

**UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH**  
**FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUES – FES**  
**DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA VIE**



**PROJET DE FIN D'ETUDES**

**Licence en Sciences & Techniques :**  
**Biologie & Santé**

**Les Syndromes Myéloprolifératifs**  
**Etude de la leucémie myéloïde chronique**

**Présenté par : EL HABIB Fatine**

**Encadré par :**

FSTF : **Dr. K. EL ABIDA**  
Etablissement d'accueil : **Dr. M. AMRANI HASSANI**

**Soutenu le : 14 Juin 2011**

Devant le jury composé de :

- **Dr K. EL ABIDA** : Président
- **Dr S. GUISSI** : Examineur
- **Dr M.AMRANI HASSANI** : Examineur

**Année Universitaire : 2010-2011**

# DEDICACE

Je dédie ce travail :

A ma mère, pour la tendresse et le grand amour dont vous m'entourez, pour votre soutien et prières, vous m'avez toujours épargné de toutes sortes de contraintes à même adsorber mon stress.

Jamais je ne trouverais de mots pour exprimer ma profonde affection et mon grand amour.

A mon père, à qui je fais le témoignage de mon profond amour, ma gratitude pour les sacrifices qu'il m'a fait afin que je puisse achever mes études dans les meilleurs conditions, et qui m'a tellement supporté et soutenue tout au long de mon parcours d'étude.

A mon frère, mes cousins et cousines, vous avez été toujours avec moi, par votre cœur et votre esprit, vous avez effectivement contribué à ma réussite.

A toute ma famille et spécialement mes grands parents qui était toujours tendre.

A mes meilleurs ami(e)s les plus proches de mon cœur et mes collègues du LST Biologie et Santé avec lesquels j'ai passé des moments agréables.

A tous ceux que j'aime et qui m'aiment.

# REMERCIEMENT

Au terme de ce projet de fin d'étude, je tiens à exprimer mes sincères remerciements :

A Dr Amrani Hassani Professeur Agrégé d'Hématologie de CHU HASSAN II - Fès, d'avoir accepté ma présence au sein du laboratoire.

Mes remerciements vont également à tout le personnel du laboratoire d'Hématologie de CHU HASSAN II -Fès.

A Madame El Abida, veuillez bien recevoir l'expression de ma reconnaissance pour la qualité scientifique de vos recommandations aussi bien que pour votre directive précieuse qui m'a accompagné durant tout mon stage.

Aux membres de jury : Dr. El Abida, Dr. Guissi, Dr. Amrani, pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de juger ce projet de fin d'études.

J'associe à ces remerciements Mr. Le doyen de la FST Fès ainsi que l'ensemble du corps professoral du LST Biologie et Santé pour le rôle important qu'ils ont joué pour notre formation et les connaissances acquises tout au long de la durée de nos études.

Enfin, je n'oublierai pas d'exprimer ma reconnaissance pour tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

## Table des matières

<b>Abréviations.....</b>	<b>4</b>
<b>Présentation de l'hôpital.....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>7</b>
<b>REVUE DE LITTERATURE .....</b>	<b>10</b>
1. Définition des hémopathies malignes.....	11
2. Définition d'us syndrome myéloprolifératif.....	10
3. Classification des principaux SMP .....	11
<b>3.1 La leucémie myéloïde chronique LMC.....</b>	<b>15</b>
3.1.1 Définition.....	15
3.1.2 Epidémiologie.....	15
3.1.3 Signes cliniques.....	16
3.1.4 Physiopathologie.....	17
3.1.5 Diagnostic.....	18
3.1.6 Evolution.....	24
3.1.7 Traitement.....	25
<b>METHODOLOGIE DE RECHERCHE .....</b>	<b>29</b>
1. Matériel utilisés.....	30
2. Méthodes .....	31
<b>Résultats et discussion.....</b>	<b>36</b>

1. Présentation et analyse des résultats.....	37
2. Discussion.....	46
<b>Conclusion</b> .....	48
Bibliographie et webographie	

# abreviations

ABL: Abelson  
 BCR: Breakpoint Cluster Region  
 BOM: Biopsie Ostéomédullaire  
 CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine  
 GB: Globules Blancs  
 GR: Globules Rouges  
 Hb: Hémoglobine  
 JAK: Janus Kinase  
 LMC: Leucémie Myéloïde Chronique  
 MGG: May Grunwald-Giemsa  
 MO: Moelle Osseuse  
 MP : Myélofibrose Primitive  
 NFS : Numération Formule Sanguine  
 Ph: Philadelphia chromosome  
 PNB: polynucléaire basophile  
 PNE : polynucléaire éosinophile  
 PNN : polynucléaire neutrophile  
 PV : Polyglobulie de Vaquez  
 SMP : Syndrome Myéloprolifératif  
 T (9 ; 22) : translocation (9 ; 22)  
 TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine  
 TE : Thrombocytémie essentielle  
 VGM : Volume Globulaire Moyen



## Présentation de l'hôpital :

Date de création : 30 Août 2001

Date de mise en service : 05 Août 2002

Statut : Etablissement public doté de personnalité morale et d'autonomie financière

Lieu d'implantation : la Wilaya de Fès

Les missions :

- Dispenser des soins médicaux
- Conduire des travaux de recherche médicale dans le strict respect de l'intégrité physique et morale et de la dignité des malades.
- Participer à l'enseignement clinique et universitaire et postuniversitaire médical et pharmaceutique ainsi qu'à la formation du personnel paramédical.

Organisation : le centre hospitalier Hassan II de Fès est constitué d'une direction et des formations hospitalières.

Composition :

- Hôpital des spécialités
- Hôpital Mère et Enfant
- Hôpital d'Oncologie et de Médecine Nucléaire

- Hôpital OMAR DRISSI
- Hôpital IBN AL HASSAN

Adresse : Centre Hospitalier Universitaire Hassan II, B.P 1835, Atlas.Fès-MAROC.

# Introduction

Les syndromes myéloprolifératifs (ou SMP) sont des hémopathies malignes caractérisées par la prolifération clonale des cellules myéloïdes. La leucémie myéloïde chronique (LMC), la polyglobulie de Vaquez (PV), la thrombocytémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MP) constituent les principales pathologies du groupe SMP. La LMC a bénéficié très tôt d'un marqueur

biologique : le chromosome de Philadelphie issu de la translocation t (9 ; 22) (q34 ; 11).

Ce remaniement chromosomique est à l'origine d'un gène chimérique codant pour la protéine tyrosine kinase BCR-ABL dont la fonction enzymatique est constitutivement activée. Cette protéine est directement à l'origine de la maladie en perturbant de nombreuses voies de signalisation cellulaire.

La LMC bénéficie de techniques performantes pour le diagnostic, le suivi moléculaire et de thérapeutiques innovantes extrêmement efficaces (inhibiteurs de tyrosine kinase). Récemment, la découverte de la mutation JAK2 V617F a permis aux trois autres SMP classiques (PV, TE et MP) de bénéficier à leur tour d'un marqueur moléculaire, même si cette mutation n'est pas retrouvée chez tous les patients présentant ces pathologies.

Le terme de SMP sous entend trois notions :

- Ils sont développés à partir du tissu myéloïde.
- Ils correspondent à une prolifération maligne représentée par une hyperplasie non contrôlée des cellules hématopoïétiques.
- Ils sont « chroniques » il existe une différenciation terminale des éléments myéloïdes.

Le concept de SMP a été initialement fondé sur l'existence de points communs cliniques et évolutifs :

- Leur ressemblance dans la présentation clinique, avec une splénomégalie habituelle.
- L'hyperplasie des trois lignées myéloïdes (granuleuse, érythroblastique, mégacaryocytaire), même si elle prédomine sur l'une d'entre elles.
- L'existence de formes de transition entre ces affections.
- Une évolution terminale en leucémie aigue avec une fréquence variable selon l'affection en cause.

En fait les critères morphologiques et cytogénétiques définissent la LMC comme une affection maligne alors que les PV, TE, et MFI forment des affections chroniques des trois lignées hématologiques.

### Objectifs :

Le but de ce travail est de préciser les éléments du diagnostic clinique et biologique de la LMC et de rechercher les facteurs pronostics à partir de cette étude rétrospective.

C'est une étude descriptive qui nous permet d'explorer le pourcentage des patients atteignant la LMC et la démarche diagnostique de cette pathologie.

REVUE DE LITTÉRATURE  
REVUE DE LITTÉRATURE

## 1. Définition des hémopathies malignes :

Appelées aussi hémosarcomes, les hémopathies malignes entrent dans le cadre des sarcomes ou cancers du tissu conjonctif. Ces hémosarcomes regroupent l'ensemble des proliférations malignes des cellules sanguines ou de leurs précurseurs.

A partir du type de lignée concernée, on distingue :

- Les hémopathies **lymphoïdes** où la prolifération porte sur les cellules lymphoïdes et plasmocytaires.
- Les hémopathies **myéloïdes** où la prolifération porte sur les cellules d'origine médullaire.

A partir de la persistance ou non d'une maturation, on distingue :

- Les leucémies aiguës dans lesquelles la prolifération maligne s'accompagne d'un blocage de la maturation.
- Les syndromes prolifératifs dans lesquels la prolifération maligne coexiste avec une persistance de la maturation.

## 2. Définition D'un Syndrome Myéloprolifératif :

Un syndrome myéloprolifératif est un syndrome au cours duquel il y a prolifération anarchique d'au moins une lignée myéloïde avec maturation et passage des cellules dans le sang.

Les SMP sont des hémopathies malignes clonales d'une cellule souche hématopoïétique, se traduisant par une prolifération **exagérée, chronique et irréversible** d'une ou plusieurs lignées myéloïdes (érythroïde, granulocytaire, mégacaryocytaire) avec différenciation (maturation).

Ils se caractérisent par une prolifération (multiplication dans la moelle osseuse) de cellules qui possèdent la même morphologie et la même fonction (normale), ce qui les oppose aux cellules de la leucémie aiguë myéloïde, maladie qui se caractérise par une prolifération de cellules myéloïdes, qui elles sont immatures et ne possèdent aucune fonction particulière.

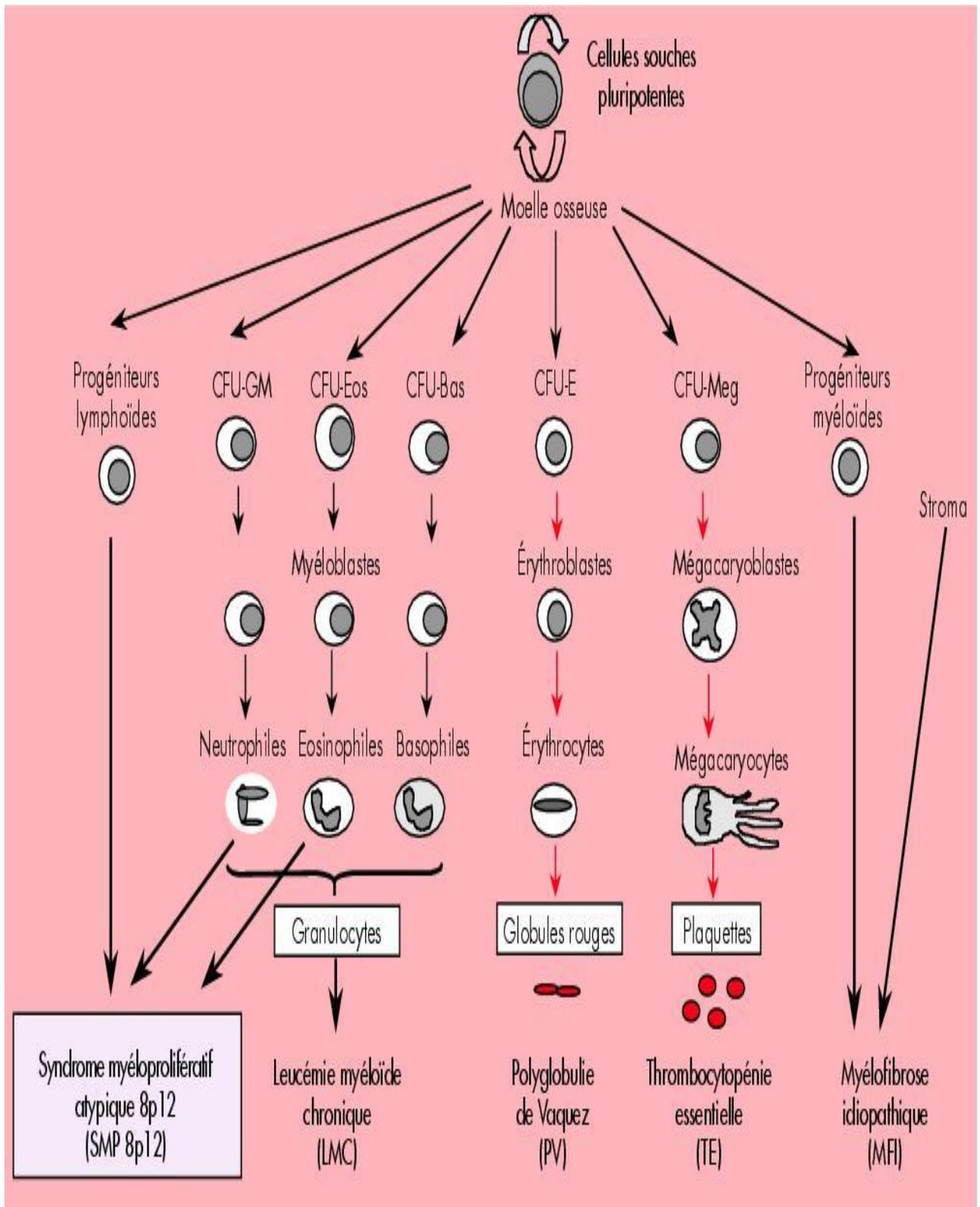
L'origine des SMP sont des manifestations d'une anomalie clonale de la cellule souche hématopoïétique multipotente. Cette anomalie dans les SMP, confère un avantage prolifératif avec émergence d'un clone pathologique. Il se produirait dans un deuxième temps une lésion spécifique à chaque type de SMP, entraînant l'émergence de cellules pro génitrices anormales.

