ans d'imatinib (moyenne de 9 ans), ont une probabilité similaire de maintenir la RST par rapport à ceux ayant arrêté plus tôt (moins de 6 ans). Cela rejoint les observations de l'étude EURO-SKI qui indique qu'une durée d'imatinib de 5 ans minimum avant l'arrêt peut être un facteur favorable pour la réussite de la RST. Cependant, aucune différence significative n'a été observée dans cette étude entre la durée du traitement et le succès de la RST.

La reprise du traitement en cas de rechute moléculaire a montré une efficacité rapide, avec la réobtention de la RMP en 3 mois après l'introduction d'une dose réduite d'ITK. Ce phénomène a également été observé dans des études, comme STIM 2 et EURO-SKI, où la reprise du traitement après une rechute moléculaire a permis de récupérer rapidement la RMP sans progression de la maladie.

Bien que la durée du traitement et le score pronostique ne semblent pas être des facteurs prédictifs majeurs, la profondeur de la rémission avant l'arrêt est crucial pour la réussite de cette approche.

Un élément souvent sous-estimé dans les études sur l'arrêt des ITK est le syndrome de sevrage, qui a été observé dans 31% des pts dans notre étude, souvent avec des symptômes tels que de la fatigue, des douleurs osseuses et musculaires, et des troubles du sommeil. Ce phénomène est bien décrit dans la littérature, notamment dans l'étude STOP 2 de Baccarani et al. (2018), qui a noté un taux de syndrome de sevrage de 30% chez les pts arrêtant l'imatinib. Il est donc essentiel que le sevrage soit accompagné d'une surveillance étroite afin de gérer ces symptômes et d'éviter une rechute prématurée.

En général, l'utilisation d'un analgésique et des anti-inflammatoires peuvent soulager la douleur, ou encore, dans les cas plus graves, avoir recours aux corticostéroïdes. La douleur ne semble pas être corrélée au type d'ITK que le pt prenait avant l'arrêt du traitement, mais elle pourrait être moins fréquente après l'arrêt du dasatinib.

Recommandations

Pour la surveillance de l'arrêt du traitement, des analyses moléculaires fréquentes et hautement sensibles sont essentielles, pour assurer la sécurité des pts qui tentent d'obtenir une RST, en particulier pendant la première année qui suit l'arrêt de l'ITK et pendant la réinstauration du traitement.

Dans ses lignes directrices, le NCCN recommande un suivi toutes les 4 semaines (par qPCR) pendant la première année de la tentative de RST, toutes les 6 semaines la deuxième année et toutes les 12 semaines par la suite. Il est conseillé de consulter le médecin traitant tous les trimestres (4 fois /an) la première année et tous les 3 à 6 mois par la suite.

Les rendez-vous médicaux sont importants, car ils donnent à l'équipe soignante l'occasion de répondre aux préoccupations des patients, de discuter des résultats de la qPCR et de modifier au besoin la nature et la fréquence du suivi.

Les patients qui arrêtent la thérapie par ITK après avoir obtenu une RMP, présentent une récurrence au cours des 12 premiers mois, parfois même seulement un mois après l'arrêt du traitement. Chez presque tous les pts, la maladie redevient indétectable lorsque le traitement est réinstauré immédiatement. La réponse moléculaire peut aussi être tardive, d'où la nécessité de se soumettre à un suivi régulier pendant la tentative de RST, afin que le médecin puisse détecter une récurrence et prévenir la progression de la maladie.

Plusieurs facteurs peuvent aider à prédire le risque de récurrence, après l'arrêt du traitement par ITK, à savoir un indice de risque plus élevé selon l'échelle de Sokal, le sexe féminin, un nombre plus bas de cellules tueuses naturelles (les cellules NK), une réponse sous-optimale ou une résistance à l'imatinib, une durée plus courte du traitement par ITK, une réponse moléculaire profonde de plus courte durée avant l'arrêt du traitement.

D'autres études prospectives, plus larges et plus homogènes, sont nécessaires pour déterminer de manière plus précise les critères de sélection des patients pouvant bénéficier d'un arrêt sans risque.

Les facteurs de succès de la RST sont :

- La durée moyenne de traitement avant arrêt : 8,7 ans
- La profondeur de la réponse (RMM4.5 chez 90% des pts)
- Le suivi rigoureux

Les facteurs sans influence significative sont le score de Sokal ou ELTS

Le syndrome de sevrage est fréquent mais transitoire

La reprise du traitement est efficace même à dose réduite

Les perspectives : possibilité d'un deuxième RST chez les patients ayant rechuté puis retrouvé une RMP.

Conclusion

L'arrêt des ITK après une réponse moléculaire profonde dans la LMC est une option thérapeutique réaliste et efficace, bien qu'il nécessite un suivi rigoureux pour éviter les rechutes. Cette étude de la vraie vie a rejoint les conclusions des grandes études internationales, et montre que la reprise du traitement même à faible dose reste une stratégie efficace pour rétablir la RMP en cas de perte de la rémission sans traitement. A l'échelle internationale, le développement de critères de sélection précis pour identifier les patients éligibles à l'arrêt des ITK, reste un objectif clé pour les prochaines études.

Bibliographie

1. Tulliez . Traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en 2011. Revue Francophone des Laboratoires. Doi : RFL-06-2011- 41-433-1773-035X-101019-201103290
2. R. Gonon-Demoulian, J.M. Goldman, and F.E. Nicolini, Historique de la leucémie myéloïde chronique : un paradigme de traitement du cancer, published in the Bulletin du Cancer in January 2014
3. Mahon FX. Goal of Therapy? Deep Molecular Response in Chronic Myeloid Leukemia: The New Goal of Therapy? Clin Cancer Res2014;20:310-322.
4. Mahon FX. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. Lancet Oncol2010;11: 1029–35.
5. Rousselot P. Loss of Major Molecular Response As a Trigger for Restarting Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Patients With Chronic-Phase Chronic MyelogenousLeukemia Who Have Stopped Imatinib After Durable Undetectable Disease. J Clin Oncol 2013, 32:424-430.
6. Rea D, Rousselot P, Guilhot F, Tulliez M, Nicolini FE, Guerci-Bresler A, et al. Discontinuation of second generation (2G) tyrosine kinase inhibitors (TKI) in chronic phase (CP)-chronic myeloid leukemia (CML) patients with stable undetectable BCR-ABL transcripts. Blood 2012; 120 (abstr 916).

7. Legros. Second attempt to discontinue imatinib in CP-CML patients with a second sustained complete molecular response. *Blood* 2012, 120: 1959-1960.
8. Branford. Early molecular response and females strongly predict stable undetectable BCR-ABL1, the criteria for imatinib discontinuation in patients with CML. *Blood* 2013;121(19): 3818-3824.
9. Rea D. « Treatment-free remission: a new goal for all chronic phase (CP)-CML patients. » *HemaSphere*, EHA 23 Educational Updates in Hematology Book. 2018; 2(S2):60- 62. doi:10.1097/HS9.0000000000000080.
10. Rea D, Ame S, Berger M, et coll. « Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: recommendations for clinical practice from the French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. » *Cancer*, 2018;124(14):2956-2963. doi:10.1002/cnct.31411.
11. Rea D, Cayuela JM. « Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia. » *International Journal of Hematology*, 2018;108(4):355-364. doi:10.1007/s12185-017-2295-0.
12. Ross DM, Masszi T, Gómez Casares MT, et coll. « Durable treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following frontline nilotinib: 96-week update of the ENESTfreedom study. » *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2018;144(5):945-954. Doi : 10. 1007/s00432-018-2604-x.
13. Saglio G, Sharf G, Almeida A, et coll. « Considerations for treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia: a joint patient-physician perspective. » *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2018;18(6):375-379. doi:10.1016/j.clml.2018.04.005.
14. Saussele S, Richter J, Hochhaus A, Mahon FX. « The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. » *Leukemia*. 2016;30(8):1638-1647. doi:10.1038/ leu.2016.115.
15. Baccarani M, et al, Managing chronic myeloid leukemia for treatment-free remission: a proposal from the GIMEMA CML WP *Blood Adv* 2019 Dec 23;3(24):4280-4290.
16. Legros L. Arrêts des ITK dans la LMC : où en sommes-nous ? *Correspondances en Onco-Hématologie*. 2021;2:1–5.
17. Janel. Alexandre et al. Arrêt des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) pour réponses optimale dans la LMC dans la vraie vie et recommandations du groupe Fi-LMC. 39ème Congrès de la Société Française d'Hématologie. Vol. 25. No. S1.p173. 2019.
18. François-Xavier Mahon. Arrêt des inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique : du concept de la rémission sans traitement à la guérison potentielle *Innovations & Thérapeutiques en Oncologie* 2024/6 Volume 10

Immunothérapie en hématologie, une révolution thérapeutique en cours

M. Benakli

*Service d'hématologie-Greffe de moelle osseuse
Centre Pierre et Marie Curie, Université des sciences de la santé, Alger*

Résumé

Au cours des deux dernières décennies, l'immunothérapie a transformé le paysage thérapeutique en offrant un regain d'espoir à un nombre toujours croissant de patients atteints d'hémopathies malignes réfractaires aux chimiothérapies conventionnelles. L'immunothérapie anti-tumorale représente un changement de paradigme majeur où le traitement ne cible plus directement les cellules tumorales mais le patient lui-même, afin de restaurer une immunité anti-tumorale efficace.

Ces nouvelles thérapies posent de nombreux défis : la nécessité d'une meilleure compréhension des facteurs de réponse et des nouveaux effets indésirables nécessitant des prises en charge spécifiques. De nombreuses approches sont explorées pour activer le plus efficacement possible les défenses de l'organisme contre les cancers.

Mots clés : immunothérapie ; inhibiteurs des points de contrôle ; anticorps bispécifiques et conjugués ; cellules CAR-T

Summary

Over the past two decades, immunotherapy has transformed the treatment landscape, offering renewed hope to an ever-increasing number of patients with hematological malignancies refractory to conventional chemotherapy. Immunotherapy represents a major paradigm shift, as the treatment no longer directly targets tumor cells, but the patient him/herself, in order to restore an effective anti-tumor immunity. These new therapies pose many challenges: the need for a better understanding of the response factors and the new adverse effects requiring specific management.

Many approaches are being explored to activate the body's defenses against cancer as effectively as possible.

Keywords : immunotherapy; Checkpoint inhibitors; bispecific antibody; Antibodyconjugate; CAR-T cells

Introduction

La prise en charge des hémopathies malignes, plus globalement des cancers, a été profondément modifiée par l'arrivée des thérapies ciblées puis de l'immunothérapie, cette dernière décade. Cette révolution thérapeutique majeure permet la prolongation statistiquement significative de la survie dans de nombreuses hémopathies malignes, démontrée par diverses études, de même qu'un attrayant potentiel de survie à long terme. Cela a valu l'attribution, en 2018, du prix Nobel de médecine à James Allison et Tasuku Honjo pour leurs découvertes à l'origine de l'immunothérapie du cancer.

Elle se distingue des chimiothérapies conventionnelles en ce qu'elle cible le processus même de l'oncogenèse en inhibant des voies de signalisation qui permettent aux cellules cancéreuses de développer leurs capacités de prolifération et d'échapper aux processus d'apoptose.

L'utilisation du système immunitaire à visée anti-tumorale a été rendue possible grâce aux progrès récents en immunologie : la meilleure compréhension du système immunitaire et l'identification des antigènes exprimés par les cellules tumorales (1).

Les mécanismes de la réponse immunitaire antitumorale

Le système immunitaire de l'organisme possède la fonction essentielle de protection qui empêche les cellules immunitaires (en particulier les lymphocytes T cytotoxiques) de s'attaquer aux cellules saines, et également le rôle de reconnaissance et d'élimination des cellules tumorales.

La réponse antitumorale de notre système immunitaire est variable et complexe. Elle s'appuie sur une réponse adaptative par le biais des lymphocytes T activés après présentation des antigènes tumoraux par les cellules dendritiques et la mobilisation de lymphocytes B, des cellules NK (Natural Killer), des cytokines... La réponse mémoire permet d'améliorer la réactivité du système immunitaire en cas de nouvelle rencontre avec l'antigène tumoral.

Le dysfonctionnement de ce système entraîne l'émergence de cancers (défaut d'élimination des cellules tumorales par défaut de reconnaissance par les cellules immunitaires).

