Institutional Repository - Research Portal
Dépôt Institutionnel - Portail de la Recherche
researchportal.unamur.be
University of Namur

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Évaluation de l'usage des inhibiteurs de tyrosines kinases ciblant la BCR-ABL lors de la procréation chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique

Schauwers, Xavier

Award date:
2022

Awarding institution:
Universite de Namur
Université Catholique de Louvain

Link to publication

General rights
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Download date: 27. Apr. 2024

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Évaluation de l'usage des inhibiteurs de tyrosines kinases ciblant la BCR-ABL lors de la procréation chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique.

Auteur : Schauwers Xavier
Promoteur(s): Pr. Doyen Chantal
Année académique 2021-2022
Master en Sciences Pharmaceutiques à finalité spécialisée

UNIVERSITÉ DE NAMUR

UCLouvain

ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e)

SCHAUWERS Xavier.....

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

Évaluation de l'usage des inhibiteurs de tyrosines kinases ciblant la BCR-ABL lors de la procréation chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complétement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à Bousval....., le 03/02/2022

Signature de l'Etudiant,

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux, ...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave ».

Remerciements

Je tiens à remercier tout particulièrement mon promoteur, le professeur émérite Chantal Doyen pour tout le temps passé à encadrer, lire et commenter ce travail. Je la remercie également pour ses précieux conseils, sa disponibilité et pour le partage de sa grande expertise qui m'ont poussé et motivé à explorer ce vaste sujet.

Je remercie ma famille pour leurs relectures et leurs conseils à propos de ce mémoire ainsi que pour leur soutien, leurs encouragements et l'aide apportés tout au long de ce parcours universitaire à l'Université de Namur.

TABLE DES MATIÈRES

1. LISTE DES ABRÉVIATIONS 6

2. INTRODUCTION 8

2.1 OBJECTIFS DU MÉMOIRE 9

3. MÉTHODE DE RECHERCHE. 10

3.1 BASES DE DONNÉES UTILISÉES 10
3.2 CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION 11

4. LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE 12

4.1 HISTORIQUE 12
4.2 CARACTÉRISTIQUE GÉNÉTIQUE DE LA MALADIE 12
4.3 CARACTÉRISTIQUES ET DIAGNOSTIC DE LA MALADIE 14
4.3.1 Hémogramme 14
4.3.2 Myélogramme 14
4.3.3 Examen Cytogénétique 15
4.3.4 Examen moléculaire 15
4.4 PHASES ÉVOLUTIVES 16
4.4.1 Phase Chronique (CP-CML) 16
4.4.2 Phase Accélérée (AP-CML) 17
4.4.3 Phase Aigüe ou blastique (BP-CML) 17
4.4.4 Evolution de la LMC avant les traitements par TKI 17

5. TRAITEMENTS. 18

5.1 DÉFINITION DES RÉPONSES AU TRAITEMENT DE LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE. 18
5.2 TRAITEMENTS ENVISAGÉS ET ENVISAGEABLES 18
5.2.1 L'hydroxyurée 19
5.2.2 L'allogreffe de moelle (allogreffe de cellules souches hématopoïétiques) 19
5.2.3 Interféron alpha (INFα) 19
5.2.4 Inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant BCR-ABL 20
5.2.5 Inhibiteur BCR-ABL de première génération, l'Imatinib. 20
5.2.6 Inhibiteurs BCR-ABL de seconde et de troisième génération. 20
5.3 SÉLECTION ET SUIVI DU TRAITEMENT DE FAÇON GÉNÉRALE. 22
5.4 RÉMISSION SANS TRAITEMENT (TREATMENT-FREE REMISSION)(TFR) 25

6. LA PROCRÉATION CHEZ LE PATIENT MASCULIN ATTEINT DE LMC SOUS TKI 26

6.1 INTRODUCTION: LA FERTILITÉ INITIALE. 26
6.2 IMPACT D'UN TRAITEMENT AUX INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE SUR LA FERTILITÉ MASCULINE. 27
6.2.1 Résultats des recherches sur l'impact des TKI sur la fertilité masculine. 27
6.3 DISCUSSION DE L'USAGE DES TKI CHEZ L'HOMME SOUHAITANT PROCRÉER 29

7. LA PROCRÉATION CHEZ LA FEMME ATTEINTE DE LMC SOUS TKI 33

7.1 IMPACT D'UN TRAITEMENT AUX INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE SUR LA FERTILITÉ FÉMININE. 33
7.1.1 Résultats des recherches sur l'impact des TKI sur la fertilité féminine 33
7.1.2 Discussion de l'usage des TKI chez la femme souhaitant procréer 36
7.2 IMPACT D'UN TRAITEMENT AUX INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE SUR LA GROSSESSE 38
7.2.1 Résultats des recherches sur l'impact des TKI sur la femme enceinte 38
7.2.2 Discussion de l'usage des TKI chez la femme enceinte 42