**NB :** les SMP peuvent se transformer et évoluer au bout de quelques années vers une leucémie aiguë (arrêt de la différenciation cellulaire et sans maturation), la fréquence de cette transformation est variable selon le type de syndrome.

## 3. Classification Des Principaux SMP :

Les SMP peuvent être divisés en SMP classiques et en SMP atypiques. Selon la ou les lignées qui prolifèrent, les SMP classiques comprennent quatre entités cliniques distinctes, déjà décrites par DAMESHEK en 1951 :

- La leucémie myéloïde chronique (LMC) : augmentation de la lignée granuleuse.
- La polyglobulie essentielle, aussi appelée maladie de Vaquez (PV) : augmentation de la masse des globules rouges.
- La thrombocytémie essentielle (TE) : augmentation de plaquettes sanguines.
- La myélofibrose primitive (MFP) : fibrose médullaire et hématopoïèse extra médullaire.



**Figure 1: Classification des différents syndromes myéloprolifératifs**

(Hématologie, numéro 1-43-56, janvier-février 2003)

### 3.1 La leucémie myéloïde chronique (LMC) :

Les leucémies sont des maladies de moelle osseuse, assimilables à des cancers et qui se caractérisent par une prolifération anormale des cellules dites « de défense » ou « globules blancs ». Ces globules blancs prennent naissance dans la moelle osseuse qui produit normalement des polynucléaires, des lymphocytes, des monocytes, des éosinophiles... qui sont des variétés de globules blancs. La moelle osseuse produit également des globules rouges ou réticulocytes, et des plaquettes ou thrombocytes. Avant d'être matures, les GB passent par des états intermédiaires et portent le nom de « blastes » qui normalement n'existent pas dans la circulation sanguine, sauf circonstances particulières : grosse infection, état de choc ou hémorragie, leucémie.

#### 3.1.1 Définition :

La leucémie myéloblastique chronique ou LMC est un SMP au cours duquel, une anomalie acquise d'une cellule souche pluripotente, entraîne une prolifération anarchique, monoclonale, concernant essentiellement la lignée granuleuse. Elle se caractérise par une production excessive et persistance au sein de la moelle osseuse des globules blancs. Une partie de ces GB sont anormaux, c'est-à-dire leur développement n'est pas terminé lorsqu'ils passent dans le sang.

Dans ce hémiosarcome, il existe une anomalie chromosomique acquise, spécifique de la leucémie myéloïde chronique. Dans 95% des cas, les cellules sont porteuses d'une anomalie chromosomique, **chromosome Philadelphie (Ph1)** caractéristique mais non spécifique.

#### 3.1.2 Epidémiologie :

La fréquence de la LMC représente 15 % des leucémies de l'adulte, elle est inférieure à celle des leucémies aiguës (25%) [18].

Bien qu'elle puisse survenir à tout âge, elle touche principalement les sujets âgés de plus de 50 ans, avec une légère prédominance masculine.

Avec le vieillissement de la population globale, le nombre de cas augmente. La proportion de personnes concernées dans le monde est de 1 à 2 cas pour 100 000 personnes et par an. Un certain nombre de facteurs favorisent l'apparition de la maladie (radiations ionisantes, benzène...). Il n'existe ainsi pas de facteur héréditaire [15].

Dans la plupart des cas, la maladie est découverte en raison d'une altération de l'état général ou d'une pesanteur de l'hypocondre gauche due à une splénomégalie.

### 3.1.3 Signes cliniques :

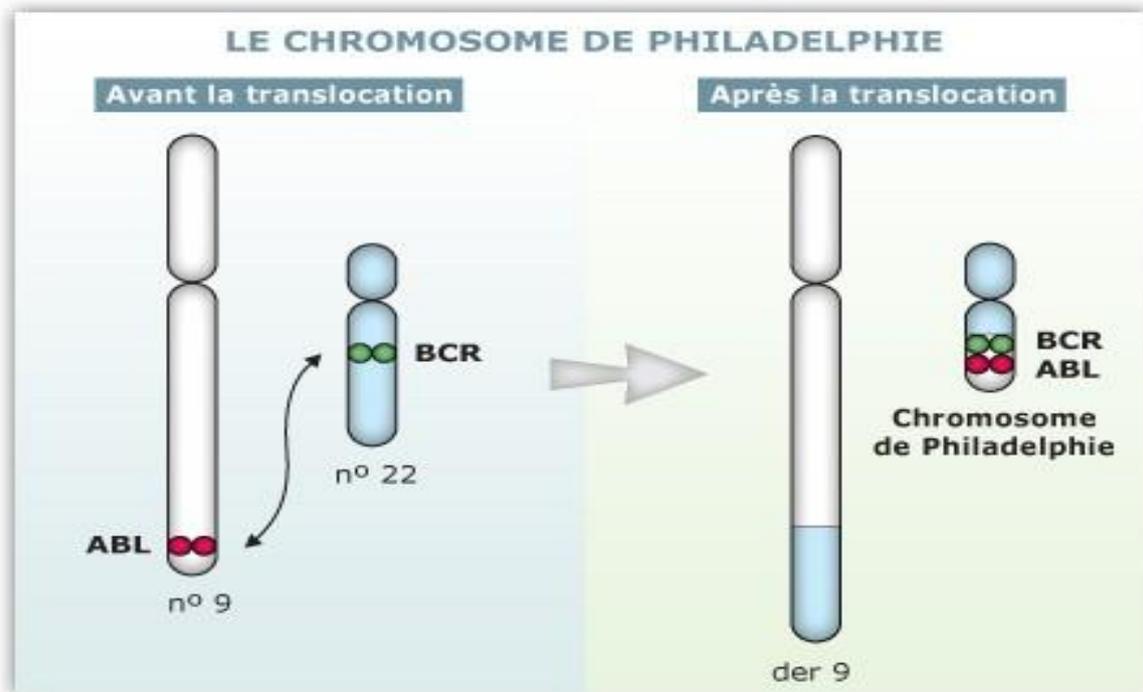
Les LMC débutent discrètement et de manière insidieuse. Des symptômes atypiques, tels que la fatigue, une discrète altération de l'état général, une baisse d'énergie, une perte de poids, de la fièvre ou des transpirations nocturnes peuvent être des signes d'une leucémie myéloïde chronique. Une tuméfaction de la rate peut aussi apparaître chez les patients atteints d'une LMC.

On note aussi une infiltration des organes hématopoïétiques par les cellules leucémiques, à l'origine d'insuffisance médullaire ou d'anémie responsable de la pâleur, tachycardie et la dyspnée d'effort et la thrombopénie qui peut entraîner des signes hémorragiques variables...ect. Le syndrome tumoral se traduit par infiltration des organes hématopoïétiques autres que médullaires tels l'augmentation du volume de la rate (splénomégalie) dans plus de la moitié des cas...ect.

Actuellement la maladie est le plus souvent découverte de manière fortuite à l'occasion d'une numération-formule sanguine. Cette dernière met alors classiquement en évidence une hyperleucocytose avec une myélémie importante, une basophilie et une éventuelle éosinophilie. Le myélogramme montre une hyperplasie de la lignée granuleuse sans hiatus de maturation et permet la réalisation d'un caryotype qui met alors en évidence le chromosome Ph1.

### 3.1.4 Physiopathologie :

La LMC est toujours associée à un marqueur chromosomique spécifique, le chromosome de Philadelphie, décrit en 1960. Ce chromosome anormal résulte d'un échange d'un petit morceau de matériel génétique (translocation) entre le chromosome 9 (le gène ABL) et le chromosome 22 (le gène BCR), échange donnant naissance à un gène anormal BCR-ABL. BCR-ABL produit une nouvelle protéine spécifique qui est une enzyme appelée **tyrosine kinase**. Cette tyrosine kinase stimule la production excessive des globules blancs anormaux dans la moelle osseuse.



**Figure 2: la formation du chromosome Philadelphie**  
(CML Society of Canada 2007)

*La formation du chromosome Philadelphia se produit lorsqu'il y a un échange entre des parties du chromosome 9 et du chromosome 22. Cette translocation forme un chromosome 9 extra-long et, à l'inverse, un chromosome 22 extra-court qui résulte en un gène anormal que l'on nomme le gène BCR-ABL. Ce dernier est contenu dans le chromosome Philadelphia.*

### 3.1.5 Diagnostic :

Le diagnostic de la LMC est établi à partir de plusieurs examens :

#### ❖ Numération Formule Sanguine (NFS) : Hémogramme

La numération peut montrer des cellules blastiques circulantes mais ceci est insuffisant pour poser le diagnostic. Elle permet par ailleurs d'apprécier :

- **Anémie modérée** : 11-13 g/dl.  
Origine centrale par insuffisance de production ou périphérique par hypersplénisme.

La morphologie des hématies est normale sur le frottis.

Présence d'hématies en larme (dacryocytes) quand la splénomégalie est volumineuse.

Le nombre d'érythroblastes circulants est < 2%

- **Hyperleucocytose franche** : > 50 G/L pouvant dépasser 200 G/L

Au diagnostic : > 100 G/L dans 50% des cas

- **Polynucléose neutrophile** : 40 -60%

- **Forte myélémie sans hiatus de maturation** : 30 -60%

Les métamyélocytes et myélocytes sont majoritaires (25-40%), avec peu de promyélocytes (< 5%) et pas ou peu de blastes (<2%).