Les cellules cancéreuses présentent de profonds remaniements génétiques qui leur permettent d'acquérir des propriétés malignes. Elles expriment à leur surface des antigènes tumoraux qui les distinguent des cellules saines, produisent de nouvelles protéines qui inactivent et brouillent le système de défense de l'organisme.

Les différentes approches d'immunothérapie

L'immunothérapie exploite les mécanismes naturels de défense de l'organisme ou de contrôle de la prolifération cellulaire. Plus simplement, cela consiste à activer le système immunitaire du patient, pour l'aider à reconnaître les cellules cancéreuses et conduire à leur destruction.

Elle peut s'exercer de manière active (cytokines, immuno-modulateurs, corticoïdes...) ou passive par des anticorps monoclonaux (nus, conjugués à molécule cytotoxique, ou bispécifiques) ou des lymphocytes T modifiés génétiquement à récepteur antigénique chimérique (CAR-T cells).

- Stimuler la réponse immunitaire globale par les cytokines qui sont synthétisées par certaines cellules en réponse à un signal, et agissent à distance sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction. La stratégie utilisée est d'augmenter la quantité ou l'activité de ces molécules dans l'organisme pour renforcer la réponse immunitaire. Deux types de cytokines sont utilisés dans ce but : l'interféron alpha 2b pour le traitement de certaines leucémies, de myélomes, ou encore de mélanomes, et l'interleukine 2, dans des cancers du rein avancés ou des mélanomes métastatiques mais avec des résultats plutôt mitigés.
- Bloquer des signaux tumoraux spécifiques par des anticorps monoclonaux, bispécifiques et conjugués.
- Bloquer les points de contrôle (checkpoint).
- Armer génétiquement les lymphocytes T (CAR-T).

Anticorps monoclonaux

Dans les hémopathies lymphoïdes B, l'une des principales cibles est la protéine CD20, portée par les lymphocytes B (Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab). L'utilisation du Rituximab dans les protocoles d'immunochimiothérapie est devenue la référence depuis une vingtaine d'année. Une dizaine d'autres cibles sont, depuis, utilisées en clinique : CD52, CD19, CD38, CCR4, CD33, CD22...(2).

Anticorps anti-CD38

Le CD38 est une glycoprotéine transmembranaire exprimée à la surface des plasmocytes normaux mais surtout des plasmocytes néoplasiques. Son rôle principal découle de son activité enzymatique impliquée dans la régulation du calcium intracellulaire. Les anticorps monoclonaux anti-CD38 combinent la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, mais impliquent aussi la phagocytose, le complément, induisant l'apoptose (3).

- **Daratumumab** : anticorps monoclonal IgG1κ considéré maintenant comme un acteur majeur dans la prise en charge des patients atteints de myélome multiple. Il est utilisé en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur ou en monothérapie, pour le traitement des rechutes et formes réfractaire, pour lesquelles les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. Combiné au lénalidomide, bortézomib et dexaméthasone (Dara-VRD), il représente un standard de traitement incontournable pour les patients nouvellement diagnostiqués, indépendamment de leur statut d'éligibilité à la greffe.
- **Isatuximab** : anticorps monoclonal chimérique IgG1κ humanisé anti-CD38. Son mode d'action est similaire à celui du daratumumab, bien qu'il se lie à un épitope distinct. Il est approuvé en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone chez les patients en rechute après au moins deux traitements antérieurs comprenant un inhibiteur du protéasome et le lénalidomide, ou en association avec le carfilzomib pour les patients en rechute après 1 à 3 traitements antérieurs. Ses effets secondaires sont sensiblement similaires à ceux décrits avec le daratumumab.

Anticorps anti SLAMF7

Elotuzumab : cet anticorps cible spécifiquement la protéine SLAMF7 (Signaling Lymphocyte Activation Molecule) présente à la surface des plasmocytes anormaux ainsi que sur les cellules tueuses naturelles (NK) mais pas sur les cellules normales. Son action entraîne la mort des cellules malades qui la portent. Il est indiqué en deuxième ligne en association avec lenalidomide et a peu de toxicité.

Anticorps Bispécifiques

Les anticorps bispécifiques sont quant à eux conçus pour reconnaître deux cibles différentes à la fois. Ils agissent en facilitant l'interaction entre cellules effectrices de l'immunité et cellules tumorales. Ils lient les cellules T (généralement via le CD3) et des antigènes spécifiques de la tumeur (4,5).

- **Blinatumomab** : c'est le premier anticorps bispécifique BiTE (Bispecific T-cell engager) ayant fait la preuve de son efficacité. Cet anticorps anti-CD19/anti-CD3 a montré son efficacité dans les LAL-B en rechute ou réfractaires exprimant le CD19. Il permet de mettre entre contact le lymphocyte T et le lymphoblaste et ainsi créer une synapse immunologique qui va activer le

lymphocyte T cytotoxique, et aboutir à la mort de la cellule leucémique. En raison de sa taille et sa demi-vie très courte, il est dispensé en perfusions continues pendant 4 semaines, équivalent à un cycle. Son efficacité est démontrée dans les LAL-B réfractaires ou en rechutes ou en rémission complète cytologique avec une maladie résiduelle positive. Il peut aussi être utilisé pour obtenir une MRD négative comme pont thérapeutique, préalablement à une allogreffe de cellules souches ou à l'administration de CAR-T cells.

- **Mosunétuzumab** : est un anticorps bispécifique, humanisé, anti-CD3 et anti-CD20, utilisé chez des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH), indolent ou agressif, en rechute après au moins une ligne de traitement. D'autres anticorps bispécifiques anti-CD3 et anti-CD20, de plus en plus utilisés, montrent des résultats spectaculaires : odronextamab, le glofitamab et l'epcoritamab.

Anticorps bispécifiques anti B-cell maturation antigen (Anti BCMA)

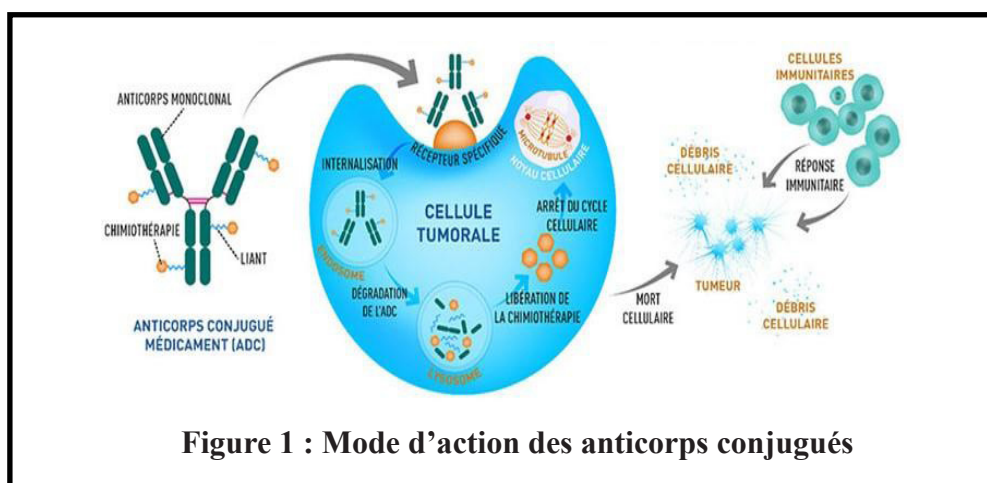
Le BCMA est un antigène de maturation des lymphocytes B. C'est un récepteur transmembranaire principalement exprimé dans les plasmocytes et surexprimé dans les plasmocytes malins du myélome multiple. De plus, le BCMA soluble est un biomarqueur valide pour le pronostic, la réponse au traitement et le suivi de ces patients.

- **Teclistamab** : anticorps bispécifique humanisé ciblant BCMA et le CD3 exprimé à la surface des lymphocytes T.
- **Talquetamab** : est un anticorps IgG4 humanisé bispécifique ciblant GPRC5D via la chaîne des lymphocytes T CD3+.

Ces deux anticorps sont indiqués en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

Anticorps Conjugués

Le développement des anticorps conjugués connaît un essor important (Brentuximab vedotin, Polatuzumab vedotin, Inotuzumab ozogamicine, Gemtuzumab ozogamicine, Belantamab mafodotin...). Composés d'un anticorps monoclonal et d'une molécule toxique, ils permettent d'acheminer cette dernière au niveau de la cellule cancéreuse : l'objectif est de réduire les effets indésirables du traitement cytotoxique et d'augmenter son efficacité (6, 7, 8).



- **Brentuximab Vedotin (BV):** est un anticorps conjugué qui cible le CD30, récepteur membranaire impliqué dans l'activation constitutive de la voie NF-KB exprimé sur toutes les cellules tumorales de lymphome de Hodgkin (LH). Cet anticorps couplé à la monométhylauristatine E se lie au CD30, puis est internalisé dans un lysosome avant d'être relargué via l'action des enzymes lysosomales sur le linker (lien chimique de la drogue à l'anticorps) et peut exercer son action anti micro-tubulaire entraînant la mort cellulaire. Cette stratégie permet d'améliorer le contrôle tumoral et réduire les effets secondaires cliniquement significatifs. Il est utilisé en association avec une chimiothérapie dès la deuxième ligne dans le but de mettre le patient en réponse complète pour l'autogreffe ou en rechute post-autogreffe.
- **Belantamab Mafodotin:** C'est un anticorps monoclonal humanisé IgG1k conjugué à un agent cytotoxique, le maléimidocaproylmonométhylauristatine F (MMAF) ciblant BCMA. C'est un antigène de maturation des cellules B exprimé par les plasmocytes tumoraux. Il est indiqué pour le traitement du myélome multiple, en rechute ou réfractaire, en monothérapie, chez les patients ayant reçu au moins 3 lignes antérieures comprenant au moins un agent immunomodulateur (IMiD), un inhibiteur du protéasome et un anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.
- **Gemtuzumab Ozogamicine :** est un anticorps monoclonal humanisé, ciblant le CD33, conjugué à la calichéamicine (antibiotique antitumoral), permettant d'induire l'apoptose des cellules blastiques de leucémie aiguë myéloïde. Il est indiqué en association avec la daunorubicine et la cytarabine dans le traitement de patients atteints de leucémie aiguë myéloïde d'expression positive du CD33 de novo, à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire, naïfs de traitement.
- **Inotuzumab Ozogamicin :** est un anticorps monoclonal conjugué ciblant une protéine de surface des lymphocytes B, le CD22, conjugué à une toxine, la calichéamicine. Cette toxine est délivrée uniquement dans les cellules exprimant le CD22 sur leur paroi. Il est indiqué en monothérapie dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire. Les patients adultes présentant une LAL-B avec chromosome Philadelphie positif (Ph+) en rechute ou réfractaire, doivent avoir subi un échec de traitement avec au moins 1 inhibiteur de tyrosine kinase.

Inhibiteurs des Points de Contrôle (CheckPoint)

Parmi les mécanismes participant à l'immunosurveillance, on trouve les points de contrôle immunitaire composés de certaines protéines exprimées à la surface des cellules immunitaires telles que le PD-1 (Programmed cell death protein 1) ou le CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte-Associated protein 4). Ces protéines sont exprimées par les lymphocytes et cellules dendritiques mais aussi par certaines cellules tumorales. Ainsi, ces dernières sont capables d'échapper à une élimination par les cellules immunitaires et en particulier par les lymphocytes T. L'inhibition des points de contrôle vise à restaurer une immunosurveillance efficace en bloquant les interactions entre PD-1 ou CTLA-4 et leurs ligands respectifs par l'administration d'anticorps dirigés contre les protéines PD-1 et CTLA-4 permettant aux cellules du système immunitaire de reconnaître et de réagir à nouveau contre les cellules cancéreuses (Figure 2).

Les différents inhibiteurs approuvés ou en cours d'étude :

- Les anticorps monoclonaux inhibiteurs du PD-1 : pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab, tislizumab (tous des IgG4 non cytotoxiques).
- Les anticorps monoclonaux inhibiteurs du ligand PD-L1 : Avelumab (IgG1 cytotoxique), Atézolizumab et Durvalumab (IgG1 modifiées, non cytotoxiques)

- Les anticorps monoclonaux inhibiteurs du CTLA-4 : Ipilimumab (IgG1 cytotoxique), Trémélimumab (IgG2 non cytotoxique).