8. CONCLUSION 47

9. RÉFÉRENCES 49

1. Liste des abréviations

ABL	Abelson
AP-CML	Accelerated phase chronic myeloid leukemia (leucémie myéloïde chronique en phase accélérée)
BCR	Breakpoint cluster region
BP-CML	Blastic phase chronic myeloid leukemia (leucémie myéloïde chronique en phase blastique)
CBIP	Centre belge d'information pharmacothérapeutique
CCyR	Complete cytogenetic response (réponse cytogénétique complète)
CHR	Complete hematological response (réponse hématologique complète)
CMR	Complete molecular response (réponse moléculaire complète)
CP-CML	Chronic phase chronic myeloid leukemia (leucémie myéloïde chronique en phase chronique)
CRAT	Centre de référence sur les agents tératogènes
E2	Oestradiol
ELN	European LeukemiaNet
ELTS	EUTOS long-term survival score
EUTOS	European treatment and outcome study for CML
FISH	Fluorescence in situ hybridization (hybridation in situ en fluorescence)
FIV	Fécondation in vitro
FSH	Follicle stimulating hormone (hormone folliculo-stimulante)
GIMEMA	Gruppo italiano malattie ematologiche dell'adulto (Groupe italien des maladies hématologiques de l'adulte)
HAS	Haute autorité de santé
HCG	Human chorionic gonadotropin (Hormone chorionique gonadotrope humaine)
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire.
INFα	Interféron alpha
IVG	Interruption volontaire de grossesse
JAK	Janus kinase
LH	Luteinizing hormone (hormone lutéinisante)
LMC	Leucémie myéloïde chronique

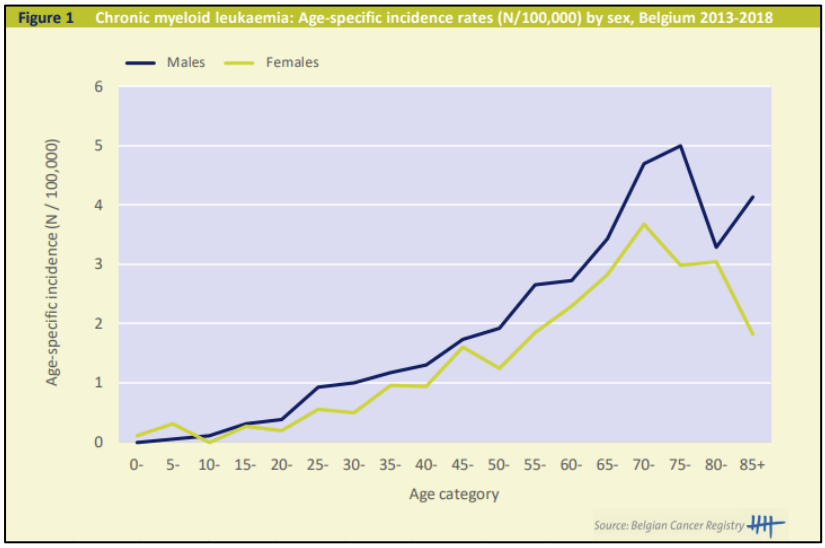
LNC	Leucémie chronique à neutrophiles
MMR	Major molecular response (réponse moléculaire majeure)
OMS	Organisation mondiale de la santé
OS	Overall Survival (taux de survie)
P	Progestérone
PCR	Polymérase chain reaction (réaction en chaîne par polymérase)
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor (facteur de croissance dérivé des plaquettes)
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor (récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes)
PFS	Progression Free Survival (survie sans progression)
Ph	Chromosome de Philadelphie
Ph+	Chromosome de Philadelphie Positif
PMA	Procréation médicalement assistée
PRL	Prolactine
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RCT	Randomized controlled trial (Essai clinique randomisé)
RT-PCR	Reverse transcriptase polymerase chain reaction (réaction de polymérisation en chaine par transcription inverse)
SNC	Système nerveux central
STAT	Signal transducers and activators of transcription (transducteur de signal et activateur de transcription)
STIM	Stop imatinib
T	Testostérone
TK	Tyrosine Kinase
TKI	Inhibiteur de Tyrosine Kinase
WHO	World Health Organization

2. Introduction

En novembre 2001, un nouveau traitement, qui s'annonce révolutionnaire, arrive sur le marché. Il s'agit d'un inhibiteur de la tyrosine kinase (TKI) ciblant le gène BCR-ABL, l'imatinib, commercialisé par la société Novartis sous le nom de GLIVEC®. Très vite, la molécule prend la place de traitement de première intention dans la prise en charge de la LMC. L'inhibition de l'action de la tyrosine kinase codée par le BCR-ABL permet d'obtenir une survie sans progression (PFS), jamais atteinte auparavant. Le traitement à base d'inhibiteurs de tyrosine kinase connut une évolution rapide. Le nilotinib et dasatinib, TKI de seconde génération ont amélioré le taux de réponses chez les patients résistants ou intolérants à l'imatinib. Cet élargissement de l'offre médicamenteuse a permis d'améliorer remarquablement la survie chez les patients souffrant de LMC. En seulement 10 ans, grâce aux TKI, la LMC , autrefois toujours mortelle chez les patients qui ne bénéficiaient pas d'une allogreffe, est devenue une maladie chronique compatible avec une survie normale. En outre le traitement par TKI peut être interrompu avec succès chez certains patients.