Petit excès d'éosinophiles : > 0,5 G/l mais pouvant dépasser 10 G/L

- **Excès quasi constant de basophiles** (> 0.2 G/L), pouvant représenter 10-15% du total des leucocytes.
- **Plaquettes** : augmentées dans 50% des cas (parfois > 1000 G/L)

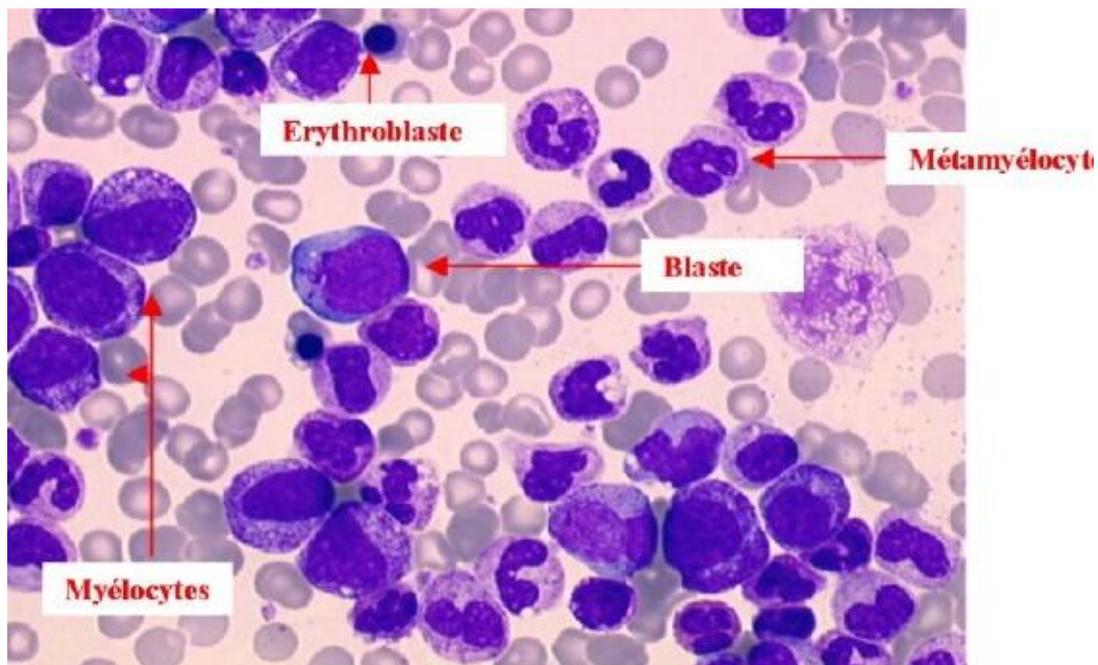


Figure 3 : Myélémie à prédominance myélocytaire dans une LMC

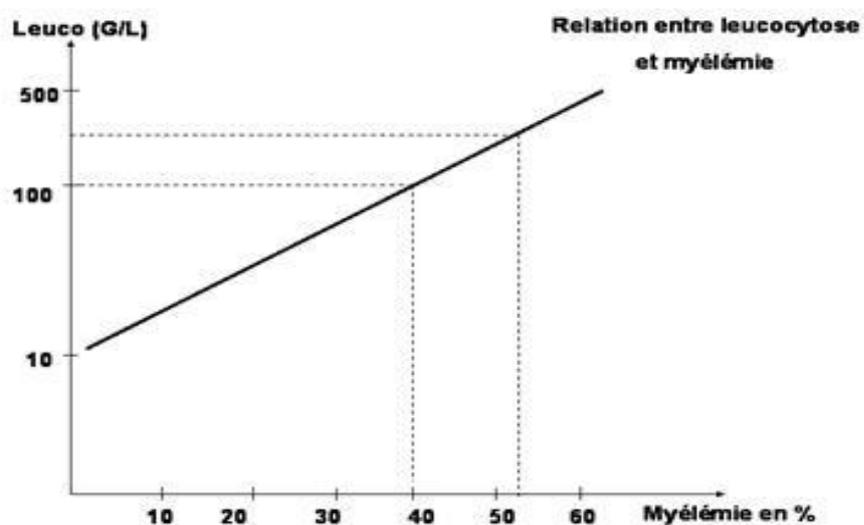


Figure 4 : Relation entre leucocytose et myélémie  
Laboratoire d'Hématologie - CHU d'Angers

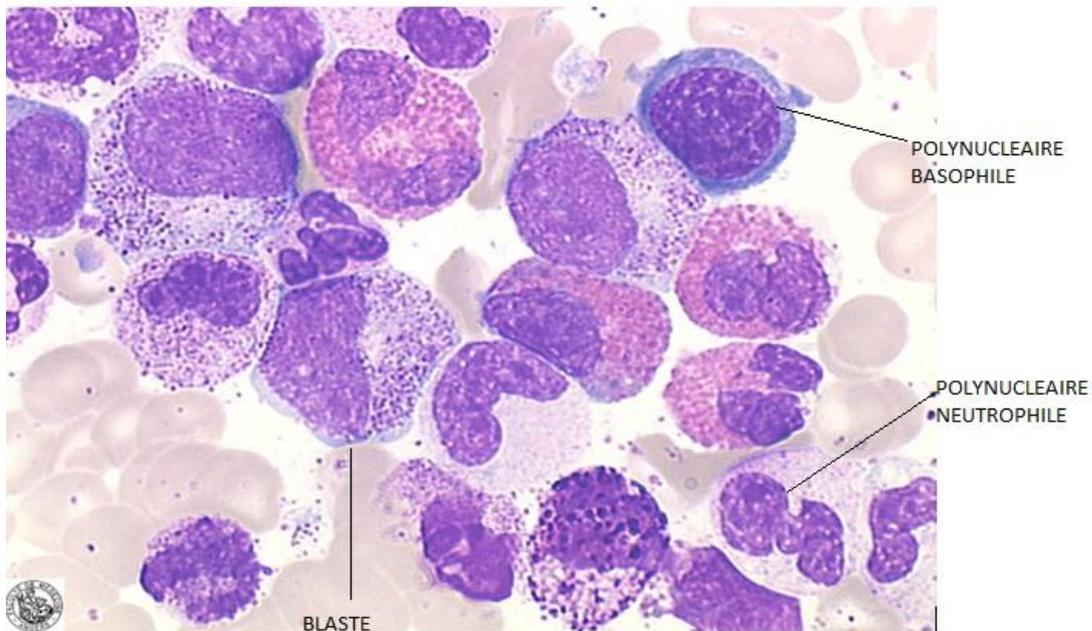
On observe une augmentation du pourcentage de la myélémie en fonction du nombre des leucocytes.

## ❖ Prélèvement de moelle osseuse : Myélogramme

Cet examen est indispensable non pas au diagnostic, mais il permet de définir le % des blastes, afin de déterminer le stade de la LMC.

Le myélogramme montre :

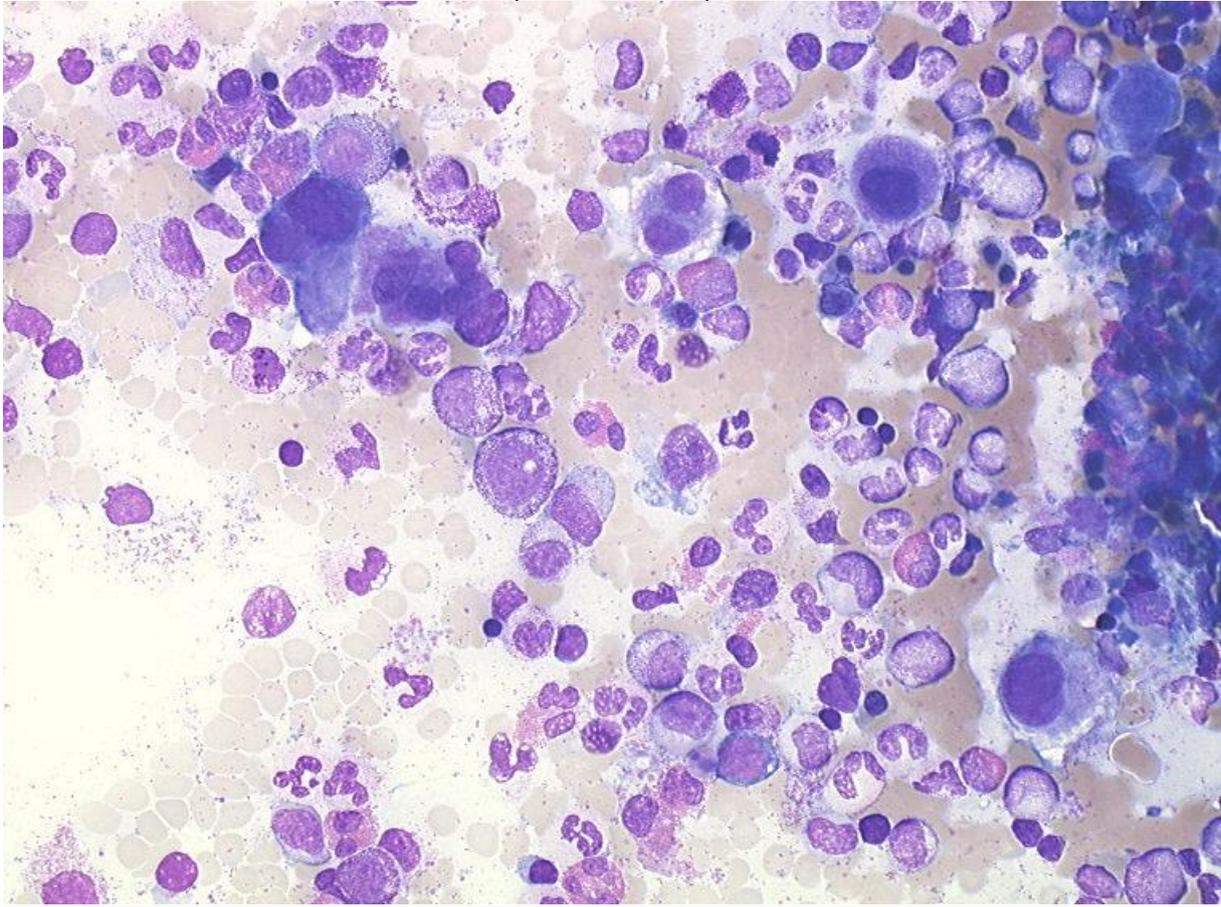
- Frottis très riche.
- Nombreux mégacaryocytes, de taille souvent réduite.
- Hyperplasie de la lignée granuleuse où tous les stades de maturation sont respectés.
- Blastose est < 5% (mais 5 - 19% dans les cas de diagnostic en phase accélérée).
- Excès d'éosinophiles et de basophiles, en parallèle de l'excès sanguin.



**Figure 5 : Schéma montrant un Frottis médullaire**

(Leucémie myéloïde chronique de présentation atypique : Dossier 2007-4)

L'examen au fort grossissement confirme l'absence d'excès de blastes, la présence de granulocytes à tous stades de différenciation, avec un petit excès de granulocytes éosinophiles et basophiles.



**Figure 6 : Schéma montrant un Frottis médullaire**

(Leucémie myéloïde chronique de présentation atypique : Dossier 2007-4)

Au grossissement intermédiaire les mégacaryocytes sont nettement visibles, avec une taille réduite et un noyau peu segmenté, caractéristique habituelle de la moelle de LMC.

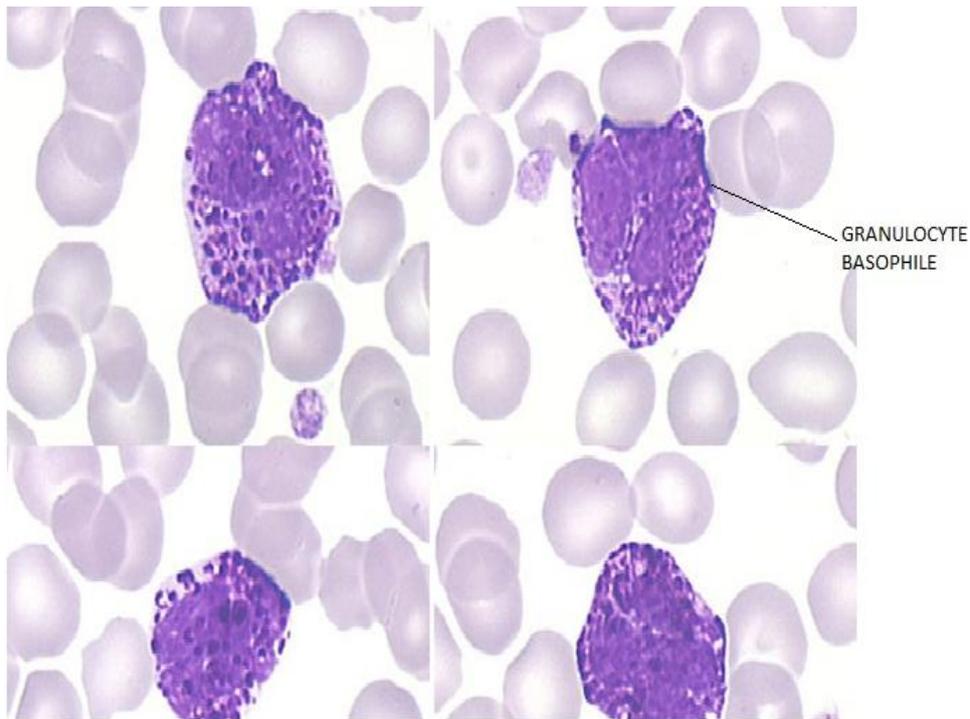


Figure 7 : Montage photographique montrant quatre granulocytes basophiles: aucune anomalie morphologique notable.

