

Mots clés : Leucémie myéloïde chronique, LMC, Résistance, Score pronostique

INTRODUCTION

L'imatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), est reconnu comme un traitement révolutionnaire pour la leucémie myéloïde chronique (LMC). Cependant, malgré son efficacité, un nombre non négligeable de patients présente une résistance ou un échappement.

Les mécanismes sous-jacents à cette résistance demeurent partiellement élucidés, soulignant ainsi la nécessité d'une exploration approfondie des facteurs pronostiques.

Parmi ces facteurs, les taux de basophiles (PNB) et d'éosinophiles (PNE) se distinguent par leur inclusion dans plusieurs scores pronostiques tels que SOKAL (1984), HASFORD (1998) et EUTOS (2011) (1,2). Toutefois, il est crucial de noter que les deux premiers scores ont été élaborés avant l'avènement des ITK, ce qui soulève des questions quant à leur pertinence actuelle. Le score EUTOS est le seul score conçu à l'ère de l'imatinib et intègre le pourcentage de PNB et la taille de la rate (2).

Néanmoins, bien que ces scores incluent tous les taux de PNB et PNE, les données évaluant indépendamment l'impact spécifique de chacun restent limitées (3).

Cette étude vise à analyser de façon indépendante l'impact des taux de PNB et PNE sur la résistance à l'imatinib et d'évaluer si ces deux paramètres peuvent servir d'indicateurs biologiques précoces à la résistance au traitement.

PATIENTS ET MÉTHODES

Nous avons conduit une étude rétrospective analytique au service d'hématologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Tanger, couvrant la période de janvier 2019 à janvier 2025 avec un suivi médian de 49 mois (13-73 mois).

Critères d'inclusion : Patients atteints de LMC en phase chronique selon les critères diagnostiques de l'OMS 2022, traités par imatinib.

Critères d'exclusion : Patients dont les taux initiaux de PNB et PNE n'étaient pas renseignés dans le dossier médical avant le début du traitement, ainsi que les patients perdus de vue.

L'évaluation de la réponse à l'imatinib était selon les critères ELN 2020.

L'impact indépendant de la basophilie et de l'éosinophilie sur la réponse thérapeutique a été analysé séparément par tests univariés à l'aide du logiciel SPSS version 27, complétés par des courbes ROC pour évaluer leur pouvoir discriminant. Le seuil de significativité était fixé à 0,05.

Résultats

Sur 79 patients diagnostiqués d'une LMC et traités par imatinib, 45 patients ont été inclus (58% femmes [n=26], 42% hommes [n=19]), l'âge médian était de 48 ans. Le taux de réponse à l'imatinib en première ligne était de 34,1 % (n=15), contre 65,9 % d'échecs (n=30).

Les taux de PNB et PNE se distribuaient de façon identique entre les répondants et les résistants à l'imatinib.

En effet, pour la variable PNB, l'aire sous la courbe ROC était de 0,536 et n'est pas statistiquement différente de 0,5 (p = 0,717) (Figure 1).

Les PNE ne présentaient également aucune capacité discriminante, l'aire sous la courbe ROC est inférieure à 0,5 (AUC = 0,429), indiquant une performance faible, et non statistiquement significative (p = 0,468).

L'analyse statistique démontre ainsi l'absence d'association statistiquement significative entre les taux de PNB et PNE et la résistance à l'imatinib.

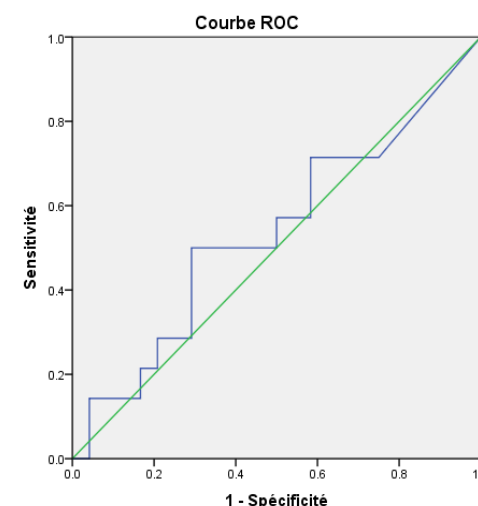


Figure 1 : Courbe ROC : Taux de basophiles (PNB) et résistance à l'imatinib (n = 45 patients) :
Courbe BLEUE : Taux de PNB ; AUC = 0,536 (p = 0,717)
Ligne VERTE : Référence (AUC = 0,5 = hasard)

DISCUSSION

À l'ère de l'imatinib, notre étude démontre que les taux de PNB et PNE ne prédisent pas la résistance au traitement. L'aire sous la courbe ROC pour les PNB et PNE n'était pas différente de 0,5, confirmant l'absence de leur pouvoir discriminant.

Ces résultats contrastent avec l'inclusion traditionnelle de ces paramètres dans les scores pronostiques Sokal (1984) et Hasford (1998), et EUTOS (2011).

Nos résultats rejoignent Wijaya et al, une cohorte indonésienne (n=40), qui n'ont pas validé les scores Sokal/Hasford/EUTOS pour prédire la réponse à l'imatinib, et appellent à une étude multicentrique (2).

Les mécanismes contemporains de résistance impliquent principalement les mutations BCR-ABL1 domaine kinase (50-60%), les mécanismes indépendants BCR-ABL1 (40%) comme les mutations somatiques additionnelles ASXL1, TET2, DNMT3A ... (1).

Nos données plaident pour une réévaluation critique des biomarqueurs pronostiques classiques (PNB/PNE) et l'élaboration de nouveaux scores pronostiques adaptés aux avancées thérapeutiques à l'ère des ITK.

Les forces de notre travail résident dans le suivi long et la représentativité de notre cohorte Nord-marocaine, malgré les limites inhérentes à une étude monocentrique rétrospective.

CONCLUSION

À l'ère de l'imatinib, l'implication pronostique des taux de PNB et PNE mérite une réévaluation. Notre analyse démontre que la réponse thérapeutique s'avère indépendante de ces taux, remettant en cause leur intégration dans les scores pronostiques actuels de la LMC et plaçant pour l'identification de nouveaux biomarqueurs.

Une meilleure compréhension des éléments biologiques associés à la réponse thérapeutique pourrait permettre une approche thérapeutique plus personnalisée, facilitant le choix de l'ITK adapté en première ligne.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Iezza M, Cortesi S, Ottaviani E, Mancini M, Venturi C, Monaldi C, et al. Prognosis in Chronic Myeloid Leukemia: Baseline Factors, Dynamic Risk Assessment and Novel Insights. Cells. 23 juin 2023;12(13):1703. doi:10.3390/cells12131703
2. Wijaya I, Damara FA, Roesli RMA, Marsaman LR, Bashari MH. Prognostic Implications of Sokal, Hasford, and EUTOS scores on Complete Hematologic and Early Molecular Responses in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia Patients: A Prospective Cohort Study. Syst Rev Pharm. 2021;12(1).
3. Valent P, Horny H, Arock M. The underestimated role of basophils in Ph+ chronic myeloid leukaemia. Eur J Clin Invest. oct 2018;48(10):e13000. doi:10.1111/eci.13000