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une maladie touchant toutes les tranches d'âge. Selon *le registre belge du cancer*, en 2018 l'âge médian au diagnostic est de 64 ans. L'incidence en Belgique est de 1,2 pour les femmes et 1,5 pour les hommes par 100 000 personnes. L'incidence augmente avec l'âge et la maladie touche sensiblement plus les hommes que les femmes, tel que représenté par la figure 1. Cependant, une part non négligeable de patients déclare la maladie entre leur 20ème et 40ème années de vie (Belgian Cancer Registry, 2021). Cette tranche d'âge inclut l'âge moyen auquel les femmes européennes et belges donnent naissance à leur premier enfant (Eurostat, 2021). La maladie peut ainsi atteindre des personnes en âge de procréer mais dont la chimiothérapie est continue. Or, de façon générale, les inhibiteurs de tyrosines kinases sont contre-indiqués durant la grossesse. (CBIP, Inhibiteurs de protéines kinases, 2021) L'objectif de ce mémoire sera donc d'étudier et de discuter des solutions permettant aux jeunes adultes de pouvoir satisfaire leur désir d'enfant tout en contrôlant la maladie maligne.

Figure 1. *Incidence annuelle par 100,000 habitants dans les différents groupes d'âge de patients atteint de CML diagnostiqué par sexe, en Belgique entre 2013-2018. (Belgian Cancer Registry, 2021)*



2.1 Objectifs du mémoire

Après une consultation des ouvrages de référence, le centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP) se contente de contre-indiquer l'utilisation des TKI durant la grossesse. En ce qui concerne le programme Cybele©, celui-ci synthétise les données de sécurité de ces différents produits. Le programme met en évidence que les recommandations de chaque étape de la conception se fondent sur « des preuves scientifiques humaines limitées »(Cybele©,2019). En ce qui concerne les TKI les plus récents, tel que le bosutinib ou le ponatinib, les recommandations se fondent sur des données précliniques (Cybele© bosutinib, 2019) (Cybele© ponatinib 2019). Le centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), un site français spécialisé dans les agents tératogènes, ne reprend pas les différents TKI. (CRAT, 2018)

La carence d'informations sur la question est assez flagrante. Il peut ainsi devenir difficile pour un professionnel de santé de prendre une décision en ce qui concerne la prise en charge médicamenteuse durant la grossesse pour un patient touché par la LMC. Ce mémoire tentera d'éclaircir la situation en ce qui concerne la sécurité d'utilisation de ce type de traitement au moment de la conception et durant la grossesse. Il proposera également des pistes de réflexion aux spécialistes en hématologie et en gynécologie, ainsi qu'aux pharmaciens cliniciens.

3. Méthode de Recherche.

3.1 Bases de données utilisées

Les sections décrivant la maladie et son traitement se fondent sur les documents et les lignes directrices mis à disposition par l'Eurepean LeukeamiaNEt (ELN). Il s'agit d'un vaste réseau européen, réunissant de nombreux centres et chercheurs investis dans la recherche sur la leucémie. Le réseau constitue un organisme de référence en matière de leucémies.

Les bases de données utilisées dans la recherche de l'impact des TKI sur la procréation sont PubMed, Cochrane, EBMPracticeNet. En ce qui concerne les données spécifiques aux molécules et à leurs recommandations d'usage général, celles-ci ont été collectées sur les sites du CBIP et du Cybele©. Les différents articles issus de ces recherches ont été consultés dans leur entièreté et analysés de façon minutieuse. L'objectif de la recherche était d'extraire des données sur la sécurité d'usage des différents TKI durant la grossesse.

Sujet recherché	Terme MeSH
Pré conceptuel	*Fertility*
Grossesse	*Pregnancy rate ; Pregnancy Trimesters ; Fetal Viability, Fetal Weight*
Pharmacocinétique	*Pharmacokinetics*
Inhibiteurs de tyrosine kinase	*Imatinib Mesylate ; Dasatinib ; Bosutinib ; Nilotinib, Ponatinib*
Autres traitements de la LMC	*Interferon alpha-2 , Hydroxyurea, Busulfan*
LMC	*Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive*

***Tableau 1**. Termes MeSH utilisés pour la recherche*

3.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les études ont été incluses en utilisant la méthode PICO.

	Inclusions	Exclusions
Population d'étude sélectionnée	Âge de plus de 18 ans Hommes et Femmes atteints de LMC BCR-ABL positif Grossesse programmée et non programmée.	Personnes plus de 18 ans. Hommes et femmes non leucémiques.
Intervention	Traitement aux TKI ciblant BCR-ABL : Imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib	Traitement par le Ponatinib, busulfan, hydroxyurée.
Contenu	Effets indésirables observés durant les grossesses sous traitement	Prise en charge et alternatives non médicamenteuses.
Date et disponibilité	Littérature disponible sur les 10 dernières années ; texte disponible entièrement	Abstract uniquement
Langue de recherche	Anglais ou français	Autres langues
Type de documents	Revues systématiques, Guidelines, rapports de cas, Résumé des caractéristique du produit (RCP). Etude randomisée contrôlée (RCT)	Études animales

***Tableau 2**. Critères d'inclusion et d'exclusion utilisés pour la sélection d'articles*

4. La Leucémie Myéloïde Chronique

4.1 Historique

La leucémie myéloïde chronique est une néoplasie myéloproliférative, autrement dit une maladie clonale de la cellule souche. Dès 1960, Peter Nowell et David Hungerford mettent en évidence un chromosome 22 de taille anormalement réduite, il sera nommé chromosome de Philadelphie (Ph), en référence au lieu de la découverte. Ce n'est qu'une dizaine d'années plus tard en 1974, que Janet Rowley décrivit la translocation réciproque entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 (voir figure 2) à l'origine du chromosome de Philadelphie t(9 ;22) (q34;q11.2). La présence du gène de fusion BCR-ABL caractérise la totalité des leucémies myéloïdes chroniques Ph+ ou LMC typiques (Gonon-Demoulian et al., 2014).