(Leucémie myéloïde chronique de présentation atypique : Dossier 2007-4)

#### ❖ Biopsie Ostéomédullaire(BOM) :

BOM n'est pas indispensable au diagnostic, elle est habituellement réservée aux sujets jeunes susceptibles de bénéficier d'une allogreffe, permet de faire une étude histo-cytologique (architecture de la moelle).

Elle montre une moelle très riche (+++) avec disparition des adipocytes et absence de myélofibrose.

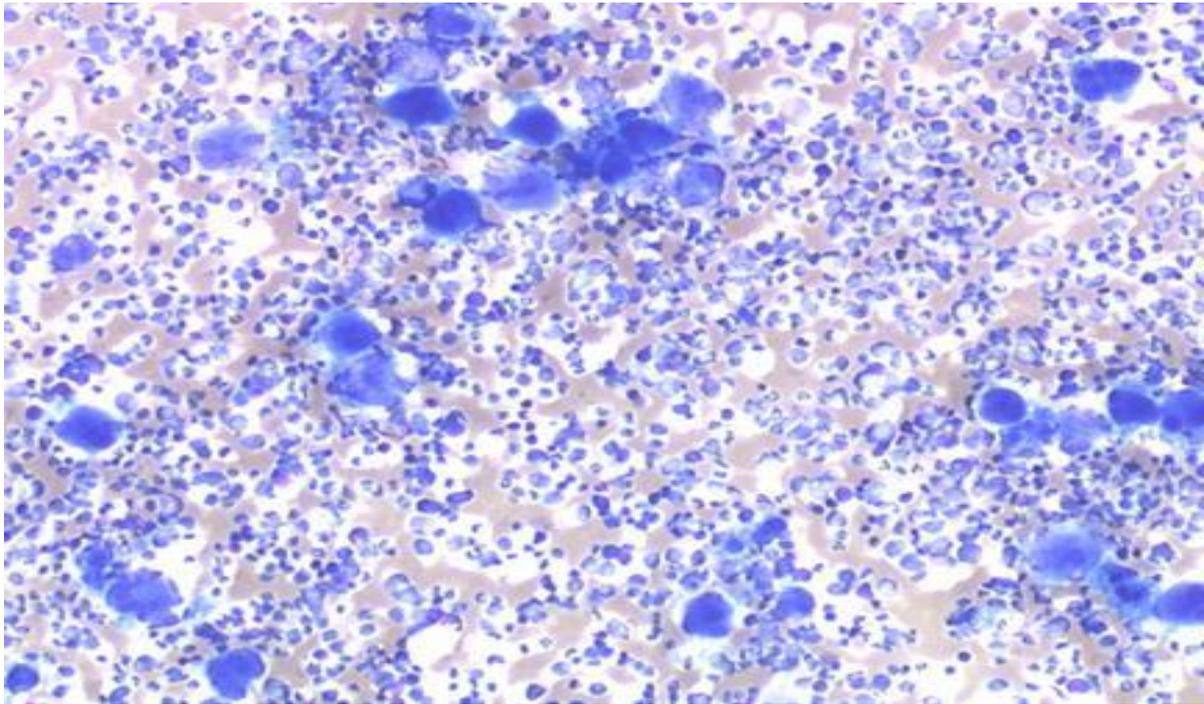


Figure 8 : Schéma montrant un frottis médullaire

*[Laboratoire d'Hématologie - CHU d'Angers](#)*

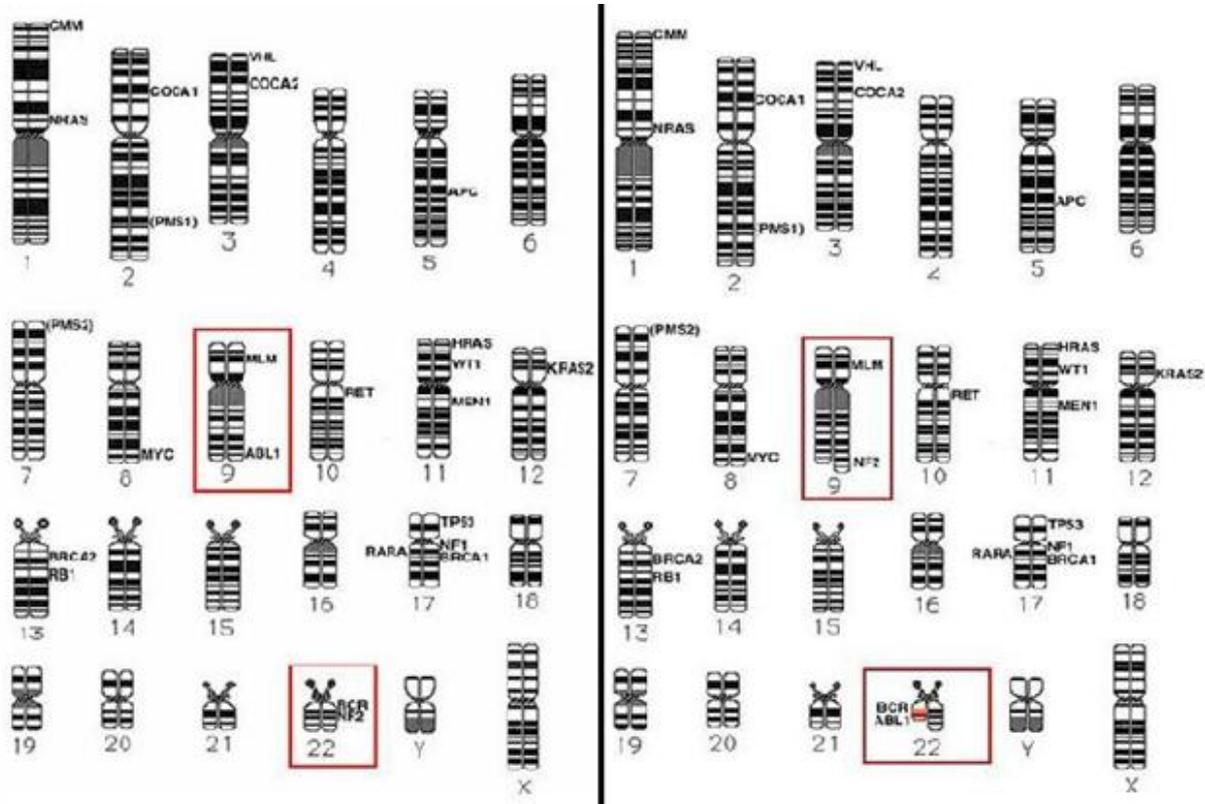
*Etalement médullaire richement cellulaire, avec de nombreux mégacaryocytes de taille normale ou réduite.*

❖ Caryotype :

L'étude du caryotype permet principalement de prédire le pronostic, il permet aussi de suivre l'évolution de la maladie. Le caryotype est devenu obligatoire car la décision thérapeutique dépend en partie des résultats du caryotype des cellules leucémiques.

Il est réalisé sur le produit d'une aspiration de moelle osseuse. Cependant il est possible de l'effectuer sur une prise de sang en cas d'une myélémie importante. C'est l'examen de référence pour mettre en évidence le chromosome Philadelphie. De plus, la quantification du nombre de Ph1 positives est un critère majeur de la réponse au traitement.

Dans 95% des cas : **présence du chromosome Ph1** [18] qui correspond à un chromosome 22 raccourci, résultat de la translocation réciproque et équilibrée entre les bras longs des Chromosome 9 et 22 : **+ (9;22) (q34;q11)**.



**Figure 9 : comparaison entre deux caryotypes**

**A : Caryotype d'une personne saine**

**B : Caryotype d'une personne atteinte**

(Etudiants du module BCP608 "signalisation cellulaire", Université Bordeaux-1, Mai 2006)

*B : Caryotype médullaire d'une personne atteinte de la LMC avec mise en évidence de la t (9 ; 22) : bras long du chromosome 9 rallongé, chromosome 22 raccourci avec présence du gène BCR-ABL.*

### 3.1.6 Evolution :

En absence de traitement, l'évolution de la LMC se fait en trois phases de sévérité croissante. Chaque phase est déterminée par la gravité des symptômes, ainsi que par le pourcentage des cellules blastiques (blastes), ce dernier est utilisé pour distinguer les phases de la LMC.

- **Phase chronique :**

Dans la phase chronique, la leucémie évolue très lentement et peut être stable pendant très longtemps. Il ya 5% ou moins de cellules blastiques dans le sang et/ou la MO pendant cette phase. La phase chronique dure en moyenne 4 à 6 ans.

C'est pendant cette période que l'on porte le diagnostic chez la majorité des patients. Il peut y avoir quelques symptômes légers et la plupart des patients peuvent mener une vie normale.

- **Phase accélérée :**

Après un certain laps de temps, la maladie évolue plus rapidement. Cette phase est la phase accélérée qui survient lorsqu'il y a 6-20% de blastes dans le sang et/ou la MO. pendant cette phase on peut présenter de nouveaux symptômes ou les symptômes existants peuvent s'aggraver. La phase accélérée dure habituellement de 6 à 12 mois.

- **Phase blastique :**

Dans la phase blastique, il ya 20% ou plus de blastes dans le sang et/ou la MO. Ceci veut dire qu'une grande partie de la MO est remplacée par des cellules blastiques très immatures qui empêchent les autres cellules sanguines de fonctionner normalement. Cette phase est aussi appelée « crise blastique » ou aigue et dure normalement de 3 à 6 mois.

Chez certains patients, la LMC semble évoluer de la phase chronique directement vers la phase blastique, sans passer par la phase accélérée.

### 3.1.7 Traitement :

Le traitement de la LMC comporte une chimiothérapie intensive avec des médicaments anticancéreux, c'est-à-dire inhibant la multiplication des cellules. Ce traitement associe de nombreuses substances médicamenteuses qui détruisent les cellules tumorales mais malheureusement également les cellules normales de la MO.

Ceci a pour conséquence une augmentation des épisodes infectieux dus à la destruction des GB intervenant normalement dans la défense de l'organisme contre les microbes, ainsi qu'une destruction des plaquettes entraînant des problèmes d'hémorragies, et des GR à l'origine d'anémie.

#### Chimiothérapie :

- **Busulfan :** un anticancéreux qui permet une réponse hématologique, mais de très rares réponses cytogénétiques ont pu être rapportées (1 à 2,5 %). C'est un agent alkylant déprimant surtout la lignée myéloïde par sa fixation à l'ADN entraînant l'apoptose des cellules souches hématopoïétiques. Le

Busulfan fut il rapidement abandonné lors de la découverte, dans les années 1970, de l'hydroxyurée.

- **Hydroxyurée** : prescrite à la posologie de 40 mg/Kg/j, c'est un antagoniste de la synthèse d'ADN par inhibition de la ribonucléotide réductase (enzyme de la synthèse de l'ADN). Entraîne une rémission clinique et hématologique complète dans 39 à 53 % des cas, mais ne fait pas disparaître le chromosome Philadelphie. Aujourd'hui, l'hydroxyurée n'est utile qu'en cas d'hyperleucocytose symptomatique.

### Allogreffe des cellules souches hématopoïétiques :

Seul traitement curatif, il est basé sur la greffe de moelle osseuse et la reconstitution d'une hématopoïèse normale, ceci consiste à remplacer la MO atteinte par une autre saine. Les cellules leucémiques doivent être éliminées de la MO par radiothérapie létale (destruction de toute la MO).

La transplantation de la moelle saine d'un donneur compatible peut ensuite avoir lieu. Les cellules saines sont capables de se développer à nouveau et de proliférer dans le sang et dans la MO. L'intervention doit si possible être pratiquée à un stade précoce de la maladie et chez un sujet jeune ayant moins de 40 ans.

### Interféron alpha :

Talpaz et al, en 1983, ont été les premiers à montrer l'efficacité de l'interféron  $\alpha$  leucocytaire puis recombinant dans la LMC. Cette cytokine est administrée par voie sous-cutanée et permet d'obtenir des réponses hématologiques mais aussi des réponses cytogénétiques.