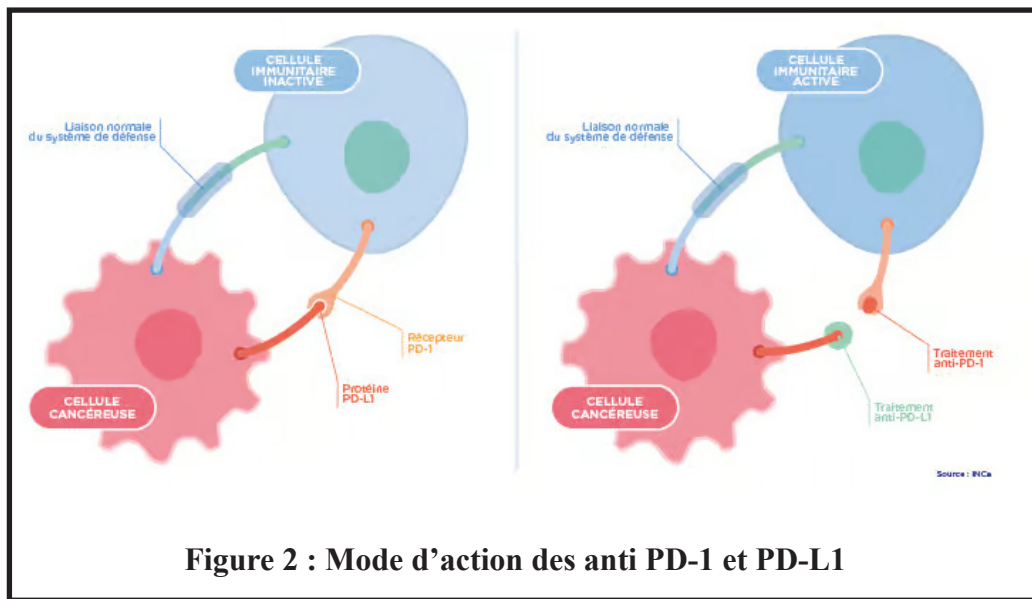


Figure 2 : Mode d'action des anti PD-1 et PD-L1

Les inhibiteurs de PD-1

Pembrolizumab et **Nivolumab** ont démontré une importante efficacité au cours du lymphome de Hodgkin en rechute après de nombreuses lignes, avec un profil de tolérance excellent et des taux de réponse impressionnants.

Il ne semble pas y avoir de différence d'efficacité évidente selon les traitements antérieurement reçus (BV ou autogreffe), ni entre le Nivolumab et le Pembrolizumab.

De nombreuses combinaisons de traitements incluant un inhibiteur de point de contrôle ont également été validées dans le LH (Pembrolizumab associé à Bendamustine, GVD ou Nivolumab-ICE...). Des résultats encourageants ont également été obtenus dans d'autres indications (LNH, MM, LLC).

Ces deux molécules sont indiquées en monothérapie dans le traitement des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches autologue ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la greffe n'est pas une option de traitement, ou en association avec la chimiothérapie en vue d'une autogreffe (9-11).

CAR-T CELLS

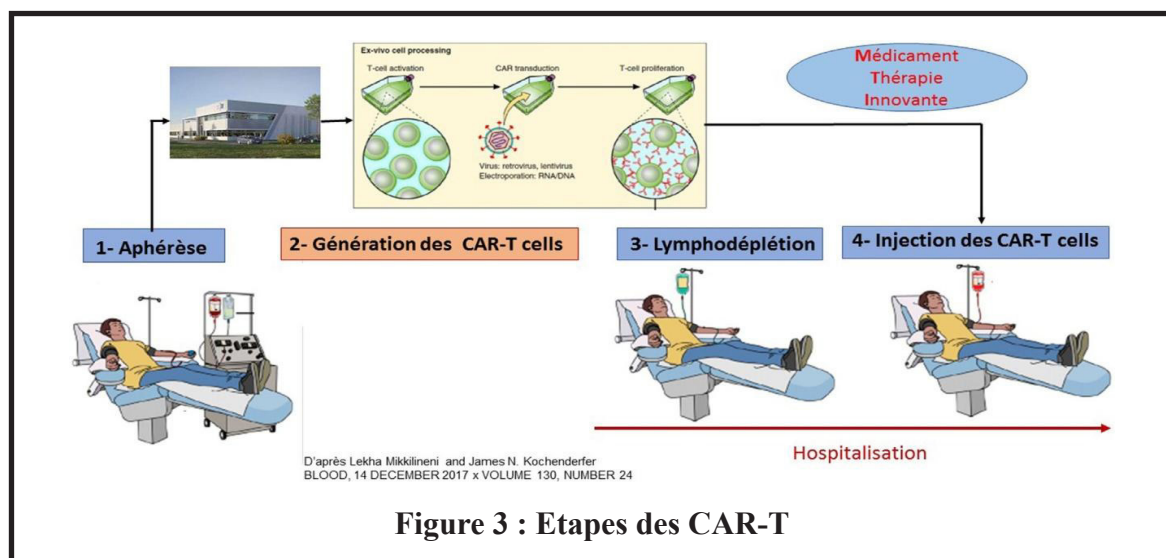
Cette stratégie d'immunothérapie combine thérapie génique et cellulaire. Elle consiste à modifier génétiquement les cellules T pour les armer contre la tumeur. Ces lymphocytes T sont prélevés dans le sang du patient et modifiés in vitro pour les conduire à exprimer à leur surface des récepteurs spécifiques, qui reconnaissent un antigène tumoral. Une fois modifiées, ces cellules appelées CAR-T (pour Chimeric Antigen Receptor-T Cells), sont multipliées en laboratoire et réinjectées en grande quantité dans l'organisme du patient où elles partent détruire les cellules tumorales. Elles appartiennent à la catégorie des « médicaments de thérapie innovante » (MTI).

Les CAR-T cells sont en développement clinique depuis la fin des années 1990, initialement dans les tumeurs solides puis dans les pathologies hématologiques (12-14).

L'antigène CD19, exprimé par les cellules normales et tumorales de la lignée lymphoïde B, a été initialement choisi pour développer les CAR-T cells ciblant différentes hémopathies B.

La fabrication des CAR-T cells nécessite 4 étapes (Figure3) :

- - L'aphérèse au cours de laquelle les lymphocytes du patient sont prélevés.
- - La manipulation génétique des lymphocytes T et le contrôle qualité réalisée par quelques laboratoires pharmaceutiques seulement.
- - L'administration au patient d'une chimiothérapie de lymphodéplétion (le plus souvent associant la fludarabine et cyclophosphamide) réalisée dans le service d'hématologie.
- L'injection des CAR-T cells.



Les différents CAR-T homologués sont :

Les CAR-T ciblant le CD19

- **Tisagenlecleucel (tisa-cel)** :: ce CAR-T ciblant le CD19 est homologué pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) de type B réfractaire aux autres traitements et dans le lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.
- **Axicabtageneclotoleucel (axi-cel)** : est homologué pour le traitement du lymphome B de haut grade et du lymphome primitif à cellules B du médiastin en rechute/réfractaire (2ème ou 3ème ligne) exprimant la protéine de surface CD19+. Son indication a été étendue au traitement des lymphomes diffus à grandes cellules et en deuxième ligne de traitement.
- **Lisocabtagenemaraleucel (liso-cel)** : il est homologué pour le traitement des lymphomes diffus B en rechute ainsi que pour les patients atteints d'un myélome multiple en rechute/réfractaire ayant déjà reçu au moins quatre lignes de traitement
- **Brexucabtagene autoleucel (brexu-cel)** : homologué pour le traitement des formes réfractaire ou en rechute du lymphome à cellules du manteau (LCM) et des leucémies aiguës lymphoblastiques B en rechute ou réfractaires de l'adulte.

Les CAR-T ciblant Le BCMA

- **Idecabtagenevicleucel (ide-cel)** : c'est un CAR-T anti-BCMA autologue homologué sur la

base de l'essai KarMMA. Il est indiqué pour le traitement du MM en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

- **Ciltacabtageneautoleucel(cilta-cel)** : il implique la reprogrammation des propres lymphocytes T d'un patient avec un transgène codant un récepteur antigénique chimérique (CAR) qui identifie et élimine les cellules qui expriment le BCMA. Il est indiqué pour le traitement du MM récidivant et réfractaire.

Effets indissérables de l'Immunothérapie

Événements indésirables d'origine immunitaire (EIOI) : le risque est réel après utilisation d'immunothérapie. Ceux-ci peuvent commencer tôt, des semaines après le début du traitement ou se présenter des mois après la fin de la thérapie.

De nombreuses cellules saines exprimant aussi à leur surface les protéines des points de contrôle immunitaire, peuvent devenir la cible du système immunitaire lors de l'activation des lymphocytes T.

Ces réactions immunitaires sont non spécifiques: colite, thyroïdite, hépatite, pneumonie, hypophysite, dermatite, néphrite, pancréatite. Les myocardites immuno-induites sont parmi les effets immuno-induits les plus rares (probablement <1%) mais sont les plus graves avec une mortalité pouvant atteindre 30 à 50%.

Dans les cas d'EIOI sévères, il est nécessaire d'arrêter la thérapie et utiliser rapidement des stéroïdes avec un sevrage graduel sur une période de plusieurs semaines.

En cas de fatigue profonde, il faudrait vérifier le taux de cortisol matinal pour s'assurer de l'absence d'une hypophysite.

La colite comme EIOI peut être fatale parce qu'un traitement par des agents favorisant la motilité intestinale à lui seul peut causer une perforation de l'intestin et la mort. Si la colite ne répond pas aux stéroïdes, il faut envisager l'escalade du traitement et administrer de l'infliximab.

Étant donné les effets immunosuppresseurs des stéroïdes, les patients sous immunothérapie devraient minimiser, dans la mesure du possible, leur usage.

La décision de réintroduire, après un effet indésirable immuno-induit, le même ou un autre inhibiteur de point de contrôle immunitaire se fait au cas par cas, en fonction de l'efficacité attendu de l'inhibiteur de checkpoint, de la gravité et de l'évolution de l'effet indésirable immuno-induit présenté par le patient (15-17).

Effets indésirables des CAR-T

Le syndrome de relargage des cytokines (CRS) : il survient généralement durant la première semaine suivant la perfusion des cellules CAR-T et peut durer jusqu'à 7 jours. Il est déclenché par le relargage de cytokines pro-inflammatoires (IFN γ et IL6) par les cellules T activées.

Les symptômes sont de la fièvre, une hypotension, une tachycardie, des frissons, la possibilité de troubles du rythme cardiaque. Le traitement repose sur l'administration d'antalgique, antipyrétique, hydratation voire de corticoïdes, ou du tocilizumab (anticorps monoclonal ciblant le récepteur de

l'IL6).

La neurotoxicité (ICANS pour “immune effectorcell-associated neurotoxicity syndrome”) : elle survient dans les jours suivants l'administration de CAR-T. Les symptômes sont des troubles de la parole (aphasie), une confusion, de la somnolence voire un coma ou des convulsions. Le traitement consiste en l'administration de corticoïdes et/ou Tocilizumab.

Les infections : le traitement par des CAR-T ciblant CD19 induit une hypogammaglobulinémie et une aplasie touchant les lymphocytes B. La majorité des infections survient dans les 30 jours. Durant le premier mois, les infections sont surtout bactériennes et virales respiratoires, les infections fongiques peuvent survenir chez les patients à risque (18).

Perspectives

De nombreuses équipes de recherche travaillent sur toutes les étapes des cascades immunitaires afin de pouvoir les utiliser pour développer de nouveaux médicaments d'immunothérapie.

Les chimiokines : des molécules qui attirent les cellules immunitaires vers les tissus inflammatoires et les tumeurs. Par exemple, la présence de la chimiokine CXCL10 au sein d'une tumeur favorise le recrutement de lymphocytes T et l'élimination des cellules tumorales.

Immunomodulateurs : L'utilisation du relatlimab, un anticorps anti-LAG-3, est évalué chez des patients atteints de LLC. Il restaure les réponses médiées par les lymphocytes T et les cellules NK, et ralentit la croissance tumorale.

TIGIT (pour « cellules T avec immunoglobuline et domaine ITIM »). Il s'agit d'un récepteur exprimé par les cellules T régulatrices (Tregs), les lymphocytes T activés et les cellules NK. Son activation bloque la capacité de ces cellules à reconnaître les cellules tumorales.