4.2 Caractéristique génétique de la maladie

La translocation des chromosomes 9 et 22 mène à la formation d'une séquence, sur le chromosome 22, appelée BCR-ABL, acronyme de Breakpoint Cluster Region ainsi que Abelson. L'expression de cette région anormale résulte en la production d'une protéine membranaire de type tyrosine kinase (TK), mutée. La protéine en question existe sous 3 formes principales P190, P210 et P230 (Deininger et al, 2020).

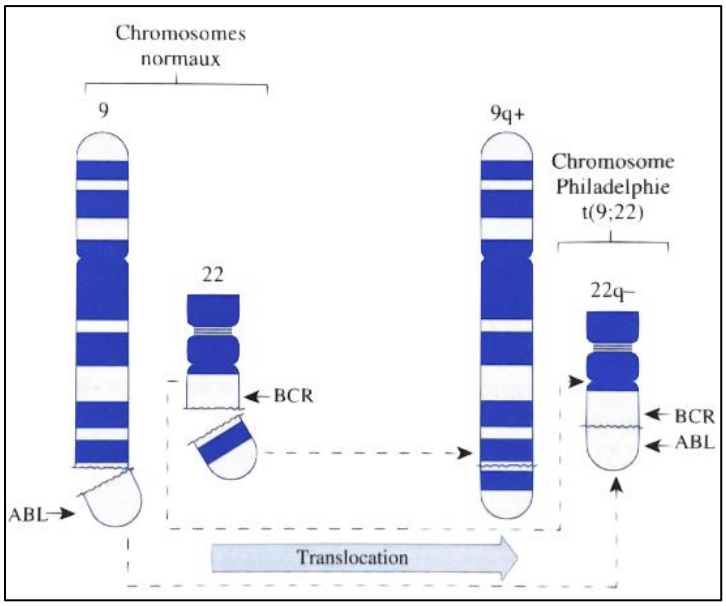
Cependant, il est intéressant de souligner que des variations interindividuelles dans la séquence BCR-ABL du chromosome de Philadelphie existent. Ces variations sont liées à la *breakpoint cluster region* (BCR) impliquée dans la formation du chromosome de Philadelphie Trois points de cassure principaux ont été identifiées, une région micro, une région mineure ainsi qu'une région majeure. Précisons que ces différentes régions se situent sur le chromosome 22 (Deininger et al., 2020).

Il est important de définir les patients qui seront abordés dans ce mémoire car d'autres points de cassures peuvent être impliqués dans une translocation qui résulte en la formation de chromosomes de Philadelphie différents. Ces chromosomes possèdent *de facto* un gène BCR-ABL traduit en des protéines de type tyrosine kinase, conduisant parfois à d'autres hémopathies malignes que la LMC (Deininger et al, 2020).

Brièvement, le chromosome de Philadelphie incluant la région « micro BCR », la protéine créée, nommée P230 est associée à une variante de la LMC, la leucémie chronique à neutrophiles (LNC) (Deininger et al, 2020).

Pour ce qui est de la combinaison de la BCR mineure avec le fragment ABL, elle résulte en un gène BCR-ABL codant pour la protéine P190. Cette dernière est associée à la leucémie aiguë lymphoblastique qui sera dès lors de type Philadelphie positive. Quelques rares cas de LMC sont concernés par ce type de gène BCR-ABL. (Deininger et al, 2020)

Figure 2. *Translocation BCR-ABL de la leucémie myéloïde chronique (Hillman et al. 2007)*



Enfin la protéine p210 résulte de la translocation d'une région BCR majeure avec la séquence ABL. Cette protéine concerne la très grande majorité des individus souffrant de LMC. (Melo, 1997).

Des transcrits atypiques du gène BCR-ABL existent également. Ils concernent moins de 5% des patients atteints de LMC et sont des transcrits BCR-ABL dont l'exon2 d'ABL est manquant (e13a3 ou e14a3) ou qui résulte d'une BCR qui ne peut pas être considérée comme majeure, mineure ou micro (e1a2, e6a2, e8a2 ou e19a2). (Hochhaus et al, 2020)

Ces quelques précisions permettent de comprendre que la seule présence du chromosome de Philadelphie est insuffisante au diagnostic de la LMC. Le chromosome de Philadelphie est une caractéristique présente et indispensable au diagnostic de la LMC mais peut être présente dans d'autres maladies.