L'interféron est une protéine sécrétée par différents types des cellules et possède une action régulatrice du système immunitaire. Elle est fabriquée par les GB mais son mécanisme d'action dans la LMC demeure largement inconnu.

Jusqu'au début des années 2000, le traitement standard de la LMC en phase chronique était l'association interféron-alpha et cytarabine (inhibiteur de la phase S du cycle cellulaire)[6].

Le groupe français d'étude de la LMC a montré que l'adjonction de la cytarabine à l'interféron  $\alpha$  allonge la survie des patients et améliore la réponse cytogénétique par rapport à ceux traités par l'interféron seul (taux de survie à 3 ans : 85% des cas).

## Imatinib mésylate (Glivec)

Il représente actuellement le traitement de référence de la LMC chez les patients nouvellement diagnostiqués. C'est une classe pharmacologique récente de médicaments utilisés en cancérologie. Actif par voie orale. C'est un inhibiteur de la tyrosine kinase qui entraîne une réponse favorable au niveau clinique et hématologique, mais également une réponse cytogénétique (normalisation du caryotype).

En 1996, Drucker et al ont montré que cette molécule était capable d'inhiber spécifiquement la prolifération de lignées cellulaires humaines transformées par BCR-ABL. L'Imatinib agit par inhibition compétitive de l'adénosine triphosphate (ATP) au niveau du site catalytique de la protéine kinase. Le blocage de ce domaine conduit à une inhibition de la phosphorylation des substrats cible. Grâce à la prise d'un de ces médicaments, le nombre de GB diminue et redevient progressivement normal. Ce traitement en phase chronique de la maladie est généralement associé à une bonne réponse thérapeutique.

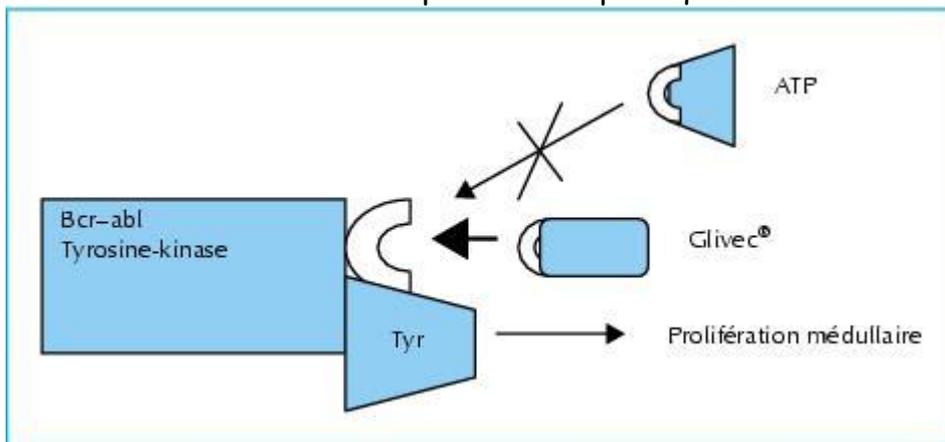


Figure 10 : Schéma montrant le mécanisme d'action de l'Imatinib sur la cellule qui présente un chromosome Ph1.

(Médecine thérapeutique. Volume 11, Numéro 6, 428-36, Novembre-Décembre 2005, Nouveaux médicaments)

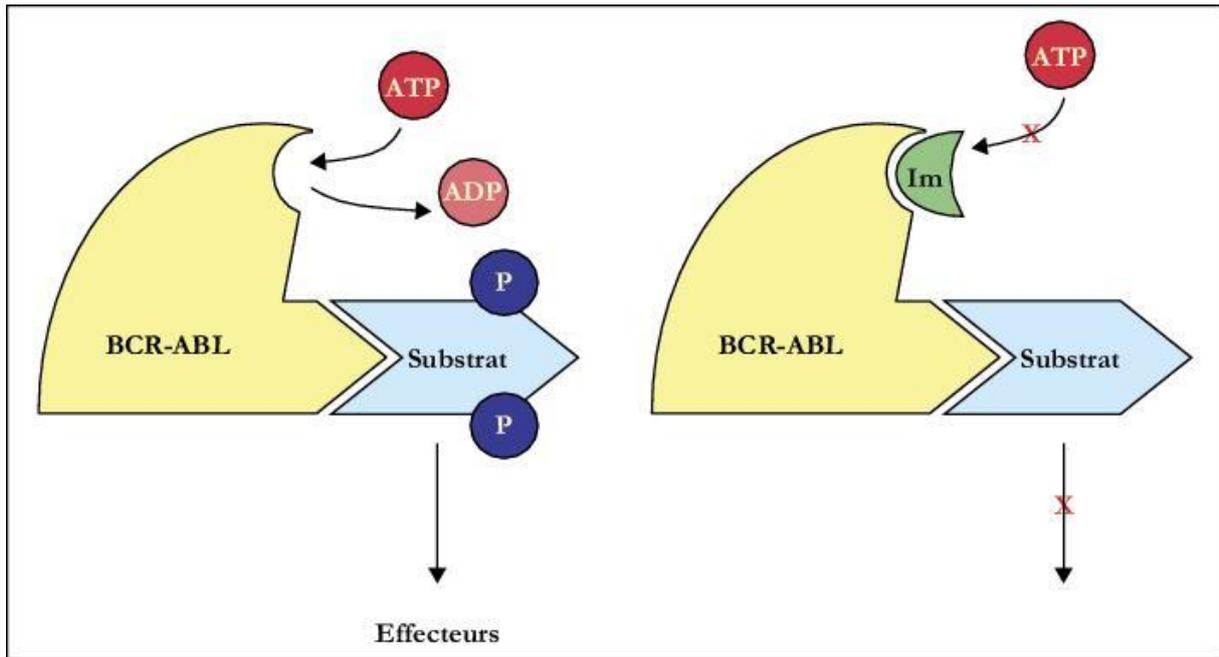


Figure 11 : Mécanisme d'action de BCR-ABL et de son inhibition par l'Imatinib.

(D'après Mauro et al)

METHODOLOGIE  
DE RECHERCHE

## 1. Matériel utilisés :

### 1.1 Matériel humain : La population cible

Le sang des malades hospitalisés au sein de l'hôpital CHU HASSAN II, ainsi que les malades externes provenant des centres de consultation a été prélevé, afin de réaliser les bilans NFS.

### 1.2 Appareillages :

- Microscope optique < LEICA >.
- Automate utilisé : < SYSMEX XE-2100 >



Figure 12 : L'appareil d'analyse SYSMEX XE-2100

Principe du SYSMEX XE-2100 :

L'appareil d'analyse permet de mesurer le nombre absolu des cellules contenues dans une unité de volume de sang. Cette mesure se fait beaucoup plus rapidement et avec une marge d'erreurs beaucoup plus faible, cependant elle varie entre 2 à 6% pour les NFS.

Le comptage comporte :

- La dilution du sang.
- Le passage d'un volume précis de cette dilution à travers un détecteur de particule.

Pour que la dilution soit efficace :

- Le prélèvement doit être homogénéisé et dépourvu de caillot.
- Le liquide de dilution ne doit pas contenir de particules pouvant interférer dans le comptage.

### 1.3 Réactifs :

- ✓ Colorant de May-Grunwald
- ✓ Colorant de Giemsa
- ✓ Tampon phosphate pH 7,0

## 2. Méthodes :

### 2.1 L'HEMOGRAMME (NFS)

Elle consiste à compter (grâce à l'automate citée précédemment) les différents éléments cellulaires du sang à savoir : globules blancs ou leucocytes, globules rouges ou hématies et plaquettes sanguines.

L'hémogramme est devenu un examen facile et rapide à réaliser, il comprend :

- ✓ Un examen quantitatif ou numération sanguine
- ✓ Un examen qualitatif : étude morphologique des différents composants du sang comportant la formule leucocytaire et la recherche des anomalies morphologiques.
- ✓ Des paramètres liés à ces éléments sont également mesurés pour certains (taux d'hémoglobine, volume globulaire moyen = VGM) ou calculés (hématocrite, teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine = TCMH, concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine = CCMH).

## 2.2 Examen cytologique : étude morphologique des cellules du sang

Cet examen est valable pour les prises de sang ainsi que pour les lames de médullogramme (Myélogramme).

L'examen cytologique permet d'étudier la richesse de la moelle, l'activité et l'aspect de maturation cellulaire des leucocytes et des hématies. Il est réalisé en étalant une goutte de sang sur une lame de verre et en l'examinant au microscope après coloration au May-Grunwald-Giemsa (MGG).

## 2.3 Réalisation du frottis sanguin :

A l'aide d'une pipette Pasteur, une goutte de sang est déposée sur une lame en verre, à environ 1 cm du bord. Une lamelle (ou l'étaleur) inclinée à 45° est placée sur la goutte, puis il faut attendre que la goutte de sang s'étale sur la largeur de la lamelle par capillarité, d'un mouvement régulier et rapide, l'étaleur est glissé vers l'extrémité de la lame en verre. Le frottis est séché puis coloré.

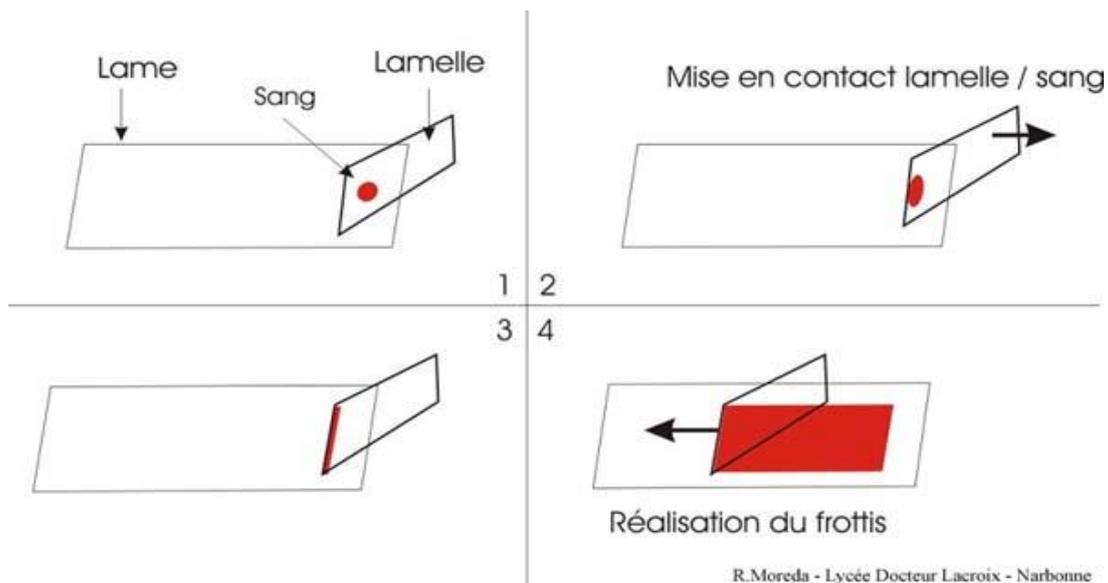


Figure 13 : Schéma montrant la méthode d'étalement du frottis sanguin

## 2.4 Coloration de May-Grunwald-Giemsa (MGG):

- **Principe de la coloration:**

Elle repose sur l'action complémentaire de deux colorants neutres et sur l'affinité des éléments cellulaires pour des colorants acides ou basiques.

Le May-Grunwald fixe le frottis par son méthanol et il colore les éléments acidophiles et les granulations différenciés, spécifiques des leucocytes.

Le Giemsa sur-colore les noyaux et colore les granulations azurophiles.

**NB** ces deux colorants sont solubilisés dans le méthanol et sont inactifs dans cette solution : c'est l'adjonction de l'eau qui leur donne leur pouvoir colorant : les sels sont alors dissociés en colorant acide (éosine) et en colorant basique (bleu de méthylène ou azurs de méthylène).

- **Technique de coloration :**

D'abord on place la lame à colorée sur un support horizontal situé au-dessus d'un bac de coloration, on ajoute le colorant May-Grunwald pur de façon à recouvrir complètement le frottis, puis laisser agir 3 minutes et rincé avec l'eau. Ensuite, on prépare la dilution au 1/10 ème du colorant Giemsa et on laisse agir 15 minutes (Rincer la lame avec l'eau). Enfin, On laisse sécher la lame à l'air en position inclinée, après avoir essuyé à la face inférieure de la lame avec du papier filtre. Lecture au microscope optique au fort grossissement (x 100 à immersion).