Anticorps trispécifiques et tétraspécifiques : ils se lient spécifiquement à des récepteurs activateurs des lymphocytes T ou des cellules NK, ainsi qu'à un antigène tumoral.

CAR-T allogéniques : provenant de donneurs sains (UCAR-T), et non du patient lui-même, portant des antigènes tumoraux fréquemment rencontrés.

CAR-NK : avec des cellules NK modifiées pour exprimer un récepteur CAR spécifique d'un antigène tumoral.

Les cellules TCR-T, comme les cellules CAR-T, sont des lymphocytes T prélevés chez le patient (autologues), et modifiées génétiquement ex vivo, mais pour exprimer un récepteur T (TCR) exogène, non chimérique, spécifique d'un antigène tumoral cible.

Conclusion

L'avènement de l'immunothérapie en Algérie, ces dernières années, a enthousiasmé les hématologues par la confirmation de l'efficacité et l'amélioration du pronostic des patients présentant des hémopathies graves. Son développement continu, en particulier les anticorps mono et bispécifiques, les inhibiteurs de checkpoint et les CAR-T cells, est considérable et représente une avancée réelle dans la prise en charge des patients atteints d'hémopathies lymphoïdes B.

La meilleure connaissance des effets secondaires est un enjeu majeur pour pouvoir réaliser ces traitements chez des patients ayant des comorbidités, en toute sécurité. De nombreux essais sont en cours pour améliorer l'efficacité de ces médicaments : changement de cible, cibles multiples,

modification des signaux de costimulation, et également dans les hémopathies myéloïdes avec des CAR-T cells anti-CD123 et anti-CD33.

Références

1. Esfahani K. et al. A review of cancer immunotherapy: from the past, to the present, to the future. *Current Oncology* 2020; 27(S2): 87-97
2. van de Donk NW, Janmaat ML, Mutis T, et al. Monoclonal antibodies targeting CD38 in hematological malignancies and beyond. *Immunol Rev.* 2016;270:95–112
3. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2016 Jul 7;128(1):37-44.
4. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2017;376:836-47
5. Demichelis-Gomez R, Pérez-Samano D, Boursin C. Bispecific antibodies in hematologic malignancies : when, to whom, and how should be best used? *CurrOncolRep.*2019;33(2) :17.
6. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;385:1853-62
7. Vaxman I, Abeykoon J, Dispenzieri A, Kumar SK, Buadi F, Lacy MQ, et al. Real-life" data of the efficacy and safety of belantamab mafodotin in relapsed multiple myeloma the Mayo Clinic experience. *Blood Cancer J* 2021;11:196
8. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Marti nelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016;375:740-53
9. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot J-M, Zinzani PL, Kuruvilla J, et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after Brentuximab vedotin failure. *J Clin Oncol.* 2016;34(31):3733-3739
10. Rossi C, Casasnovas R-O. New therapy outlooks in Hodgkin lymphoma. *Bull Cancer.* 2017 ;104(2):182–94.
11. Spiegel J Y, Patel S, Muffly L, Hossain NM, Oak J, Baird J H, et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B-cell malignancies : a phase 1 trial. *Nat Med* 2021;27:1419-31.
12. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2021;386:640-54
13. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al; JULIET Investigators. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2019;380:45–56.
14. Raje N, Berdeja J, Lin Y, et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2019;380:1726–1737.
15. Michot JM, Lazarovici J, Tieu A, Champiat S, Voisin AL, Ebbo M et coll. Hematological immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors, how to manage? *Eur J Cancer* 2019;122:72-90.

16. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM et coll. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J ClinOncol* 2018;36(17):1714-68
17. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of immune related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy : ASCO guideline update. *J ClinOncol* 2021 ; 39 : 4073-126.
18. Yáñez L, Alarcón A, Sánchez-Escamilla M, et al. How I treat adverse effects of CAR-T cell therapy. *ESMO Open* 2020;4:e000746.

Thrombopénie immunologique primaire et grossesse : Défis et prise en charge

H. Brahimi, M. Bradai

Service Hématologie, EHSELCC Blida, Laboratoire de Recherche sur les Hémopathies Malignes et les Hémoglobinopathies(LRHHM), Faculté de Médecine. Université de Blida

Résumé

Chez la femme enceinte, la survenue ou l'aggravation d'une thrombopénie immunologique primaire (PTI) représente une situation clinique délicate, nécessitant une évaluation rigoureuse du risque hémorragique, tant maternel que néonatal. Bien que rare, le PTI représente la cause la plus fréquente de thrombopénie immunologique, au cours de la grossesse, en dehors des formes gestationnelles bénignes.

La prise en charge des patientes est complexe, impliquant la nécessité d'équilibrer les bénéfices thérapeutiques pour la mère, face aux risques potentiels pour le fœtus. Cet article vise à décrire les particularités diagnostiques, les complications materno-fœtales, et les modalités de prise en charge du PTI au cours de la grossesse. A cet effet, nous avons réalisé une revue de la littérature à partir des bases de données PubMed, Scopus et Web of Science, en ciblant spécifiquement la thrombopénie immunologique primaire (PTI) au cours de la grossesse.

Les recherches ont porté sur les aspects diagnostiques, les complications maternelles et fœtales, ainsi que sur les différentes stratégies thérapeutiques rapportées dans le diagnostic et la gestion du PTI chez la femme enceinte. Les publications sélectionnées incluent des revues générales, des recommandations d'experts, et des études observationnelles.

Le PTI peut se manifester de novo ou s'aggraver pendant la grossesse. Il expose à un risque hémorragique maternel et une thrombopénie néonatale. La corticothérapie et les immunoglobulines constituent les traitements de première ligne. La grossesse reste envisageable en cas de PTI, mais nécessite une prise en charge multidisciplinaire rigoureuse.

Mots clés : PTI, grossesse, corticostéroïdes, immunoglobulines, thrombopénie néonatale.

Summary

In pregnant women, the occurrence or worsening of primary immune thrombocytopenia (ITP) represents a delicate clinical situation that requires a thorough assessment of both maternal and neonatal bleeding risks. Although rare, ITP is the most common cause of immune thrombocytopenia outside of benign gestational forms. The management of these patients is complex, necessitating a careful balance between therapeutic benefits for the mother and potential risks to the fetus. This article aims to describe the diagnostic particularities, maternal and fetal complications, and management strategies of ITP during pregnancy. To this end, we conducted a literature review using major medical data bases, specifically focusing on primary immune thrombocytopenia (ITP) during pregnancy. The research addressed diagnostic aspects, maternal and fetal complications, as well as various therapeutic strategies reported in the

management of ITP in pregnant women. The selected publications include general reviews, expert recommendations, and observational studies ITP can present de novo or worsen during pregnancy, exposing the mother to bleeding risk and the neonate to thrombocytopenia in 5–15% of cases. Corticosteroids and immunoglobulins are considered first-line treatments. Pregnancy remains feasible in cases of ITP but requires strict multidisciplinary management.

Keywords : Primary immune thrombocytopenia (ITP), pregnancy, corticosteroids, immunoglobulins, neonatal thrombocytopenia.

Introduction

La thrombopénie est une situation fréquente chez la femme enceinte, survenant dans 6 à 10 % des grossesses (1). Cependant, un diagnostic de PTI n'est posé que dans environ 5 % de ces cas (1). La survenue d'une thrombopénie au cours de la grossesse pose des défis diagnostiques et thérapeutiques complexes. Si la plupart des cas relèvent d'une thrombopénie gestationnelle bénigne, certaines situations, comme le PTI, nécessitent une prise en charge spécialisée.

Méthodologie de l'étude

Cette revue systématique porte sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique du PTI au cours de la grossesse.

Une recherche bibliographique exhaustive a été réalisée sur les bases de données PubMed, Web of Sciences et Scopus. Les termes de recherche comprenaient : « immune thrombocytopenia », « pregnancy », « ITP », « thrombocytopenia », « pregnancy outcome », « corticosteroids », « intravenous immunoglobulins », « rituximab », « TPO agonists », combinés à l'aide des opérateurs booléens AND et OR.

Ont été incluses les études portant sur les patientes enceintes atteintes de PTI primaire : les articles publiés en anglais ou en français, issus de revues indexées, et correspondant aux types d'études suivants : revues de la littérature, études rétrospectives, études prospectives (y compris les études pharmacologiques) et recommandations de sociétés savantes. Ont été exclues les études consacrées aux thrombopénies secondaires ainsi que les résumés de congrès dépourvus de données originales.

Au total, après sélection, 56 références ont été retenues pour l'analyse finale. Parmi celles-ci, 10 études prospectives, 15 études rétrospectives, 17 revues de littérature dont une méta analyse et 7 recommandations, 5 études pharmacologiques et 2 séries d'observations cliniques ont été identifiées.

Démarche du diagnostic d'une thrombopénie au cours de la grossesse :

Le bilan initial repose sur une numération formule sanguine complète et un examen du frottis sanguin. Il doit être complété par la recherche de marqueurs d'hémolyse, un bilan hépatique et des sérologies infectieuses (VHB, VHC, VIH).

Le tableau 1, résume les principales causes de thrombopénie pendant la grossesse et leurs caractéristiques.

Diagnostic	Moment d'apparition	Caractéristiques principales
Thrombopénie gestationnelle (TG)	T3	Modérée (>70 G/L), asymptomatique, réversible en post-partum
PTI	T1, T2	Peut être sévère, possible aggravation, risque hémorragique maternel et néonatal
Syndromes obstétricaux (pré éclampsie, HELLP syndrome)	T3	Urgence médicale, associée à HTA, cytolysé hépatique, hémolyse
Microangiopathies thrombotiques (MAT) : PTT, SHU	T2, T3	Rare, diagnostic différentiel difficile avec PE/HELLP, absence d'amélioration après accouchement

Tableau 1 : Principales causes de thrombopénie au cours de la grossesse.

Notes : T1= 1^{er} trimestre de la grossesse, T2= 2^{ème} trimestre, T3= 3^{ème} trimestre, PTI= Purpura thrombopénique immunologique, PTT= Purpura thrombotique thrombocytopénique, SHU= Syndrome hémolytique et urémique.

1. Thrombopénie gestationnelle

C'est la plus fréquente (70 à 75 % des cas de thrombopénie gravidique) survenant dans environ 10 % de toutes les grossesses(2) (3) (4). Elle survient au cours du 3^{ème} trimestre et est typiquement modérée (plaquettes > 70 G/L), asymptomatique et sans risque hémorragique. La physiopathologie est mal élucidée, mais elle impliquerait une hémodilution physiologique et une consommation plaquettaire, locale au niveau du placenta (5).

Le diagnostic est rétrospectif et repose sur la normalisation spontanée de la numération plaquettaire en post-partum, mais dans certains cas le diagnostic est plus difficile, en raison d'une survenue plus précoce, d'un taux de plaquettes en dessous de 70 G/L ou même en raison d'une persistance de la thrombopénie au-delà de 12 semaines après l'accouchement.

2. Thrombopénie immunologique primaire

Le PTI est défini par une numération plaquettaire <100 G/L en l'absence d'autre cause ou de cytopénie associée. Il est diagnostiqué dans moins de 0,1 % de toutes les grossesses(4). Il peut précéder la grossesse ou être révélé à cette occasion, particulièrement au premier et au début du deuxième trimestre (6). Bien que de nombreuses femmes présentent une thrombopénie avant la grossesse, chez 30% d'entre elles, il s'agit d'un premier diagnostic pendant la grossesse (7).

Il est important d'évoquer ce diagnostic, car la thrombopénie peut s'aggraver durant la grossesse et les anticorps peuvent traverser la barrière placentaire et entraîner une thrombopénie néonatale (8).

3. Les syndromes obstétricaux thrombopénisants

Ces entités concernent 20% des thrombopénies de fin de grossesse et s'accompagnent d'une morbi-mortalité materno-fœtale significative(9).

Pour cette raison, et même s'il est relativement rare qu'une de ces pathologies soit diagnostiquée suite à la découverte fortuite d'une thrombopénie, un bilan à la fois clinique et biologique doit être réalisé en urgence.

3.1 Prééclampsie (PE)

Elle est diagnostiquée dans environ 3 à 4 % de toutes les grossesses et une thrombopénie est présente chez environ 50 % des patientes avec une PE sévère. Elle se définit par une hypertension artérielle maternelle (pression artérielle $\geq 140/90$ mmHg) associée à une protéinurie et/ou à une atteinte d'organe (foie, reins, cerveau), survenant après 20 semaines d'aménorrhée (10). Elle peut également survenir en post-partum précoce (10).