4.3 Caractéristiques et diagnostic de la maladie

De cette façon, plusieurs examens devront être conduits afin de différencier la LMC des autres hémopathies malignes possédant des caractéristiques proches. Il n'est pas rare que ce syndrome myéloprolifératif soit asymptomatique. Le plus souvent, la maladie est décelée à la suite d'un hémogramme réalisé dans un contexte clinique peu spécifique. Par exemple, la maladie fut décelée fortuitement chez une jeune fille sur base d'une prise de sang réalisée après une chute à vélo. Les symptômes peuvent être: amaigrissement, sueurs nocturnes, asthénie ou gène abdominale en cas de splénomégalie et parfois de la fièvre. Ces symptômes sont surtout présents en cas d'hyperleucocytose majeure. (Haferlach et al., 2014)

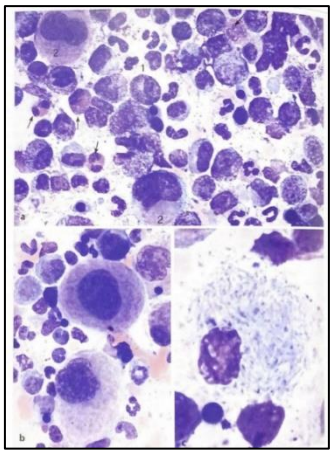
4.3.1 Hémogramme

L'hémogramme est caractérisé par une hyperleucocytose neutrophile dépassant souvent les 50 000 unités par µl de sang. Cette masse de leucocytes inclut des neutrophiles mûrs ainsi que leurs précurseurs (métamyélocytes, myélocytes et quelques promyélocytes). Une myélémie caractérise ainsi l'hémopathie (Hillman et al., 2007). Une autre caractéristique fréquente est l'augmentation du nombre de basophiles dépassant largement 50 unités par µl. Une thrombopénie modérée, une thrombocytose ainsi qu'une anémie peuvent être rencontrées (Haferlach et al., 2014).

4.3.2 Myélogramme

Un myélogramme est toujours réalisé et est indispensable au diagnostic. Il permet également la détermination de la phase évolutive de la maladie. L'analyse de la moelle d'un patient développant la néoplasie montre une granulopoièse prédominante (Figure 3). L'analyse de la moelle osseuse est également un examen fondamental dans l'évaluation de la réponse du patient au traitement. (Haferlach et al., 2014)

Figure 3. Cytologie Médullaire au cours d'une LMC. (Haferlach et al., 2014)



4.3.3 Examen Cytogénétique

Les cellules médullaires sont mises en culture pour réaliser un caryotype. En ce qui concerne la mise en évidence du chromosome de Philadelphie, 95% pour cent des leucémies myéloïdes chroniques possèdent la translocation visible à l'analyse chromosomique, autrement dit, le chromosome de Philadelphie n'est pas strictement visible par l'intermédiaire d'un caryotype chez toutes les personnes atteintes de LMC. Dans les 5 autres pour cent, une fusion BCR-ABL-inframicroscopique peut être mise en évidence par RT-PCR ou hybridation in situ en fluorescence (FISH) par l'intermédiaire d'amorces spécifiques. Sans cette méthode, le chromosome de Philadelphie n'est pas décelé et est dit cryptique. Cependant, tel que cité plus haut, la présence du chromosome de Philadelphie peut faire référence à d'autres hémopathies. (Haferlach et al., 2014).(Hillman et al., 2007)

4.3.4 Examen moléculaire

L'examen moléculaire a pour objectif de qualifier et de quantifier le transcrit BCR-ABL à des fins de diagnostic et de suivi.

Une RT-PCR qualitative du sang périphérique est obligatoire afin d'identifier le type de transcrit BCR-ABL. De cette façon, lorsque le TKI sera administré, la séquence à surveiller sera connue. Ce qui permet d'éviter qu'une impression de réponse moléculaire complète (CMR) ne soit perçue à tort, alors qu'en fait, cette impression ne serait le résultat que de l'analyse du mauvais type de séquence BCR-ABL.

Une RT-PCR quantitative n'est pas obligatoire au diagnostic. Quand l'examen moléculaire relève la présence de BCR-ABL mais que le chromosome de Philadelphie n'a pas pu être mis en évidence durant l'examen cytogénétique, il faut réaliser une FISH. La quantification permet le suivi du patient et de connaitre la réponse de ce dernier au traitement. (Hochhaus et al, 2020)

4.4 Phases évolutives

La leucémie myéloïde chronique évolue en suivant différentes phases. L'hémogramme et le myélogramme permettent d'identifier la phase dans laquelle le patient se situe.

4.4.1 Phase Chronique (CP-CML)

La phase chronique (absence d'excès de blastes) constitue la phase dans laquelle la grande majorité des patients se situe au diagnostic. La phase chronique se poursuit durant plusieurs années en l'absence de traitement par TKI. Le traitement mis en place a pour objectif d'obtenir une réponse cytogénétique complète puis une réponse moléculaire complète (CMR). Les symptômes cliniques associés sont ceux décrits précédemment, même s'il n'est pas rare que cette phase soit asymptomatique. Après 3 à 5 ans en moyenne, l'absence de traitement efficace conduira la maladie à évoluer vers la phase d'accélération.