L'aspect d'un frottis bien réalisé et bien coloré montre des:

- ✓ Cellules bien séparées.
- ✓ Noyaux rouges violets à rouges
- ✓ Cytoplasmes acidophiles roses (granulocytes et hématies).
- ✓ Cytoplasmes basophiles bleus (lymphocytes).
- ✓ Granulations acidophiles ou éosinophiles orangées.
- ✓ Granulations basophiles violets foncés.
- ✓ Granulations azurophiles rouges.

## 2.5 Examen de la ponction médullaire : le myélogramme

- **Principe du test :**

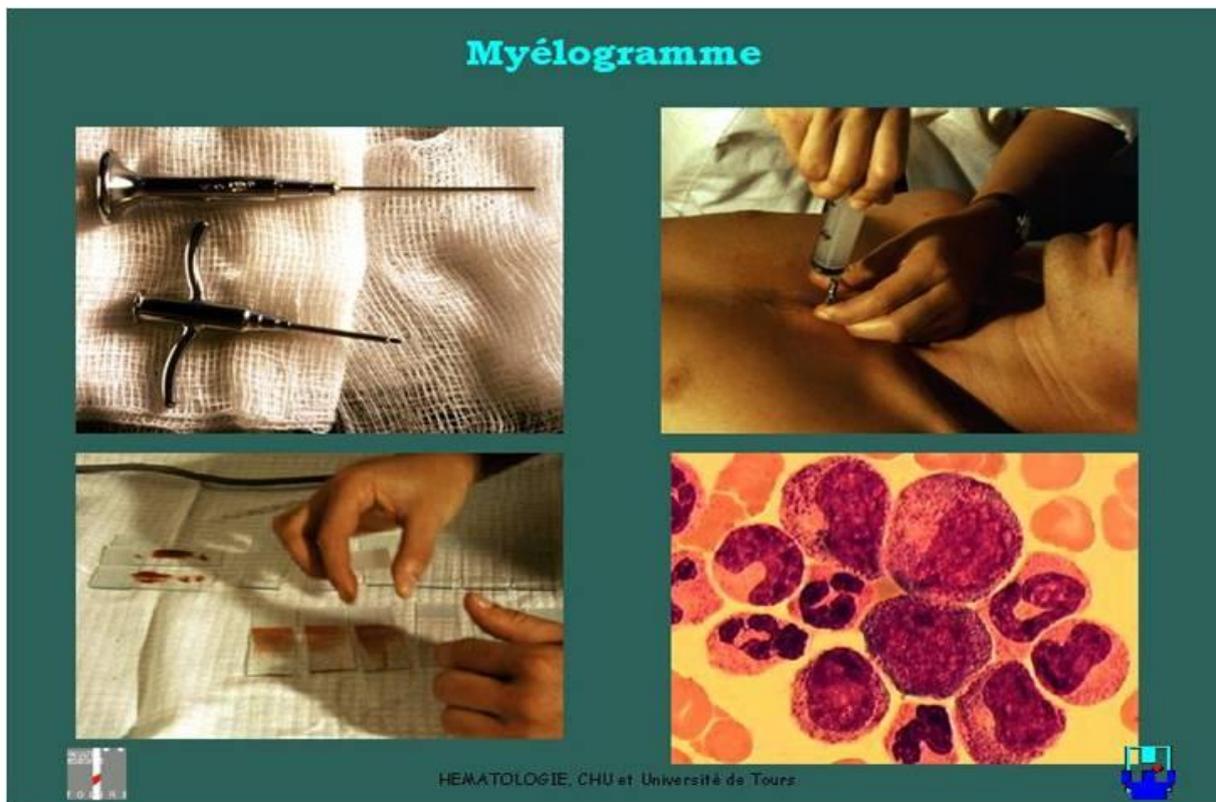
Il est réalisé en principe à la suite d'un hémogramme anormal.

Il permet d'apprécier quantitativement et qualitativement les précurseurs des différentes lignées, et éventuellement de mettre en évidence des cellules anormales. Toutes les hémopathies d'origine centrale peuvent ainsi être appréhendées.

- **Réalisation d'un myélogramme :**

Le prélèvement en vue de la réalisation d'un myélogramme se fait par ponction de MO au niveau du sternum (os plat situé au milieu de la poitrine).

- Patient on position allongé
- Désinfection locale de la partie haute du sternum
- Légère anesthésie locale
- Aspiration d'une quantité de la moelle à l'aide d'un trocart
- Répartition du prélèvement sur des lames afin de réaliser des frottis
- Coloration au MGG et observation au microscope.



**Figure 14 : réalisation d'un myélogramme**

Les ponctions médullaires sont réalisées par les médecins et les pharmaciens biologistes.

# RESULTATS ET DISCUSSION

## Présentation et analyse des résultats :

### L'échantillonnage

L'étude a porté sur 38 patients colligés au laboratoire d'hématologie du CHU HASSAN II durant une période de 48 mois allant de Mai 2007 à Mai 2011. Tous les patients ont bénéficié des examens biologiques suivants : NFS avec frottis sanguin et myélogramme. Un caryotype a été réalisé pour certains.

Tableau N°1 : l'échantillonnage

Catégorie de malades	Nombre de malades	Pourcentage
Malades hospitalisés	34	89,47%

<b>Malades externes</b>	4	10,53%
<b>Total :</b>	38	100%

➤ L'analyse des données collectées permet de dresser les résultats suivants :

### 1.1 Epidémiologie :

- Répartition de la population selon l'âge

La répartition de LMC de notre population a été étudiée selon l'âge, les résultats obtenus sont exprimés dans le diagramme suivant :

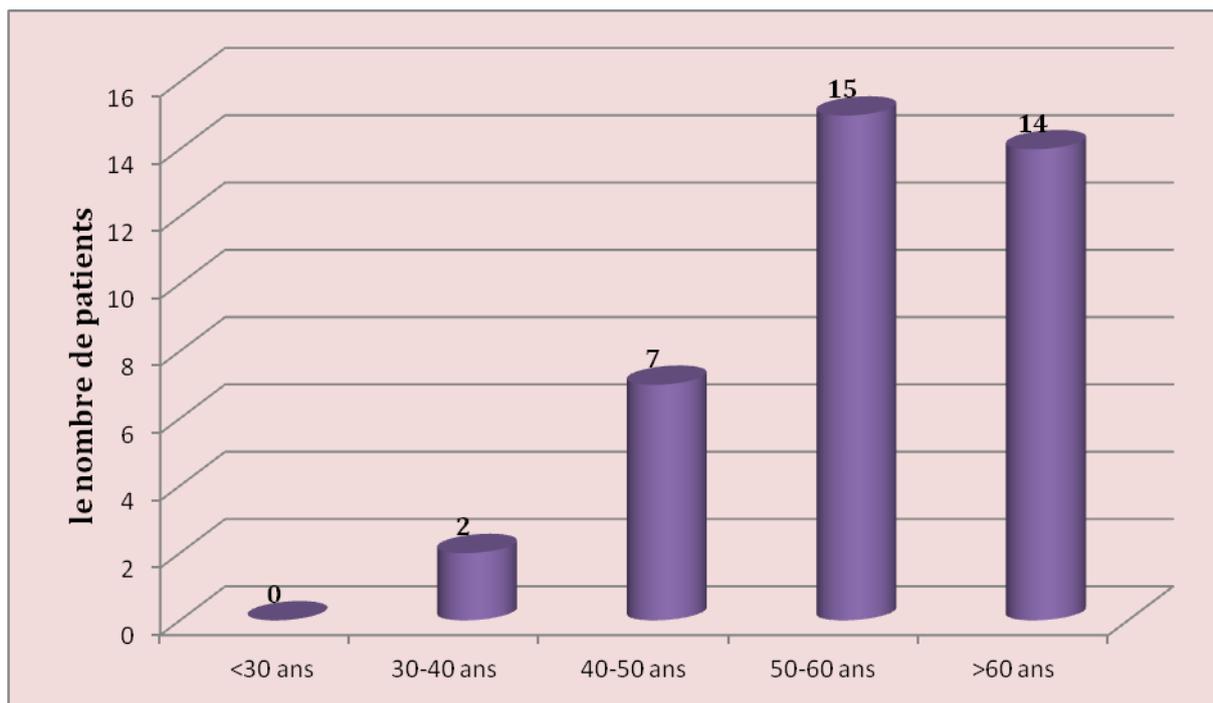


Figure 15 : la répartition de la LMC selon les tranches d'âge

Nos résultats montrent que :

- 2 patients ont un âge compris entre 30 ans et 40 ans soit 5,26%.
- 7 patients ont un âge compris entre 40 ans et 50 ans, soit 18,42% des cas.
- 29 patients ont un âge supérieur à 50 ans soit 76,32 % des cas.

- Cette étude montre que la LMC touche les patients âgés entre 34 et 72 ans avec une moyenne de 53 ans.
- On remarque que La population la plus touchée est âgée de plus de 50 ans.

- Répartition de la population selon le sexe :

D'après la classification de la population cible selon le sexe. Les résultats sont reportés dans le tableau suivant :

Tableau N°2 : Répartition de la population étudiée selon le sexe

Sexe	Nombre de cas	Pourcentage
Masculin	27	71,05 %
Féminin	11	28,95 %
Total	38	100,00 %

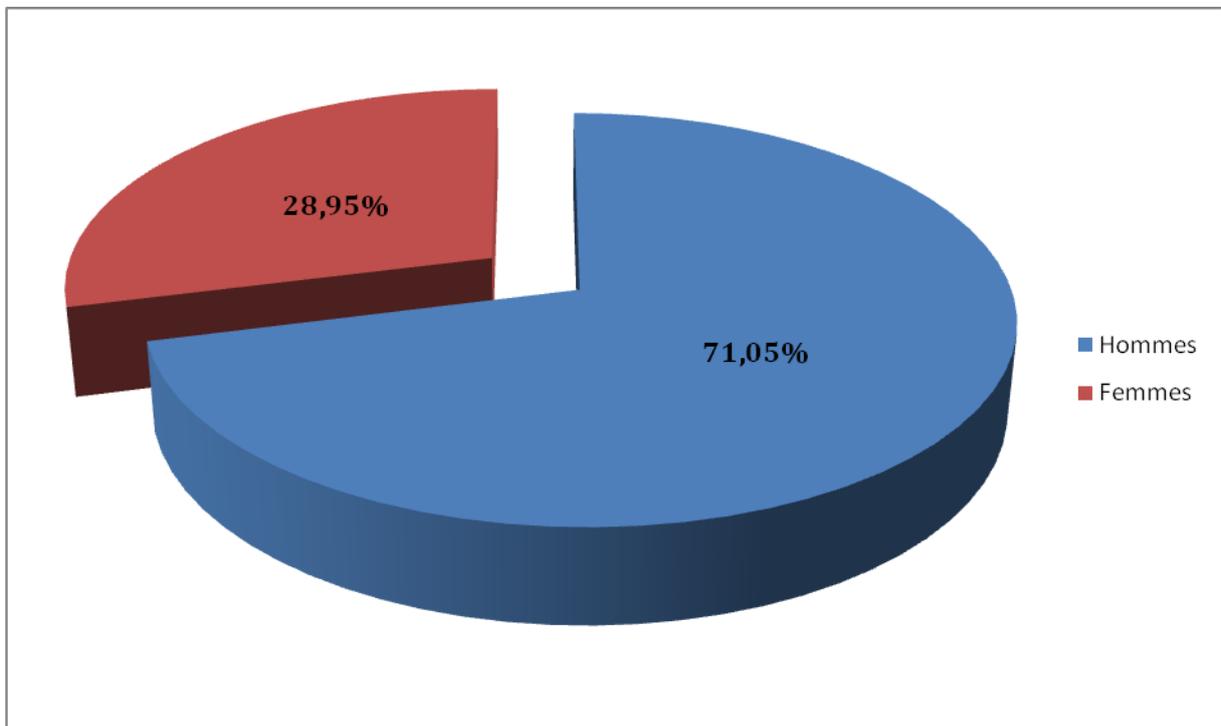


Figure 16 : Répartition des patients selon le sexe

- ➔ Les 38 cas de la LMC diagnostiqués au service d'Hématologie -Fès- sont 27 Hommes (soit 71,05 %) et 11 femmes (soit 28,95%).
- ➔ La sex-ratio Hommes/Femmes est de 2.4 ⇒ pathologie à dominance masculine.