3.2 HELLP syndrome

La thrombopénie fait partie de la définition du HELLP syndrome (H: Hemolysis, EL: Elevated Liver enzymes, LP: Low Platelet count), qui est considéré comme une variante ou une forme compliquée de la PE (9). L'évolution est rapidement progressive et nécessite une prise en charge obstétricale urgente.

4. Les MAT : Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et syndrome hémolytique et urémique (SHU)

Bien que rares, ces pathologies constituent des urgences vitales (11). La grossesse en est un facteur déclenchant reconnu, qu'elles soient familiales ou sporadiques. Parfois, elles posent un problème de diagnostic différentiel avec la PE et le HELLP syndrome, et seule l'évolution en post-partum entraînant une régression des signes de la PE ou du HELLP syndrome, permettra de les différencier d'un PTT ou d'un SHU pour lesquels aucune amélioration n'est attendue.

Physiopathologie du PTI pendant la grossesse

Chez la femme enceinte, la physiopathologie du PTI implique plusieurs mécanismes immunologiques fondamentaux (12). La maladie est due à la production d'auto-anticorps de type IgG, dirigés contre des glycoprotéines plaquettaires, en particulier la glycoprotéine IIb/IIIa (13). Ces anticorps se lient aux plaquettes et favorisent leur destruction, principalement dans la rate, par l'intermédiaire des récepteurs Fc γ des macrophages (13). Par ailleurs, les lymphocytes T jouent un rôle clé dans la pathogenèse du PTI (13). Une activation anormale des lymphocytes T peut entraîner la prolifération de lymphocytes B autoréactifs responsables de la production des auto-anticorps (12).

Cette dysrégulation immunitaire, contribue à la fois à la destruction périphérique des plaquettes et à une altération de leur production médullaire. En effet, il a été démontré que ces auto-anticorps peuvent également cibler les mégacaryocytes (13). En outre, une concentration faible en thrombopoïétine, facteur de croissance essentiel pour le développement des mégacaryocytes, peut aggraver la thrombopénie (13).

La grossesse modifie considérablement l'évolution du PTI, posant des défis spécifiques en termes de prise en charge. Les changements physiologiques induits par la grossesse, tels que l'augmentation du volume plasmatique et les variations hormonales (2), peuvent influencer la numération plaquettaire. Si une baisse modérée du taux de plaquettes est fréquente au cours de la grossesse normale, il est crucial de la différencier du PTI afin d'assurer une prise en charge adaptée (2).

Par ailleurs, les auto-anticorps maternels IgG peuvent traverser le placenta et entraîner une thrombopénie néonatale (14). Environ 10 à 15 % des nouveau-nés de mères atteintes de PTI présentent une thrombopénie de sévérité variable (14).

En résumé, la physiopathologie du PTI pendant la grossesse repose sur des mécanismes immunologiques complexes, impliquant à la fois la destruction plaquettaire et des perturbations de la production médullaire. Cette situation a des implications importantes pour la santé maternelle et fœtale, nécessitant une approche multidisciplinaire rigoureuse, pour garantir les meilleurs résultats possibles pour la mère et l'enfant (15).

Diagnostic du PTI chez la femme enceinte

Le PTI peut se manifester à n'importe quel moment de la grossesse, que la maladie soit connue avant ou diagnostiquée pendant la grossesse. Les femmes enceintes, atteintes de PTI, peuvent présenter des risques de saignement plus importants que celles non enceintes, en particulier lorsque la numération plaquettaire est en dessous de 20-30 G/L.

Il est important de noter que la numération plaquettaire diminue généralement modestement pendant une grossesse normale (14-15), ainsi de nombreuses femmes atteintes de PTI peuvent connaître de nouvelles baisses de leur taux de plaquettes tout au long de la grossesse, nécessitant alors une surveillance étroite (16). Le diagnostic de PTI chez la femme enceinte implique d'en exclure les autres causes de thrombopénie (voir Tableau 1), car il s'agit principalement d'un diagnostic d'exclusion. La probabilité de PTI augmente avec la profondeur de la thrombopénie, mais aucun seuil diagnostique consensuel n'est jusque-là établi (14). Une anamnèse détaillée est essentielle, portant sur des antécédents de maladies auto-immunes ou de thrombopénie sévère, orientent fortement vers un PTI. Par ailleurs, une thrombopénie marquée, survenant au cours du premier trimestre avec une baisse progressive des plaquettes, est plus évocatrice d'un PTI. A l'inverse, une thrombopénie légère survenant au cours du deuxième ou troisième trimestre, et en l'absence d'hypertension ou de protéinurie, est plus susceptible de correspondre à une thrombopénie gestationnelle (12).

La démarche diagnostique du PTI chez la femme enceinte, repose essentiellement sur des examens sanguins. Un hémogramme est essentiel pour évaluer les taux de plaquettes, aidant à exclure une pseudothrombopénie, situation dans laquelle le taux de plaquettes semble faussement abaissé en raison d'une agglutination in vitro (14). Les tests de coagulation sont également importants pour éliminer une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), complication grave, possible au cours de la grossesse (14).

Des tests de la fonction hépatique peuvent aussi être nécessaires, pour écarter des affections, telles que la pré-éclampsie ou le HELLP syndrome, qui peuvent présenter des symptômes similaires (17).

Dans certains cas, un myélogramme peut être envisagé pour exclure d'autres causes de thrombopénie, bien qu'il ne soit pas systématiquement requis pour le diagnostic de PTI pendant la grossesse. Des examens d'imagerie, tels qu'une échographie ou une IRM abdominale, peuvent être réalisées à la recherche d'une splénomégalie, pouvant témoigner d'une pathologie hématologique sous-jacente.

En résumé, une approche globale, combinant une évaluation clinique, des analyses biologiques et, si nécessaire, d'autres examens complémentaires, sont essentiels pour diagnostiquer avec précision le PTI chez la femme enceinte (18).

Influence du PTI sur la grossesse

Les conséquences du PTI durant la grossesse sont significatives, tant pour la mère, que pour le fœtus. Chez la mère, le risque de complications hémorragiques, augmente, en particulier lorsque la numération plaquettaire chute en dessous de 20 G/L. Toutefois, avec une prise en charge appropriée, l'incidence des hémorragies maternelles graves demeure faible (14).

Complications maternelles

• Hémorragie du post-partum (HPP)

Dans la population générale, une numération plaquettaire inférieure à 50 G/L à l'admission en salle de travail, est associée à un risque accru d'hémorragies sévères du post-partum (HPP), quelle que soit l'étiologie de la thrombopénie (19). L'incidence de l'HPP varie selon les définitions utilisées, mais elle est estimée entre 2 et 6 % (20).

Chez les patientes atteintes PTI, le risque d'HPP semble plus élevé. Une méta-analyse de petites études observationnelles, a rapporté des taux d'HPP variant de 2 à 13 % (21) avec des taux allant jusqu'à 24 % chez les femmes, dont la numération plaquettaire est inférieure à 50 G/L(22).

Dans une cohorte française, de femmes enceintes, atteintes de PTI, une HPP a été observée chez 10 % des patientes, mais seulement deux patientes, ont nécessité une transfusion de concentrés de globules rouges(23), une fréquence similaire à celle d'études antérieures(8).

En revanche, une cohorte britannique(24), a montré des résultats nettement différents, avec un taux d'HPP de 56 % chez les patientes présentant un PTI et une numération plaquettaire < 50 G/L à un moment quelconque de la grossesse(24). Cette disparité s'explique probablement par des critères d'inclusion différents, dans la cohorte française(23), la numération plaquettaire médiane à l'accouchement était de 109,5 G/L (83–154 G/L), alors qu'elle était de 64 G/L (12–218 G/L) dans l'étude britannique.

Une étude chinoise a, quant à elle, rapporté une incidence d'HPP sévère, allant de 20 à 32,5 %, et a proposé un système de score pour prédire le risque d'HPP chez les patientes atteintes de PTI(25).

Les facteurs de risque identifiés, incluaient la primiparité, les antécédents de chirurgie utérine, les anomalies placentaires (placenta accreta ou praevia), les complications maternelles, l'anémie et la numération plaquettaire(19).

La prédiction du risque d'HPP dans le PTI est un enjeu crucial, permettant d'optimiser la coordination multidisciplinaire, de renforcer la surveillance péri-partum et d'ajuster les stratégies de prévention hémorragique.

- **Autres complications**

Le PTI pourrait exposer à un risque accru de diabète gestationnel (1), d'hypertension artérielle gravidique(1), voire de pré-éclampsie(1). Néanmoins, il demeure complexe de dissocier l'effet propre de la maladie auto-immune, de celui des traitements, en particulier des corticostéroïdes, sur la survenue de ces complications(1).

1. Complications néonatales

Chez le fœtus, bien que la thrombopénie néonatale (TNN), liée au passage transplacentaire des auto-anticorps, constitue une préoccupation, le risque global de complications sévères, reste faible, lorsque la maladie est bien contrôlée(26). L'incidence des hémorragies intracrâniennes néonatales est très faible, notamment lorsque la numération plaquettaire maternelle est surveillée et maintenue à un niveau sécuritaire au moment de l'accouchement. Une TNN < 50 G/L survient dans 10% des cas(7) (26-27), avec un nadir plaquettaire observé entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour. Deux facteurs prédictifs sont actuellement retenus, un antécédent de TNN dans la fratrie (7) (28) et un antécédent de splénectomie maternelle (26-27).

Influence de la grossesse sur le PTI

La grossesse elle-même peut représenter un facteur de risque pour les patientes atteintes de PTI préexistant. Ce risque est particulièrement marqué chez les patientes présentant un PTI dit réfractaire, difficile à contrôler, malgré le recours à plusieurs lignes thérapeutiques (1). Il a été démontré que la grossesse induit une diminution plus marquée du taux de plaquettes chez les femmes atteintes de PTI, par rapport à celles présentant une thrombopénie relevant d'autres étiologies (27).

Comparativement aux femmes non enceintes, suivies pour un PTI de sévérité similaire, la grossesse est associée à une rechute plus fréquente et plus sévère de la thrombopénie, nécessitant souvent une adaptation du traitement selon l'étude menée par Guillet S et son équipe (23). Cependant, la fréquence des hémorragies sévères était comparable entre les femmes enceintes et non enceintes ($p = 0,4$), ce qui témoigne probablement d'une prise en charge optimale des patientes incluses dans cette étude (23).

La tératogénicité des traitements et les stratégies de contraception, doivent être systématiquement discutées avec toute patiente atteinte de PTI en âge de procréer.

Stratégie de prise en charge du PTI pendant la grossesse

La prise en charge du PTI pendant la grossesse repose sur une approche multidisciplinaire, impliquant obstétriciens, hématologues et pédiatres. Une surveillance étroite est essentielle, incluant des évaluations régulières de la numération plaquettaire. L'objectif est de maintenir une numération plaquettaire adéquate, afin de prévenir les complications au cours de la grossesse et de l'accouchement.

La sévérité de la thrombopénie guide largement les décisions thérapeutiques. Une numération plaquettaire inférieure à 20 G/L ou la présence de manifestations hémorragiques, justifie généralement la mise en route d'un traitement (29-30-31).

En revanche, en l'absence de symptômes, une surveillance peut suffire chez les patientes ayant une numération plus élevée.

Le moment du traitement est crucial, notamment à l'approche de l'accouchement pour lequel un taux ≥ 50 G/L est recommandé. Le choix des traitements doit prendre en compte le rapport bénéfice/risque pour la mère et le fœtus.

1. Options thérapeutiques de première ligne

• Les corticostéroïdes

Les corticostéroïdes constituent le traitement de première intention du PTI au cours de la grossesse, en raison de leur efficacité et de leur profil de sécurité materno-fœtal. La prednisone est le corticostéroïde de choix, car elle est largement métabolisée par le placenta, limitant ainsi son passage vers la circulation fœtale (30). A l'inverse, la dexaméthasone traverse la barrière placentaire en raison d'un métabolisme placentaire moins efficace, atteignant des concentrations fœtales plus élevées (32), ce qui soulève des préoccupations quant à ses effets indésirables potentiels sur le développement néonatal.