Pour différencier la phase chronique de la phase accélérée (AP-CML), des critères proposés par l'organisation mondiale de la santé (OMS ou WHO) et l'ELN ont été utilisés. La liste de ces critères est repris dans le tableau 3. La définition de la phase chronique implique qu'aucun de ces critères ne sont rencontrés. *(Baccarani et al., 2006)*

WHO criteria[23]	Other criteria, including this report[15-22]
Blast cells in blood or bone marrow 10%-19%	Blast cells in blood or bone marrow 15%-29%; blast cells plus promyelocytes in blood or bone marrow more than 30%, with blast cells less than 30%
Basophils in blood 20% or more	Basophils in blood 20% or more
Persistent thrombocytopenia (platelet count less than 100×10^9/L) unrelated to therapy	Persistent thrombocytopenia (platelet count less than 100×10^9/L) unrelated to therapy
Thrombocytosis (platelet count greater than 1000×10^9/L) unresponsive to therapy	Not included
Increasing spleen size and increasing WBC count unresponsive to therapy	Not included
Cytogenetic evidence of clonal evolution (the appearance of additional genetic abnormalities that were not present at the time of diagnosis)	Not included

Tableau 3. *Liste des critères proposé par l'OMS et l'ELN pour définir la phase accélérée. (Baccarani et al., 2006)*

4.4.2 Phase Accélérée (AP-CML)

Durant cette phase, le patient sera souvent symptomatique : sueurs nocturnes, fatigue, perte de poids. Le traitement cytoréducteur mis en place ne permet plus de réduire efficacement le nombre de neutrophiles et de plaquettes circulant. On parle de phase accélérée lorsque le pourcentage de blastes médullaires atteint 10-19% ainsi que lorsque la thrombocytopénie s'accentue en se traduisant par un taux de plaquettes inférieur à 100 g/l. Durant cette phase, les cellules granuleuses peuvent former des tumeurs appelées chloromes. D'autres signes cliniques caractéristiques de cette phase sont des adénopathies et parfois une myélofibrose médullaire (Haferlach, et al, 2014).

4.4.3 Phase Aigüe ou blastique (BP-CML)

Cette dernière phase est la progression de la phase accélérée, la proportion de blastes continue à augmenter pour finalement donner des caractères similaires à ceux d'une leucémie aigüe (présence de nombreux blastes avec le plus souvent anémie et thrombopénie). Il n'est pas surprenant d'observer des mutations oncogènes de p53 ainsi que de la protéine du rétinoblastome.

4.4.4 Evolution de la LMC avant les traitements par TKI

Historiquement avant l'arrivée des traitements par TKI, la grande majorité des patients qui n'avaient pas pu bénéficier avec succès d'une allogreffe de cellules hématopoïétiques évoluaient vers les phases accélérée puis blastique, pour lesquelles les traitements étaient inefficaces et qui entraînaient le décès.

Pour les patients traités par TKI, ces phases sont devenues rares.

5. Traitements.

5.1 Définition des réponses au traitement de la leucémie myéloïde chronique.

Le suivi de l'efficacité du traitement se fonde sur trois types de réponses : les réponses hématologique, cytogénétique et moléculaire.

La réponse hématologique correspond à l'analyse de la formule sanguine. Après l'instauration du traitement, un suivi régulier de l'hémogramme est maintenu jusqu'à sa normalisation. Une réponse hématologique complète (CHR) correspond à un retour à un nombre physiologiquement normal de leucocytes, de plaquettes, et de cellules immatures. (Hochhaus et al., 2020)

La réponse cytogénétique est évaluée sur base du pourcentage de cellules possédant le chromosome de Philadelphie contenu dans un échantillon de moelle osseuse. En fonction du pourcentage de cellules Ph+, la réponse cytogénétique peut être absente (100 % Ph+), minime (65 à 95% Ph+), mineure (35 à 65% Ph+), partielle (1 à 35% Ph+) ou complète (0% Ph+) (CCγR). La réponse cytogénétique majeure peut être partielle ou complète. (Hochhaus et al., 2020)

La réponse moléculaire correspond à la quantité de gène BCR-ABL qui peut être détectée par PCR. La réponse moléculaire peut être majeure (MMR ou MR^3) c'est-à-dire que la quantité de BCR-ABL correspond à une chute de 3 logarithmes de la valeur initiale. Lorsque la chute est de 4, 4,5 ou 5 logarithme de la valeur initiale (respectivement MR^4, $MR^{4.5}$,MR^5), la réponse moléculaire est dite complète (CMR). Contrairement à la réponse cytogénétique, qui n'est évaluable que sur le caryotype médullaire, la réponse moléculaire peut être suivie sur un prélèvement sanguin. Cependant Hochhaus et al. ne recommandent pas l'utilisation du terme CMR plutôt remplacé par « leucémie moléculairement indétectable ». (Hochhaus et al., 2020)

5.2 Traitements envisagés et envisageables

La Leucémie Myéloïde Chronique a connu au début des années 2000 un changement brutal dans sa ligne de traitement. L'imatinib, premier TKI ciblant BCR-ABL mis sur le marché, a pris rapidement une place importante dans les traitements de première ligne de l'époque. Les TKI révolutionnent la prise en charge de la maladie en amenant un nombre de réponses cytogénétiques jamais atteint auparavant chez les patients. À tel point que l'ELN, n'évoque plus dans ses recommandations le busulfan ou l'hydroxyurée, alors qu'ils constituaient le traitement de base historique (Hochlaus et al., 2020). Du fait de son usage nul

ainsi que de son effet hautement fœtotoxique, le busulfan ne sera pas développé. L'effet foetotoxique est évident, les agents alkylants s'opposent à la réplication de l'ADN, ce mécanisme va à l'encontre de la prolifération cellulaire rencontrée lors de la formation d'un fœtus.