- Répartition de la population étudiée selon la phase de la LMC :

Nous avons étudié la répartition de notre population selon la phase de la LMC, les résultats obtenus sont illustrés ci dessous:

Tableau N°3: répartition de la population selon la phase de la LMC

Les phases	Chronique	Accélérée	Aigue
Nombre de cas	30	7	1
Pourcentage (%)	78,95	18,42	2,63

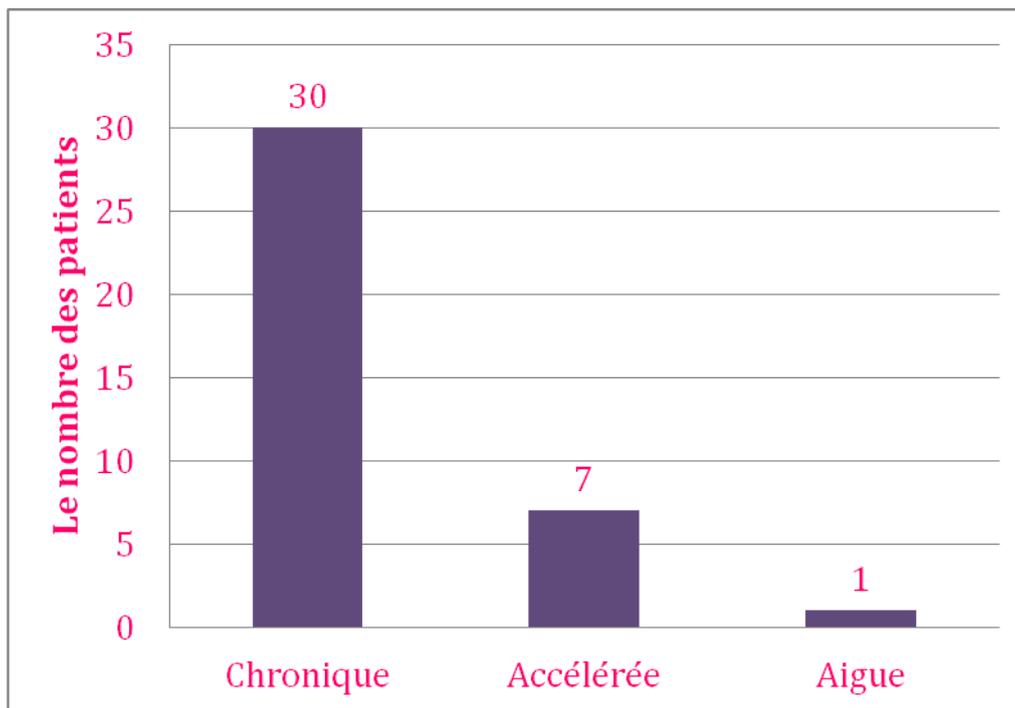


Figure 17 : Répartition des patients selon la phase de la LMC

- ➔ Dans cette étude, on remarque que la majorité des patients sont diagnostiqués durant la phase chronique de la LMC (soit 78,95 % des cas).

## 1.2 Etude clinique :

- Syndrome d'insuffisance médullaire : syndrome anémique

- distribution de la population selon la présence ou l'absence d'un syndrome anémique :

La recherche du syndrome anémique a été effectuée chez l'ensemble des patients et les résultats obtenus sont les suivants :

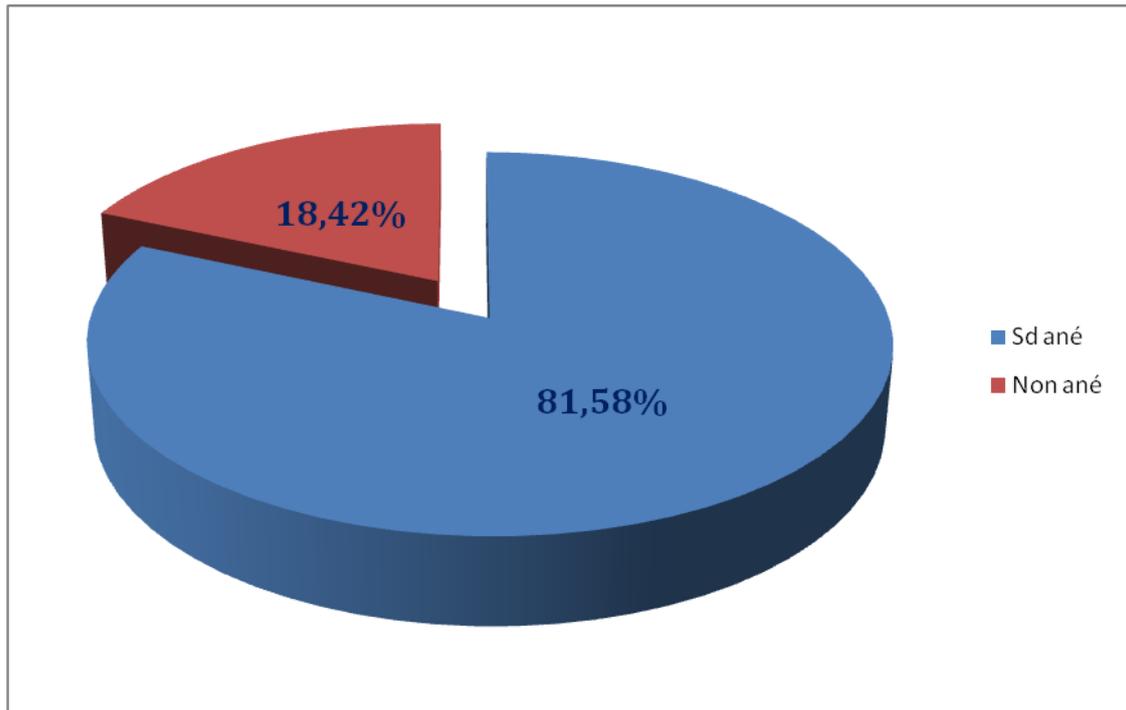


Figure 18 : Répartition selon la présence ou l'absence d'un syndrome anémique

- ➔ On note que le syndrome anémique est présent chez 31 patients, c'est-à-dire dans 81,58 % des cas.

- Syndrome tumoral : splénomégalie

- ➔ L'étude statistique nous a montré que la splénomégalie est retrouvée chez 36 patients, soit une fréquence de 94,74 %, elle est de taille variable : modérée, moyenne ou volumineuse.
- ➔ A l'examen clinique, la splénomégalie constitue le signe clinique prépondérant.

### 1.3 Etude biologique :

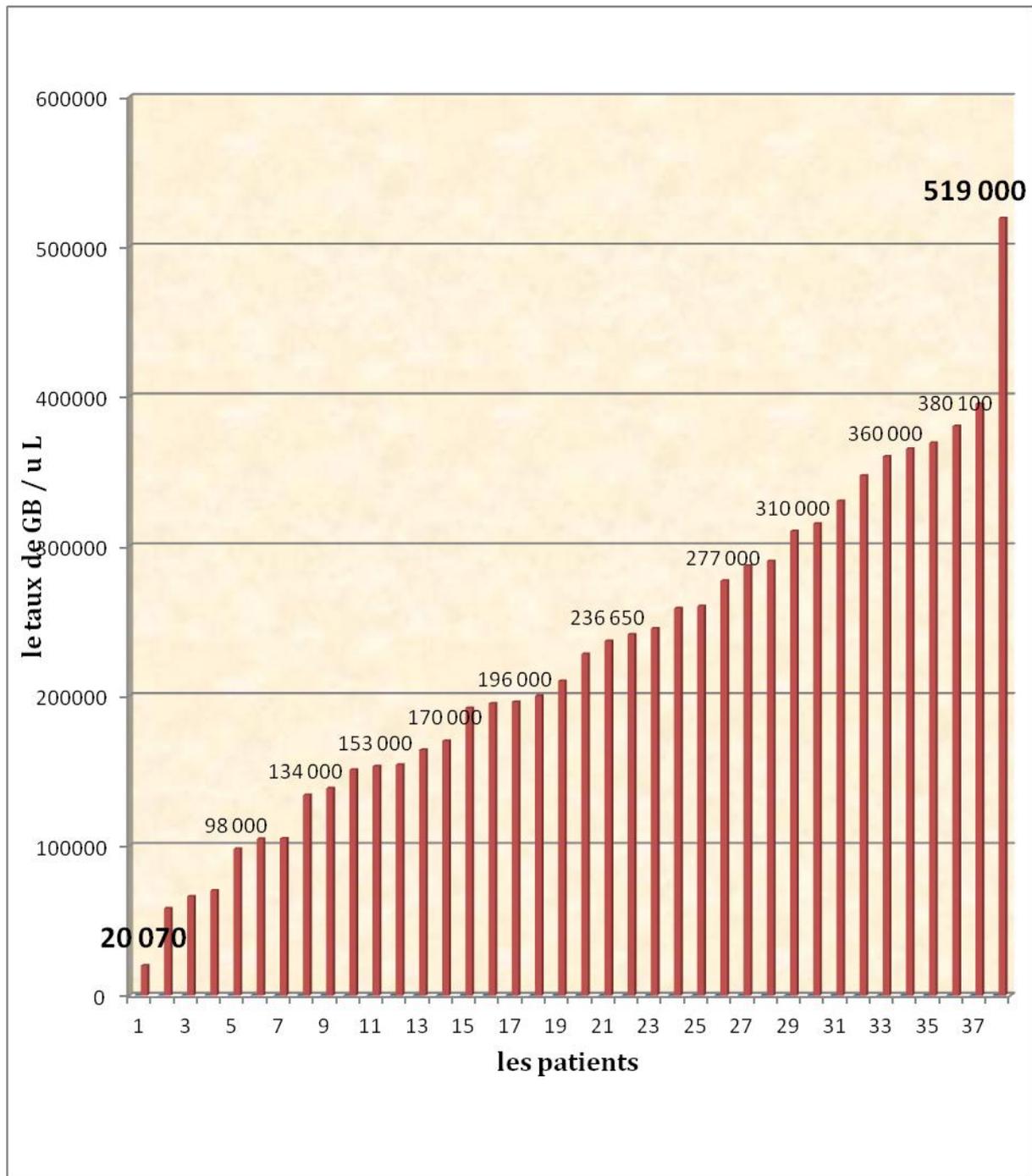
- Hémoglobine (HB) :

Les taux d'Hb varient entre 3,8 g/dL et 15 g/dL avec une moyenne de 9,4 g/dL. (Sachant que les valeurs physiologiques sont comprises entre 12,5-15,5 g/dL pour la femme et entre 14-17 g/dL pour l'homme)

- Globules blancs :

- La variation du taux de GB chez les patients atteints d'une LMC :

Les résultats que nous avons trouvés sont transposés dans le diagramme suivant :



**Figure 19 : La variation du taux de GB chez les patients atteints de la LMC**

- ➡ On remarque que le taux des globules blancs est augmenté chez l'ensemble des patients (hyperleucocytose) avec des variations très larges allant de 20 070/mm<sup>3</sup> à 519 000/mm<sup>3</sup>.
- ➡ Il s'agit d'une hyperleucocytose franche puisque les valeurs physiologiques sont comprises entre 4000 et 10 000 GB/mm<sup>3</sup>.

- Taux des blastes dans le sang :

Mentionné sur les frottis des 38 patients, leur taux varie de 1% à 58%.