Ces inquiétudes ont conduit à des recherches visant à identifier des schémas posologiques réduits de dexaméthasone, capables de maintenir leur efficacité pour la maturation pulmonaire fœtale, tout en minimisant le risque de toxicité (33-34). Cependant, il n'existe à ce jour, aucune étude comparative directe, évaluant l'efficacité et la sécurité de la prednisone versus la dexaméthasone chez la femme enceinte atteinte de PTI.

L'effet thérapeutique de la prednisone est légèrement plus lent que celui de la dexaméthasone, mais il se manifeste généralement en 2 à 3 jours chez la majorité des patientes (35).

La prednisone peut généralement être différée jusqu'à 35 ou 36 semaines, pour préparer l'accouchement, afin de limiter les effets secondaires maternels de type diabète gestationnel, hypertension artérielle, troubles de l'humeur ou insomnie (36). Une fois débutée, elle est poursuivie jusqu'à l'accouchement spontané, puis les doses seront diminuées, si le taux de plaquettes reste >20 G/L. Certains auteurs proposent un test de courte durée de prednisone à raison de 40 mg/j pendant 5 jours vers les 30–32 semaines, pour évaluer la réponse, ce qui peut orienter la stratégie pour l'accouchement (6).

Le taux de réponse aux corticostéroïdes est d'environ 30 à 40 % (37). Il a été montré aussi, que des doses plus faibles (0,25 à 0,5 mg/kg/jour), entraînent une efficacité comparable à celle des doses plus élevées, tout en réduisant significativement le risque d'effets indésirables maternels (37).

- **Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV)**

Les IgIV peuvent également être utilisées en traitement de première intention, en particulier dans les situations nécessitant une réponse rapide, telles qu'une thrombopénie sévère, des manifestations hémorragiques significatives, ou en contexte d'urgence obstétricale ou chirurgicale. Les IgIV sont souvent administrées en association avec la prednisone pour potentialiser la réponse (31).

Les IgIV sont généralement considérées comme sûres pendant la grossesse (37). Les effets indésirables graves restent rares (37).

2. Les options de seconde ligne

Les médicaments de seconde ligne comprennent, l'azathioprine (31) (38), la ciclosporine (31), le rituximab (32) (39), et les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (ARTPO) (40) (41), mais le délai d'apparition de l'effet de chacun de ces médicaments est généralement de plusieurs semaines, ce qui les rend peu utiles dans la prise en charge, en vue de l'accouchement, si leur initiation intervient après l'échec des corticostéroïdes et des IgIV.

- **Le rituximab**

Le rituximab est idéalement administré avant la conception, compte tenu de son délai d'action relativement long (jusqu'à 8 semaines pour obtenir une augmentation significative du taux de plaquettes) (42) et des risques potentiels pour le fœtus. En tant qu'anticorps monoclonal chimérique de type IgG, le rituximab a la capacité de traverser la barrière placentaire à partir de la 16^{ème} semaine de gestation, ce qui explique les cas décrits de déplétion lymphocytaire B chez les nouveau-nés exposés in utero (39).

La lymphopénie B néonatale est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté, après exposition prénatale au rituximab. Cependant, cette déplétion est transitoire et se résout généralement dans les six mois suivant la naissance. Bien que la fonction lymphocytaire B puisse être initialement altérée, les études de suivi rapportent des évolutions cliniques favorables (39).

L'hypogammaglobulinémie néonatale est rare, même en présence d'une déplétion B, probablement en raison du transfert passif des immunoglobulines maternelles IgG à travers le placenta. De plus, la demi-vie des IgG chez le nouveau-né (3 à 4 semaines) est comparable à celle de l'adulte (37).

En cas d'administration de rituximab au cours du troisième trimestre de la grossesse, la majorité des recommandations internationales préconisent d'éviter l'administration de vaccins vivants atténués chez le nourrisson, durant les six premiers mois de vie (43). Cette précaution vise à limiter le risque d'infections opportunistes en lien avec une immunosuppression résiduelle transitoire.

- **Les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (ARTPO)**

Les ARTPO ne sont généralement pas recommandés pendant la grossesse, en raison de données de sécurité limitées et de risques potentiels pour le fœtus. Leur utilisation peut toutefois être envisagée en fin de grossesse, en cas d'échec des autres traitements, avec prudence.

Dans la seule étude prospective menée avec des ARTPO chez des patientes enceintes (40-41), 31 femmes ayant une numération plaquettaire < 30 G/L à l'approche de l'accouchement, et n'ayant pas

répondu aux corticostéroïdes, ni aux IgIV, ont reçu de laTPO humaine recombinante (rhTPO, seul ARTPO ne traversant pas le placenta, autorisée en chine) pendant 14 jours consécutifs. Parmi elles, 23 (75 %) ont atteint un taux > 30 G/L, et 10 patientes, plus de 100 G/L. Aucun épisode hémorragique n'a été rapporté, les effets indésirables ont été minimes, et aucun effet néonatal néfaste n'a été observé.

Tous les ARTPO (romiplostim, eltrombopag et avatrombopag) traversent le placenta et ne sont donc pas recommandés au cours de la grossesse (44-45).

- **Les autres thérapies**

La ciclosporine A n'a pas été associée à une toxicité significative pour la mère ou le fœtus pendant la grossesse, lorsqu'elle a été utilisée pour traiter une maladie inflammatoire de l'intestin (46), mais il n'existe aucune expérience publiée sur son utilisation dans le traitement du PTI pendant la grossesse.

Les immunoglobulines anti-RhD ne sont pas recommandées, comme agent de première intention, en raison de problèmes d'hémolyse aiguë et d'anémie, mais ont été utilisés avec succès (47).

L'azathioprine a été administrée en toute sécurité pendant la grossesse (38), mais les autres immunosuppresseurs, les médicaments cytostatiques ou les androgènes (Cyclophosphamide, Vincristine, Danazol), doivent être évités pendant la grossesse, notamment au cours du premier trimestre, en raison de la tératogénicité (45).

La splénectomie est rarement pratiquée pendant la grossesse, à partir du 2ème trimestre(48), dans des situations d'impasse thérapeutiques.

La transfusion plaquettaire est réservée à la prise en charge des hémorragies aiguës, car son bénéfice est transitoire(6).

Stratégie de prise en charge de l'accouchement des femmes atteintes de PTI

L'accouchement des femmes atteintes de PTI doit être planifié et pris en charge par une équipe pluridisciplinaire.

À l'approche du terme, la numération plaquettaire doit être surveillée de manière rapprochée, et un plan d'accouchement doit être élaboré en concertation avec l'ensemble des spécialistes impliqués. La planification d'un déclenchement du travail peut permettre d'optimiser la prise en charge et d'éviter la gestion d'urgences imprévues.

Choix de la voie d'accouchement et seuil plaquettaire recommandé

La crainte d'une hémorragie intracrânienne néonatale liée à une thrombopénie fœtale a longtemps conduit à privilégier la césarienne, afin de réduire les risques de traumatismes obstétricaux. Toutefois, les études ont démontré que l'incidence des hémorragies intracérébrales était similaire, quel que soit le mode d'accouchement (6) (28).

Ces observations ont conduit à réévaluer cette approche, le choix de la voie d'accouchement doit désormais être fondé sur des critères obstétricaux et non sur la seule considération d'une thrombopénie néonatale (5) (29) (49).

Lors d'un accouchement par voie basse, il est impératif d'éviter l'utilisation d'instruments traumatiques (forceps, ventouse), qui augmenteraient le risque d'hémorragies néonatales (5).

De manière générale, un seuil plaquettaire supérieur à 50 G/L, est considéré comme acceptable pour un accouchement par voie basse ou haute (30) (50), à condition qu'il n'y ait pas de facteur de risque hémorragique associé. Dans tous les cas, ces seuils doivent être adaptés à la situation clinique de la

patiente.

Anesthésie péridurale et gestion de l'analgésie

Pour la réalisation d'une anesthésie péridurale, un seuil plaquettaire de 75 à 80 G/L(5) (51) (52) est classiquement recommandé afin de limiter le risque de complications neurologiques, notamment la survenue d'un hématome épidural. Ce seuil repose sur des considérations de sécurité, compte tenu des conséquences potentiellement dramatiques, qu'un hématome épidural peut engendrer.

Gestion du post-partum immédiat

Après l'accouchement, une surveillance clinique et biologique étroite s'impose en raison du risque persistant d'hémorragie du post-partum, surtout dans les 24 à 48 heures(19), suivant la délivrance. Une évaluation néonatale est également essentielle, avec une numération plaquettaire chez le nouveau-né à J0 et J3-5, pour dépister une thrombopénie néonatale.

Allaitement et PTI

Les mères atteintes de PTI peuvent allaiter leur nourrisson, dans de rares cas, l'allaitement peut provoquer une thrombopénie néonatale persistante, qui disparaît à l'arrêt de l'allaitement (53). En cas de thrombopénie néonatale persistante, l'allaitement doit être interrompu. Le nadir de la numération plaquettaire néonatale est généralement atteint entre le 3ème et le 5ème jour de vie, avec une normalisation attendue dans les deux premiers mois (54). Si la thrombopénie néonatale persiste au-delà de 5 à 7 jours chez un nouveau-né allaité, un mécanisme de transfert d'anticorps antiplaquettaires de type IgA par le lait maternel doit être envisagé (55-56).

Hauschner et al, ont étudié ce phénomène après avoir observé la normalisation des plaquettes d'un nourrisson, dont la mère, atteinte de PTI, avait interrompu l'allaitement. En comparant le lait maternel de mères atteintes de PTI actif, de mères en rémission et de témoins sains, ils ont mis en évidence une augmentation des taux d'anticorps antiplaquettaires IgA dans le lait des patientes atteintes de PTI actif (55). Une élévation similaire des anticorps dirigés contre le complexe GPIIb/IIIa a également été démontrée sur des cellules en culture (37).

Ces observations suggèrent que le transfert d'anticorps antiplaquettaires IgA via l'allaitement pourrait contribuer à la persistance de la thrombopénie néonatale, bien que, seuls les anticorps IgG aient été formellement identifiés comme responsables de la thrombopénie fœtale.

Ainsi, si la numération plaquettaire néonatale reste basse au-delà d'une semaine chez un nourrisson allaité, il est recommandé de suspendre temporairement l'allaitement et de surveiller l'évolution des plaquettes. Si la thrombopénie persiste malgré l'arrêt de l'allaitement, d'autres causes devront être recherchées. En revanche, si une amélioration est observée, bien que progressive, il sera nécessaire de poursuivre la surveillance jusqu'à normalisation des plaquettes afin d'exclure une thrombopénie héréditaire.

Conclusion

La thrombopénie est une complication fréquente de la grossesse, avec des étiologies allant des formes les plus bénignes, comme la thrombopénie gestationnelle, aux causes plus graves et potentiellement mortelles.

Chez les patientes atteintes de PTI, la grossesse est généralement possible, mais elle requiert une

prise en charge multidisciplinaire rigoureuse, impliquant obstétriciens, hématologues, anesthésistes et pédiatres. Cette collaboration est essentielle pour évaluer le risque hémorragique maternel et néonatal, anticiper les complications et définir une stratégie de prise en charge adaptée.

Les recommandations actuelles préconisent un seuil plaquettaire >50 G/L pour l'accouchement par voie basse et $>75-80$ G/L pour la réalisation d'une anesthésie locorégionale. En cas de thrombopénie sévère, une corticothérapie ou l'administration d'IgIV peut être envisagée pour obtenir une élévation transitoire des plaquettes.

Le suivi pédiatrique postnatal doit être systématique, avec un contrôle de la numération plaquettaire du nouveau-né dans les premières heures de vie et à J3-J5.

Cette stratégie de surveillance personnalisée, intégrant l'anticipation des seuils critiques, la planification des gestes obstétricaux et anesthésiques, ainsi qu'un suivi néonatal étroit, permet d'optimiser la sécurité materno-fœtale. Elle contribue à améliorer le pronostic global tout en assurant un accompagnement rassurant des patientes, souvent inquiètes face à une pathologie méconnue et source d'incertitude.