5.2.1 L'hydroxyurée

Au même titre que l'agent alkylant précité, l'hydroxyurée (ou hydroxycarbamide), ne constitue désormais plus la base de traitement de la LMC. Cependant cette molécule peut encore être donnée chez les patients possédant un nombre élevé de globules blancs et qui sont en attente de résultats des tests cytogénétiques. (Hochlaus et al., 2020). La posologie associée est de 2 à 8 grammes par jour d'hydroxyurée, avec un suivi assuré par des hémogrammes réalisés 1 fois par semaine. (Hillman et al. 2007). En ce qui concerne la fertilité, l'hydroxyurée a montré chez l'animal des cas d'atrophie testiculaire ainsi qu'une altération de la morphologie de la tête des spermatozoïdes (Evenson et al., 1993). Cybele©, fait état de plusieurs cas de malformation sévère durant la grossesse (Cybele© ,Hydroxycarbamide, 2019).

Après plusieurs recherche PubMed, en utilisant l'équation *("Hydroxyurea"[Mesh]) AND "Fertility"[Mesh]*, aucune donnée récente (date de parution inférieure à 15 ans) en rapport avec ce sujet chez l'homme n'a pu être trouvée. Le traitement apparait comme abandonné de façon générale dans le traitement chronique de la LMC. Avant le début du traitement, il pourrait donc être intéressant de se montrer prudent en proposant la conservation du sperme si le patient est indécis sur ses choix.

5.2.2 L'allogreffe de moelle (allogreffe de cellules souches hématopoïétiques)

Cette intervention est devenue extrêmement rare dans le traitement de la LMC. Cette procédure, visant à remplacer l'hématopoièse Ph+ par l'hématopoièse d'un donneur sain, avec en outre un effet greffe contre leucémie est grevée d'une morbi-mortalité importante mais constituait avant les TKI le seul traitement curatif, uniquement accessible aux patients jeunes avec un donneur compatible (Hochhaus et al., 2020).

5.2.3 Interféron alpha (INFα)

À côté du busulfan et de l'hydroxyurée, l'interféron alpha se présentait comme un traitement beaucoup plus prometteur pour la LMC. Il fut le traitement principal avant l'introduction des TKI. Le traitement a enregistré un nombre plus important de rémissions cytogénétiques et a pu enregistrer un meilleur taux de survie à 5 ans par rapport au busulfan et à l'hydroxyurée (Bonifazi et al.; 2001). L'INFα n'est plus disponible sur le marché que sous la forme

recombinante alpha 2a (PEGASYS®) qui n'est pas remboursé en Belgique dans cette indication (CBIP Interférons, 2021).

L'interféron alpha est une glycoprotéine, sa structure est de type hélice alpha. Le mécanisme d'action de cette protéine consiste en l'activation de la voie JAK-STAT par le biais d'une liaison à un récepteur transmembranaire. La transduction de ce signal conduit à la transcription de gènes antiprolifératifs et induisant l'apoptose de la cellule. L'action des interférons est bien moins ciblée que celle des TKI ciblant BCR-ABL. Cet effet beaucoup plus large peut ainsi justifier son inclusion dans la thérapie de certains patients en complément de la thérapie au TKI ciblant BCR-ABL. Cependant dans la pratique courante, les TKI ont pris la place des interférons dans le traitement de fond de la maladie. L'interféron reste un outil possible dans le traitement de la LMC, mais il n'est plus qu'un éventuel adjuvant (Talpaz et al; 2015).

5.2.4 Inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant BCR-ABL

Les TKI sont des médicaments antitumoraux mis en œuvre dans le cadre d'une thérapie ciblée. Les TKI ciblant BCR-ABL sont une catégorie incluant plusieurs molécules. L'imatinib, qui a déjà été évoqué, est le premier à avoir été mis sur le marché. Il a été suivi, 5 ans plus tard, par le dasatinib (Sprycel®), lui-même suivi par le nilotinib (Tasigna®) un an plus tard. Enfin, le bosutinib (Bosulif®) et le ponatinib (Iclusig®) sont arrivés sur le marché en 2013 (CBIP Inhibiteurs de protéines kinases, 2021).

5.2.5 Inhibiteur BCR-ABL de première génération, l'Imatinib.

L'Imatinib a rapidement remplacé l'interféron alpha, car les études randomisées de phase III ont pu mettre en évidence des taux de CHR et de CCyR plus élevés, et surtout une augmentation de la PFS et de la survie globale (OS), avec des effets indésirables tolérables pour le patient (O'Brien et al., 2003). Les effets indésirables notables du traitement sont des œdèmes, des nausées, des crampes musculaires, des éruptions cutanées et de la diarrhée. La dose habituellement administrée est de 400mg par jour (Hochhaus et al., 2020).

5.2.6 Inhibiteurs BCR-ABL de seconde et de troisième génération.

En une vingtaine d'années, le traitement de la leucémie myéloïde chronique a donc évoluée. Le passage des interférons aux TKI était évident, mais la place des autres TKI dans la ligne de traitement s'est avérée plus difficile à déterminer.

Le développement des TKI s'est poursuivi car malgré les résultats convaincants de l'imatinib, la molécule ne s'avérait pas efficace dans tous les cas. En effet, certains patients

peuvent vivre une progression de la maladie malgré le traitement d'imatinib. L'introduction de l'imatinib peut entraîner des réponses insuffisantes ou des effets secondaires difficilement supportés par certains patients. En effet les TKI de seconde et troisième génération furent développés afin de lutter contre ces différents défis.