- ➡ Les paramètres hématologiques étudiés à savoir le taux d'Hb, VGM, taux de réticulocytes, taux de GB, PNN, PNB, PNE, taux de plaquettes, myélémie et les blastes sont étudiés chez l'ensemble des patients.
- ➡ Le tableau N°4 présente l'ensemble des résultats obtenus et leur comparaison avec les valeurs témoins :

Tableau N°4 : comparaison des valeurs physiologiques avec les valeurs moyennes des patients atteints d'une LMC

Caractéristiques biologiques	Valeurs moyennes	Valeurs physiologiques
Taux d'hémoglobine moyen (g/dL)	9,4	[12,5-15,5] F [14-17] H
VGM moyen (fL)	83	[85-95]
Taux de réticulocytes moyen (/ mm <sup>3</sup> )	110 000	150 000
Taux de leucocytes moyen (/mm <sup>3</sup> )	223 806	[4-10] 10 <sup>3</sup>
PNN (/ mm <sup>3</sup> )	119 530	[2-7] 10 <sup>3</sup>
PNE (/mm <sup>3</sup> )	383	[0,05-0,3] 10 <sup>3</sup>
PNB (/mm <sup>3</sup> )	457	[0,01-0,05] 10 <sup>3</sup>
Myélémie (%)	25 %	-
Blastes (%)	8 %	-
Taux de plaquettes moyen (/mm <sup>3</sup> )	387 473	[150-400] 10 <sup>3</sup>

D'après le tableau précédent, on observe que le taux d'Hb chez les patients atteints d'une LMC est bas par rapport aux valeurs physiologiques, ainsi que le VGM est légèrement inférieur à la normale donc il s'agit d'une anémie légèrement microcytaire, et puisque le taux de réticulocytes est inférieur à 150 000/mm<sup>3</sup> donc c'est une anémie arégénérative (un problème central).

Nos patients présentent également un taux de leucocytes extrêmement augmenté, c'est une hyperleucocytose majeure d'une moyenne de 223 806/mm<sup>3</sup> à prédominance neutrophilie.

On remarque la présence de blastes avec un pourcentage (8%) plus au moins important, c'est un indice d'une myélémie c'est-à-dire le passage dans le sang de

cellules myéloïdes à tous les stades de différenciation. Celle-ci est nulle chez le sujet sain.

#### 1.4 Etude génétique : caryotype

Les données concernant la population étudiée ont été classées selon la réalisation ou non du caryotype, les résultats obtenus sont exprimés dans le diagramme suivant :

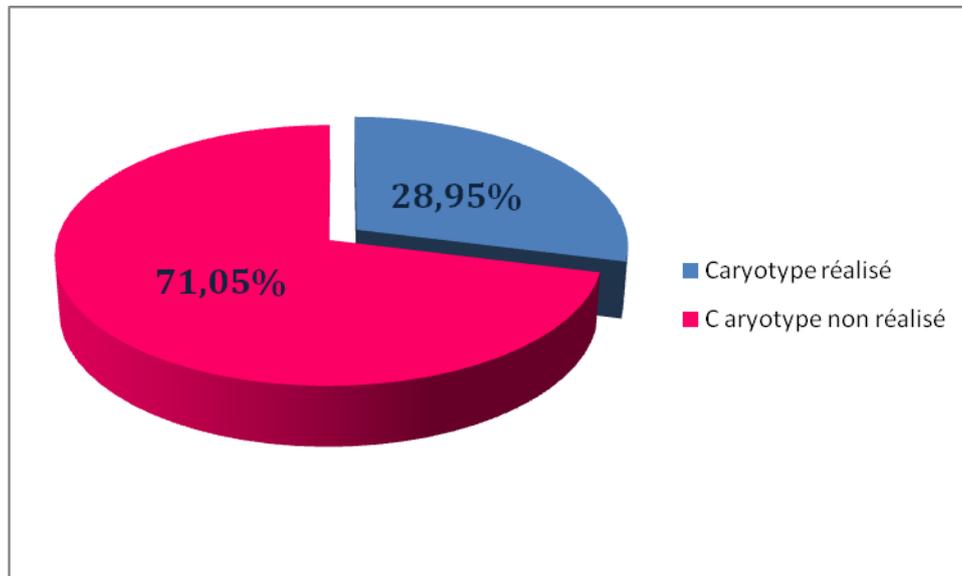


Figure 20 : Répartition de la population selon la réalisation ou non du caryotype

- Le caryotype a été réalisé chez 11 patients (soit 28,95 %), en revanche 27 cas, soit 71,05 % des patients ne l'ont pas réalisé.
- Tous les caryotypes réalisés ont été positif, c'est-à-dire traduisant la présence du chromosome Philadelphie.

### Discussion :

La LMC est un SMP avec hyperplasie de la lignée myéloïde. Elle résulte d'une anomalie se produisant dans les cellules souches hématopoïétiques de la MO. L'anomalie intervient dans un gène erroné, qui est à la source d'une protéine anormale impliquée dans la production des GB. La protéine anormale résultante provoque une augmentation massive du nombre de GB.

Notre étude a pour but de déterminer les éléments du diagnostic clinique et biologique de la LMC et de rechercher les facteurs pronostics. L'étude a porté sur 38 patients qui sont venus consulter au laboratoire d'hématologie du CHU

HASSAN II. La numération formule sanguine, le frottis sanguin, le myélogramme et parfois le caryotype ont été réalisés chez l'ensemble des patients.

Cette étude nous montre que l'âge moyen des patients affectés par la LMC était de 53 ans avec un pic à partir des 50 ans et que le sex-ratio H/F est de 2,4 c'est-à-dire que la pathologie est à dominance masculine. Ces résultats sont en accord avec des études faites par la ligue nationale contre le cancer (Janvier 2008) qui révèle qu'une étude réalisée sur 700 cas de LMC en France montre que les hommes étaient plus touchés que les femmes et que l'incidence de la LMC augmente avec l'âge. L'âge moyen au diagnostic est de 52 ans. Par contre FADERL S et al [7] ont trouvé que l'âge moyen au diagnostic est de 55 ans avec 1,3 homme pour femme touchée. Le sex-ratio élevé retrouvé dans nos résultats peut s'expliquer par la taille de la population d'étude (faible effectif) et le manque des données sur le registre.

Cette étude montre également que dans les quelques cas où le caryotype a été réalisé (28%), le résultat était positif traduisant la présence du chromosome Philadelphie. Nos résultats concordent avec ceux de la revue Française des laboratoires (January 2002) et Sebahoun G [18] qui montrent que dans 95% de patients atteints de LMC présentent le chromosome Philadelphie [21].

A noter que le faible nombre de patients qui ont pu réaliser le caryotype est en relation avec le prix fortement élevé de l'analyse et le niveau socio-économique bas des patients qui ont participé à cette étude.

A l'examen clinique, Le motif majeur de consultation est la splénomégalie associée le plus souvent à un syndrome anémique. Ces données sont conformes avec celles de M LEPORRIER (1999) qui montre que l'examen clinique permet dans près de 70% des cas de palper une splénomégalie.

Sur le plan biologique, les hémogrammes réalisés ont mis en évidence une hyperleucocytose majeure d'une moyenne de 223 806 (/mm<sup>3</sup>) à prédominance neutrophilie, l'examen du frottis sanguin a permis de montrer une myélémie variable faisant évoquer le diagnostic de la LMC. Ces résultats sont similaires à ceux publiés par la revue de la médecine générale février 2000, et qui montrent que les examens biologiques concernant la LMC traduisent une élévation des GB habituellement supérieur à 25 000/mm<sup>3</sup>, ainsi que la présence de tous les stades de différenciation granulocytaire au niveau du sang périphérique.

Le myélogramme effectué chez tous les sujets était en faveur d'une LMC en phase myélocytaire chronique chez 30 patients (78,95 %), 7 patients en phase d'accélération (18,42 %), et chez un seul patient la LMC en phase de transformation.

CONCLUSION

La LMC est un syndrome myéloprolifératif chronique qui évolue en trois phases : chronique, accélérée et transformation en leucémie aigüe ou acutisation. Elle se caractérise par une prolifération de la lignée granuleuse et par la présence d'une anomalie cytogénétique acquise : le chromosome Philadelphie. Un syndrome anémique et une splénomégalie sont souvent associés. Les examens fondamentaux pour affirmer le syndrome myéloprolifératif et le caractériser sont hémogramme, l'examen de la moelle et le caryotype.

L'hémogramme est l'examen fondamental qui permet d'évoquer le diagnostic, le myélogramme permet cependant de stadifier la maladie et de réaliser le caryotype initial. Le critère fondamental pour confirmer le diagnostic est la présence du gène de fusion BCR-ABL détecté par biologie moléculaire.

L'examen du frottis sanguin permet de retrouver des anomalies caractéristiques : hyperleucocytose majeure à prédominance de PNN associée à une basophilie et une éosinophilie, avec présence de myélémie estimée à 25 %, de rares cas de thrombocytose et de monocytose ont été notés.

La LMC a largement bénéficié d'un diagnostic de plus en plus précoce mais aussi de possibilités thérapeutiques nouvelles et efficaces, qui permettent une guérison et/ou une rémission cytogénétique.

## Glossaire

Moelle Osseuse : partie centrale de nos os, dans laquelle la majorité des cellules sanguines sont fabriquées et emmagasinées.

BCR : région des points de cassure. Gène se trouvant sur le chromosome humain 22 et jouant un rôle dans la pathophysiologie de la LMC.

BCR-ABL : le gène anormal qui caractérise les cellules souches leucémiques de la plupart des personnes souffrant de LMC.

Glivec : marque nominative du médicament anti-LMC de Novartis. Le nom générique de Glivec est Imatinib mésylate, aussi désigné sous le nom d'IM.

Myélofibrose : remplacement des cellules souches du sang dans la moelle osseuse par du tissu fibreux.

Myélémie : consiste en un passage dans le sang circulant de différents éléments immatures des lignées myéloïdes médullaires (myélocytes, métamyélocytes, myéloblastes ou érythroblastes) visibles sur un frottis sanguin.

Tyrosine kinase : enzyme impliquée dans diverses formes de communication à l'intérieur des cellules. Le gène BCR-ABL code pour une tyrosine kinase anormale qui est responsable de la LMC.

Translocation : processus qui survient lorsqu'un segment du matériel génétique d'un chromosome est échangé avec un segment d'un autre chromosome.

# Bibliographique et webographie

## Bibliographique et webographie

[1]: Aurore T ; Mansoury K ; Aurore T ; 2006 ; Etudiants du module BCP608 "signalisation cellulaire", Université Bordeaux-1.

[2]: Buchdunger E ; Zimmermann J ; Meet H ; Meyer T ; Muller M ; Druker BJ ; and al ; 1996 ; inhibition of the ABL protein-tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylaminopyrimidine derivative ; 56, 100-4.

[3]: Charin M ; Yanneste hématologie. Aspect théorique et pratique.

[4]: CML Society of Canada. 2007 All Rights Reserved Copyright.

[5]: Druker BJ; Tamura S; Buchdunger E; Ohno S; Segal GM; Fanning S; and al; 1996. Effects of a selective inhibitor of the ABL tyrosine kinase on the growth of BCR-ABL positive cells *Nat Med.* 2, 561-566.

[6]: Faderl S; Talpaz M; Estov Z; Kantarjian HM; 1999 chronic myelogenous leukemia: Biology and therapy *Ann intern Med.* 131, 207-19.

[7]: Guilhot F ; Chastang C ; Michallet M ; Guerciba ; Harousseau LJ ; Maloisel F ; and al. 1997, Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French chronic myeloid leukemia study group. *New engl j Med.* 337,223-9.

- [8] : Hellmann R; Heimpel H; Hasfod J; Kolb HJ; Pralle H; Hossfeld DK; and al. 1994; Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. 84, 4064-77
- [9]: Hématologie ; 2003. 9, 1-43-56.
- [10]: Joffin C; Afonso A ; Activité technologiques en hématologie et en immunologie.
- [11] : Leucémie myéloïde chronique de présentation atypique : Dossier 2007-4
- [12]: [Médecine thérapeutique; 2005. 11, 6, 428-36.](#)
- [13] : Ohnishi K; Ohno R; Tomonaga M; Kamada N; Onozawa K; Kuramoto A; and al. 1995 Randomized trial comparing interferon alpha with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. 86, 906-16
- [14]: [Revue Française des Laboratoires 2002, Issue 339](#), Pages 27-31
- [15] : Revue de la médecine générale N°170 Février 2000
- [16]: Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1999; 340, 1330-4
- [17]: Sebahoun G : Hématologie clinique et biologique
- [18]: Talpaz M; McCredie KB; Mavligit GM; Gutterman JU; 1983; Leukocyte interferon-induced myeloid cytoreduction in chronic myelogenous leukemia. 62, 689-92.
- [19]: [www.med.univ-angers.fr](http://www.med.univ-angers.fr) (laboratoire d'hématologie de CHU d'angers)
- [20] : [www.infocancer.org](http://www.infocancer.org)
- [21] : [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0338989802801378](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0338989802801378)