Références bibliographiques

1. Loustau V. PTI et grossesse : des complications maternelles, obstétricales et néonatales aux recommandations de prise en charge du PTI pendant la grossesse. *Horizons Hémato*. 2012 ; 2(4) :209-10.
2. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies : a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol*. 2009 ; 114(6) :1326-31.
3. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, Perneger TV, de Moerloose P. Platelet count at term pregnancy : a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol*. 2000 ; 95(1) :29-33.
4. Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, et al. Platelet counts during pregnancy. *N Engl J Med*. 2018 ; 379(1) :32-43.
5. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 ; 115(2):168-86.
6. Fogerty AE, Kuter DJ. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2024 ; 143(9) :747-57.
7. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2003 ; 102(13) :4306-11.
8. Loustau V, Debouverie O, Canoui-Poitaine F, et al. Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia : a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women. *Br J Haematol*. 2014 ; 166(6) :929-35.
9. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. Le syndrome HELLP : problèmes cliniques et prise en charge. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009 ; 9:8.
10. ACOG Practice Bulletin. Diagnostic et prise en charge de la prééclampsie et de l'éclampsie. *Obstet Gynecol*. 2002 ; 99(1) :159-67.
11. Scully M, Yarranton H, Liesner R, et al. Registre régional TTP du Royaume-Uni : corrélation avec l'analyse ADAMTS13 et les caractéristiques cliniques. *Br J Haematol*. 2008 ; 142(5) :819-26.
12. Justiz Vaillant AA, Gupta N. ITP—Immune thrombocytopenic purpura. In : *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2024.

13. Audia S, Mahévas M, Samson M, Godeau B, Bonnotte B. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun Rev.* 2017 ; 16:620-32.
14. Fogerty AE. ITP in pregnancy : diagnostics and therapeutics in 2024. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2024 ; 2024(1) :685-91.
15. Sillers L, Van Slambrouck C, Lapping-Carr G. Neonatal thrombocytopenia : etiology and diagnosis. *Pediatr Ann.* 2015 ; 44:80-90.
16. Rafiyath S, Nagalla S. Immune thrombocytopenia and pregnancy : practice essentials, pathophysiology, epidemiology. *Medscape.* Published online 30 Nov 2023 [Accessed Apr 2024].
17. Park YH. Diagnosis and management of thrombocytopenia in pregnancy. *Blood Res.* 2022 ; 57:79-85.
18. Visweshwar N, Ayala I, Jaglal M, et al. Primary immune thrombocytopenia : a diagnosis of exclusion ? *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2022 ; 33:289-94.
19. Van Dijk WEM, Nijdam JS, Haitjema S, et al. Platelet count and indices as postpartum hemorrhage risk factors: a retrospective cohort study. *J Thromb Haemost.* 2021 ; 19(11) :2873-83.
20. Carroli G, Cuesta C, Abalos E, et al. Epidemiology of postpartum haemorrhage : a systematic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008 ; 22(6) :999-1012.
21. Gonzalez-Porras JR, Palomino D, Vaquero-Roncero LM, et al. Bleeding complications associated with pregnancy with primary immune thrombocytopenia : a meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022 ; 6(3) :e230.
22. Eslick R, McLintock C. Managing ITP and thrombocytopenia in pregnancy. *Platelets.* 2020 ; 31:300-6.
23. Guillet S, Loustau V, Boutin E, et al. Immune thrombocytopenia and pregnancy : an exposed/nonexposed cohort study. *Blood.* 2023 ; 141(1) :11-21.
24. Care A, Pavord S, Knight M, et al. Severe primary autoimmune thrombocytopenia in pregnancy : a national cohort study. *BJOG.* 2018 ; 125(5) :604-12.
25. Huang QS, Zhu XL, Qu QY, et al. Prediction of postpartum hemorrhage in pregnant women with immune thrombocytopenia : development and validation of the MONITOR model in a nationwide multicenter study. *Am J Hematol.* 2021 ; 96(5) :561-70.
26. Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T, et al. Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates. *Int J Hematol.* 2002 ; 75(4) :426-33.
27. Loustau V, Baili L, Khellaf M, et al. Influence of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia : a retrospective study of 80 pregnancies in 52 patients. *Br J Haematol.* 2013 ; 163(2) :241-8.
28. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 1993 ; 329(20) :1463-6.
29. Neunert C, Lim W, Crowther MA, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011 ; 117(16) :4190-207.
30. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019 ; 3(22) :3780-817.
31. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for

- immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019 ; 3(23) :3829-66.
32. Beitins IZ, Bayard F, Ances IG, Kowarski O, Migeon CJ. Le passage transplacentaire de la prednisone et de la prednisolone au cours de la grossesse proche du terme. *J Pediatr.* 1972 ; 81(5) :936-45.
 33. Van Der Heijden JEM, Van Hove H, Van Elst NM, et al. Optimization of the betamethasone and dexamethasone dosing regimen during pregnancy : a combined placenta perfusion and PBPK modeling approach. *Am J Obstet Gynecol.* 2024 May 17.
 34. Chawanpaiboon S, Chukaew R, Pooliam J. A comparison of two doses of antenatal dexamethasone for the prevention of respiratory distress syndrome : an open-label, non-inferiority pragmatic randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2024 ; 230(2):e260.1-260.
 35. Wei Y, Ji XB, Wang YW, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia : a prospective multicenter randomized trial. *Blood.* 2016 ; 127(3) :296-302.
 36. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids : prospective cohort and meta-analysis. *Teratology.* 2000 ; 62(6):385-92.
 37. Beltrami-Moreira M, Sharma A, Bussel JB. Immune thrombocytopenia and pregnancy : challenges and opportunities in diagnosis and management. *Expert Rev Hematol.* 2024 ; 17(5) :595-607.
 38. Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Farthing MJ, Clark ML. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1990 ; 99(2) :443-6.
 39. Klink DT, Van Elburg RM, Schreurs MWJ, et al. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. *Clin Dev Immunol.* 2008 ; 2008:1-6.
 40. Liu Y, Wang R, Han P, et al. Effect of recombinant human thrombopoietin on immune thrombocytopenia in pregnancy in a murine model. *Int Immunopharmacol.* 2019; 67:287-93.
 41. Kong Z, Qin P, Xiao S, et al. A novel recombinant human thrombopoietin therapy for immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood.* 2017 ; 130(9) :1097-103.
 42. Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2004 ; 125(2) :232-9.
 43. Russell MD, Dey M, Flint J, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding : immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford).* 2023 ; 62(4) :e48-88.
 44. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists : ten years later. *Haematologica.* 2019 ; 104(6):1112-23.
 45. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood.* 2013 ; 121(1) :38-47.
 46. Reddy DM, Murphy SJ, Kane SV, Present DH, Kornbluth A. Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy : in-hospital management and birth outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2008 ; 103(5) :1203-9.
 47. Michel M, Novoa MV, Bussel JB. Intravenous anti-D as a treatment for immune thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Br J Haematol.* 2003 ; 123(1) :142-6.
 48. Griffiths J, Sia W, Shapiro AM, Tataryn I, Turner AR. Laparoscopic splenectomy for the treatment of refractory immune thrombocytopenia in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2005 ; 27(8) :771-4.

49. Veneri D, Franchini M, Raffaelli R, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy : analysis of 43 consecutive cases followed at a single Italian institution. *Ann Hematol.* 2006 ; 85(8) :552-4.
50. Xu X, Zhang Y, Yu X, et al. Preoperative moderate thrombocytopenia is not associated with increased blood loss for low-risk cesarean section : a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019 ; 19(1) :269.
51. Douglas MJ. The use of neuraxial anesthesia in parturients with thrombocytopenia : what is an adequate platelet count ? In : Halpern SH, Douglas MJ, editors. *Evidence-Based Obstetric Anesthesia.* Malden (MA) : Black well ; 2005.
52. Van Veen JJ, Nokes TJ, Makris M. The risk of spinal haematoma following neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals. *Br J Haematol.* 2010 ; 148(1) :15-25.
53. Payne SD, Resnik R, Moore TR, et al. Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 ; 177:149-55.
54. Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017(1):144-51.
55. Meschengieser S, Lazzari MA. Breast-feeding in thrombocytopenic neonates secondary to maternal autoimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol.* 1986 ; 154(5):1166-7.
56. Kelemen E, Szalay F, Péterfy M. Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in pregnancy and the newborn. *Br J Obstet Gynaecol.* 1978 ; 85(3) :239-45.

Case Report: A propos d'un diagnostic différentiel d'une diathèse hémorragique (traumatique! (cause locale) ou anomalies de l'hémostase). Il s'agit de l'Hématidrose

H. Hamouda¹, I. Bouras¹, FZ. Touil¹

Service d'hématologie CHU de Sétif1.

Résumé

L'hématidrose, appelée aussi "sueurs de sang", est une maladie rare se traduisant par une hypersudation sanguinolente, qui est la conséquence d'un dysfonctionnement des glandes sudoripares, touchant essentiellement les enfants de 9- 15 ans, liée essentiellement à des causes psychogènes (stress, anxiété).

Nous rapportons le cas d'une fillette de 10 ans qui a présenté des sueurs souillées de sang intéressant la sphère ORL, le tube digestif et/ou l'appareil respiratoire. Le traitement standard proposé a été un bêta bloquant associé à des séances de psychothérapie.

Mots clés : Hématidrose, glandes sudoripares, stress, enfant, bêtabloquant

Abstract

Hematidrosis, also known as « bloody sweats » is a rare disease characterized by excessive sweating and bloody sweating. This is the result of sweat gland dysfunction, it primarily affects children the ages of 9 and 15. This disease is linked to psychogenic causes (stress and anxiety).

We report the case of a 10 year old girl who presented with bloody sweat involving the ENT-rhinolaryngeal, digestive and /or respiratory systems. The standard treatment proposed was a beta-blocker combined with psychotherapy sessions.

Keywords : Hematidrosis, sweat glands, stress, child, beta-blocker

Introduction

L'hématidrose est un trouble de la sécrétion sudorale caractérisé par la présence de globules rouges, de leucocytes et de plaquettes dans la sueur. C'est une maladie sporadique, peu connue, elle est la conséquence d'un dysfonctionnement des glandes sudoripares, se traduisant par des sueurs mélangées à du sang survenant spontanément au niveau cutané ou en provenance des muqueuses sans aucune trace ou signes de traumatisme.

Historiquement liée à des stigmates en rapport avec une souffrance psychologique et certaines croyances religieuses. Le premier cas d'hématidrose décrit remonte au III^{ème} siècle avant Jésus – Christ. Les deux premiers cas traités par Aristote décrivaient déjà la notion de sueur mêlée à du sang [1]. Durant cette période et bien plus tard, l'existence même de cette entité " hématidrose" a

failli être remise en cause car elle était liée beaucoup plus à des croyances pieuses qu'à une véritable manifestation clinique psychogène[2 , 3].

Actuellement, le diagnostic de l'hématidrose n'est retenu qu'après avoir éliminé les autres causes organiques (traumatisme, anomalies de l'hémostase), elle reste un diagnostic d'exclusion [4].

Description du cas clinique

Il s'agit d'une fille, B.M, âgée de 10ans, originaire et demeurant dans la ville de Sétif (Algérie), scolarisée, sans antécédents pathologiques notables, issue d'un mariage non consanguin, la 3^{ème} d'une fratrie de 3 tous bien portants. Elle a été vue en consultation de ville puis pédiatrique spécialisée en Février 2023 pour des saignements épisodiques évoluant depuis quelques jours avec une présentation ORL sous forme d'otorragies, d'épistaxis bilatérale et de rectorragies répétées d'apparition spontanée durant la journée mais surtout la nuit sans la notion de prise médicamenteuse ni de traumatisme ni de symptômes associés. L'aspect hémorragique est inhabituel car il ne s'agit pas d'un aspect de sang franc mais d'un aspect de sang dilué (mêlé à de la sueur) (cfci-dessous la figure iconographique).

L'exploration spécialisée ORL n'a pas révélé d'anomalies ou de lésions expliquant l'origine du saignement. Par crainte d'un trouble de l'hémostase, elle est adressée en hématologie pour une exploration de l'hémostase qui est revenue normale = NFS sans anomalie : Taux de plaquettes à 204 G/L, Volume moyen des plaquettes (VMP) : 8,7 fl, taux d'Hémoglobine(Hb) : 12,6 g/dl, un volume globulaire moyen (VGM) : 88fl, taux de globules blancs (GB) et l'équilibre leucocytaire est respecté. L'analyse cytologique des plaquettes n'a révélé aucune anomalie qualitative, le bilan d'hémostase complet : Temps de Quick (TQ) normal à 13secondes, ratio à 1,04, le temps céphaline activé (TCA) à 32 secondes avec un ratio : 1,03, un taux de fibrinogène à 4,53 g/l. L'étude de la fonction plaquettaire à l'ADP, collagène, adrénaline et à la Ristocétine était normale, de même l'analyse plaquettaire par cytométrie en flux avec utilisation des marqueurs CD41, CD61 et CD42b qui ne révèle pas de déficit.

Devant ce contexte clinique de sueurs mélangées au sang et les tests de laboratoires normaux, le diagnostic d'hématidrose est retenu.

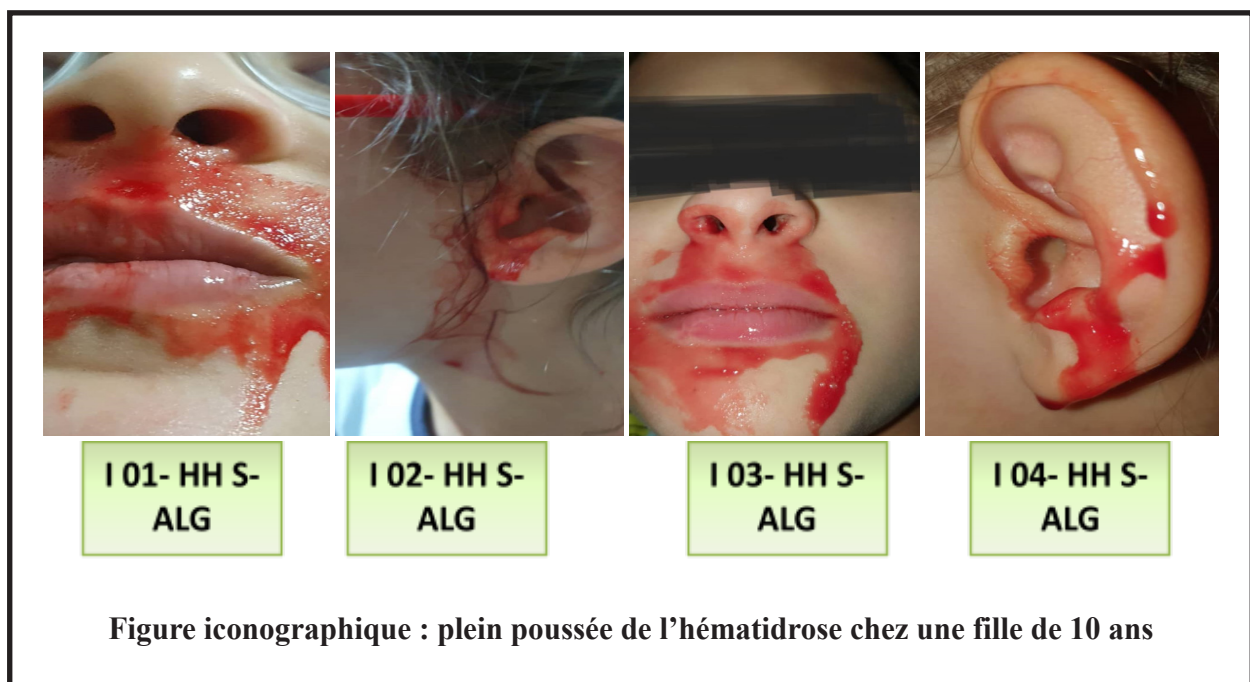


Figure iconographique : plein poussée de l'hématidrose chez une fille de 10 ans

Cette manifestation s'est non seulement répercutée sur le rendement scolaire de la fille, mais aussi sur la qualité de vie de la famille, ce qui a nécessité des séances de psychothérapie, en particulier chez la patiente.

Après une concertation avec le pédiatre et le spécialiste en ORL, elle a été mise sous bêta bloquant (propranolol), un médicament capable d'inhiber le système nerveux sympathique. Cette prescription s'est basée sur les données de la littérature ayant obtenu des réponses partielles. Sous bêta bloquant, nous avons constaté, chez la patiente, une réduction du nombre de saignements, mais sans les faire disparaître complètement.

Discussion

L'hématidrose est une pathologie très rare mais bénigne qui se manifeste par la sécrétion de sang ou d'un liquide rougeâtre par les glandes sudoripares. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour tenter de comprendre l'origine de cet étrange phénomène qui ne présente aucun danger. L'une de ces hypothèses est liée au système nerveux sympathique qui peut être activé par un effet de stress intense, celui-ci pourrait entraîner une constriction des vaisseaux sanguins au niveau de la peau. Lorsque le stress se dissipe, certains vaisseaux, en reprenant leur forme initiale, pourraient se rompre. De cette manière, le sang se déverserait alors dans les glandes sudoripares voisines, où il se mêlerait à la sueur. Mais il n'existe pas de preuve démontrant le degré et la puissance de cette hypothèse.

Selon les données de la littérature, durant cette dernière décennie de 2013 à 2024, plusieurs cas similaires ont été publiés dont les plus grandes séries sont celles du continent asiatique en particulier l'Inde et la Chine avec respectivement 40 cas et 11 cas. [5, 6]. Ainsi que d'autres cas sporadiques cités comme le Maroc, l'Italie et d'autres pays [7, 8, 9, 12, 13].

Les patients atteints d'hématidrose sont majoritairement des filles, d'un âge moyen de 13 ans. La révélation et le délai écoulé du début du saignement jusqu'à la première consultation allant de quelques jours à plusieurs années, Le stress, l'anxiété et la peur sont les facteurs déclenchant les plus cités dans les différentes revues.

Outre les saignements cutanés, des saignements muqueux ORL, gastriques et gynécologiques peuvent être associés avec un temps et une fréquence variable d'un patient à un autre, allant de quelques minutes à quelques heures et d'un seul épisode à plusieurs fois par semaine [10]. En plus des saignements, les patients peuvent se plaindre de céphalées et /ou de douleurs abdominales comme prodromes qui peuvent précéder de peu de temps les saignements.

Les épisodes hémorragiques sont majoritairement observés par les parents de patients et/ou les professionnels de santé soit directement ou indirectement à travers un partage des images prises par les Smartphones. Les tests de laboratoires et radiologiques sont souvent réalisés et sans particularités dans la quasi majorité des cas.

Les traitements les plus couramment utilisés sont les anxiolytiques et les bêta- bloquants [11, 13, 14] parfois associés à des séances de psychothérapie.

Conclusion

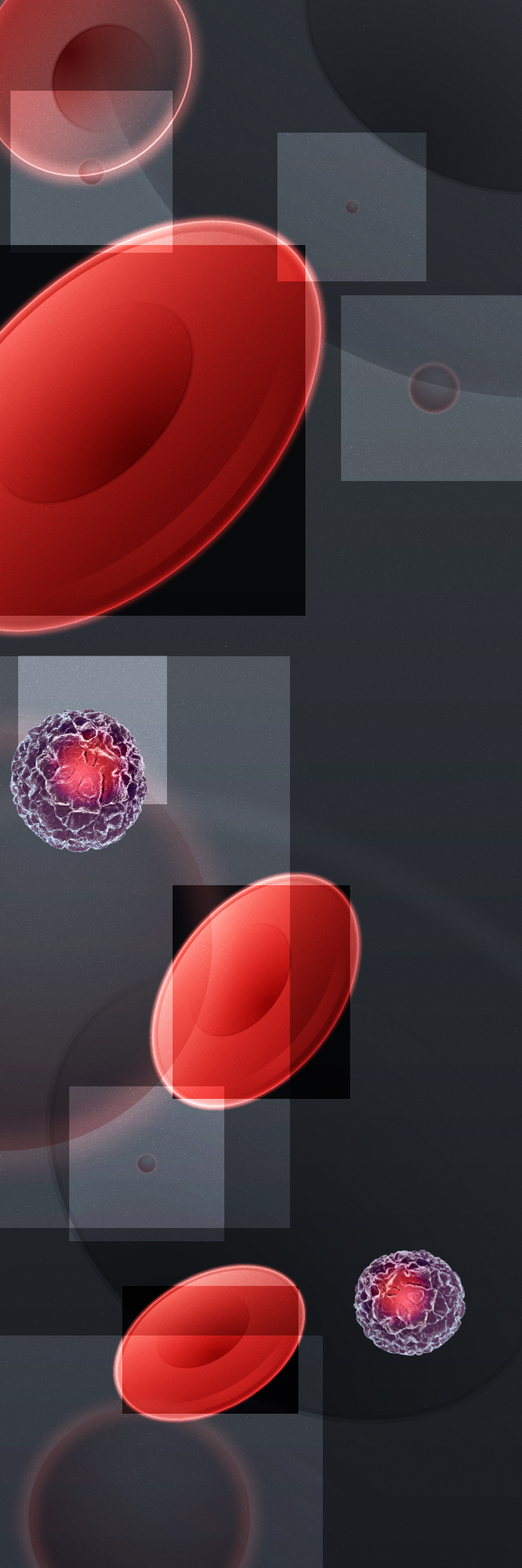
L'hématidrose quel que soit sa présentation clinique et topographique doit inciter des examens médicaux complémentaires avant de la retenir. Malgré sa bénignité elle peut entraîner une importante répercussion sur la qualité de vie des patients souvent des enfants, incitant une prise en charge à la fois médicale et psychologique.

Bibliographie

1. Stolberg M. Sweat: learned concepts and popular perceptions, 1500-1800. In: Horstmanshoff M, King H, Zittel C, editors. Blood, sweat and tears: The changing concepts of physiology from antiquity into early modern Europe. Leiden/Boston: Brill; 2012; 503-522.
2. Bonamonte D, Vestita M, Filoni A, Giudice G, Angelini G. Religious stigmata as malingering artifact: Report of a case and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5354.
3. Favaloro EJ, Lippi G. Commentary: Controversies in Thrombosis and Hemostasis Part 1-Hematidrosis: "Blood, Sweat and Fears" or A "Pigment of Fertile Imaginations. *Semin Thromb Hemost* 2018; 44: 296-297 [PMID: 29220852 DOI: 10.1055/s-0037-1608906].
4. Kluger N. Hematidrosis (bloody sweat): a review of the recent literature (1996-2016). *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat* 2018; 27: 85-90 [PMID: 29945265].
5. Jagannathan VV, Rajasekar M, Mathivanan S, Mehta MP. Spontaneous ear nose throat bleed: hematohidrosis an unknown entity series of eight cases. *Int J of Otolaryngology and Head & Neck Surgery* 2016; 2: 164-167.
6. Wang Z, Yin J, Yu Z, Han Y, Cao L, Kong D, Gu C, Bai X, Zhang X. Hematidrosis: Pathophysiology and Therapeutic Strategy. *Research Square* 2021, Preprint, Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-256984/v1>.
7. Rharrabti. S, Khattala. Kh, Belabsen. M, Aalouane. R. Une hématisation et une hémolacrie associées à un trouble de conversion. A propos d'un cas pédiatrique au Maroc. *La presse Médicale*. 2016 ; V45, issues 7-8 ; 712- 14.
8. Roberto Maglie, Marzia Caproni. A case of blood sweating : Hematohidrosis syndrome. *CMAJ*. 2017. 188 (42) E1314.
9. M. Cuvelier, C. Duretz, H. Maillard, M. Gillard, P. Modiano. Hématidrose : des larmes sanglantes. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2019. V146, Issue 12 p:A291
10. Gilbert Sterling Octavius, Fellisa Meliani, Rivaldo Steven Heriyanto, Theo Audi Yanto. Systematic review of hematidrosis : Time for clinicians to recognize this entity. *World J Dermatol* 2023 February 6; 11(2): 7-29.
11. Wang Z, Yu Z, Cao L et al. A case of hematidrosis successfully treated with propranolol. *Am J Clin Dermatol*. 2010. 1 ; 11 (6) : 440-3.
12. AC daSilva Carvalho, JM Pinto, GC Nogueira, LM Costa Ameid, MB Nunes. Hematidrosis : a case report and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2008; 47(10) :1058-9.
13. Zhang FK, Zheng YL, Liu J H et al. Clinical and laboratory study of a case of hematidrosis. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2004; 25 (3) :147-50
14. Shafique DA, Hicklan AW, Thome A et al. Pediatric hematidrosis : A case report and review of the literature and pathogenesis. *Pediatr Dermatol*. 2021 ; 38(5) : 994-1003.



SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE D'HÉMATOLOGIE ET THÉRAPIE CELLULAIRE



ISSN 2170-0729

www.sahtc.org