5.2.6.1 Le dasatinib

L'administration de dasatinib a ainsi permis d'obtenir significativement plus de réponses cytogénétiques complètes que l'imatinib même après 5 ans. (Cortes et al, 2016). D'un point de vue des effets indésirables, les cas de thrombocytopénie étaient plus fréquents mais les effets gastro intestinaux étaient plus limités. Il y a aussi une toxicité pulmonaire (épanchement, hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)). Cependant, le dasatinib n'a pas démontré un meilleur taux de survie que l'imatinib. La dose administrée est de 100 mg par jour en 1ère ligne (Naqvi et al., 2020). Le dasatinib est efficace contre des formes de CML résistantes à l'imatinib et le nilotinib. Une autre différence avec l'imatinib est le prix du traitement. Une boîte de 30 comprimés de 100 mg de dasatinib a un prix public de 2 856 € pour 30 comprimés contre 864,11 € pour 30 comprimés de 400 mg d'imatinib qui est génériqué car hors patente. Le système de remboursement des soins de la Belgique permet actuellement un choix de traitement qui ne dépend pas de ce facteur, ce qui n'est pas le cas de tous les pays. À noter qu'au début de leur commercialisation en Belgique, le dasatinib et le nilotinib n'étaient remboursés que lorsqu'ils étaient prescrits en 2eme ligne. (CBIP Inhibiteurs de protéines kinases, 2021).

5.2.6.2 Le nilotinib

L'apport du nilotinib dans la ligne de traitement est similaire à celui du dasatinib. Le nilotinib donne de meilleures réponses moléculaires majeures et cytogénétiques complètes par rapport à l'imatinib, mais le taux de survie reste sensiblement comparable. Le nilotinib est une molécule possédant plus d'effets off-target que l'imatinib et il est également efficace contre des formes de CML résistantes à l'imatinib et au dasatinib. Les effets secondaires les plus notables sont les maux de tête, les éruptions cutanées, les effets cardiovasculaires, les pancréatites et le prurit. Les doses sont 2x300mg par jour en première ligne et 2x400 mg par jour en 2eme ligne. Le prix public est plus élevé que celui de l'imatinib, 2 418€ pour 112 gélules de 150mg et 3180,93€ pour 112 gel de 200mg (Hochhaus et al., 2020) (Wolfe et al., 2021)(CBIP, Inhibiteurs de protéines kinases, 2021).

5.2.6.3 Le bosutinib

Le bosutinib est le dernier TKI de la seconde génération. Il possède moins d'effet off-target que les autres TKI de seconde génération tout en restant actif contre une large gamme de mutations. Le traitement permet une réponse plus rapide et plus profonde, avec de meilleures chances de MMR et de CCyR que l'imatinib mais pas de bénéficie de survie. L'effet indésirable le plus fréquent est la diarrhée. La nausée, la thrombocytopénie et une augmentation de l'alanine aminotransférase, qui est un signe d'une atteinte hépatique, sont également rencontrées. (Hochhaus et al., 2020)

5.2.6.4 Le ponatinib

Le ponatinib est le seul TKI de troisième génération pour l'instant sur le marché. Son utilisation diffère fortement des autres TKI. Il est utilisé tout particulièrement lorsque la mutation T315I du BCR-ABL est présente. Aucun autre TKI disponible sur le marché n'est actif contre cette mutation. Le ponatinib possède une toxicité vasculaire bien plus importante que les autres TKI. Cette particularité fait qu'il n'est jamais indiqué en première intention du traitement de la LMC. La balance bénéfice risque reste cependant intéressante pour les patients possédant la mutation T315I qui résistent aux autres traitements. Il est ainsi indiqué en cas de présence de la mutation T315I mais aussi chez les patients réfractaires ou intolérants aux autres TKI (Hochhaus et al., 2020) (Wolfe et al., 2021).

5.3 Sélection et suivi du traitement de façon générale.

L'imatinib et les TKI de seconde génération (dasatinib, nilotinib, bosutinib) sont les options possibles en première intention. L'apparition de ces nouvelles molécules ont rendu le choix moins évident qu'il y a 20 ans. Le choix du TKI repose sur plusieurs facteurs.

L'évaluation de la survie et celle de la réponse peuvent être représentées par des scores de risque. Ces scores de risque permettent de stratifier les populations en plusieurs sous-populations de niveaux de risques différents. Les scores de risque appliqués sont le score de Sokal, le score de l' European Treatment and Outcome Study for CML (EUTOS score), l'euro score ou l' EUTOS Long-Term Survival Score (ELTS). Le score de Sokal est le score de risque historiquement utilisé afin d'améliorer la prise en charge des premières chimiothérapies à base de busulfan ou d'hydroxyurée. En 2016, l'ELTS est introduit dans le but d'évaluer l'efficacité à long terme de la thérapie de façon prospective (ELN). Le score de Sokal reste très populaire quoique le score ELTS s'avère plus performant. (Pfirrmann et al. 2020) (ELN, ELTS-Score, 2022)

En plus de ces scores pronostiques, le suivi de la réponse hématologique, cytogénétique et moléculaire est capital dans la sélection du TKI. L'hémogramme est réalisé toutes les 2 semaines, et ce, jusqu'à ce qu'une réponse hématologique soit atteinte. La réponse cytogénétique est contrôlée sur le myélogramme tous les trois mois jusqu'à ce qu'elle soit complète. La PCR des cellules exprimée en % de BCR-ABL doit quant à elle être réalisée tous les 3 mois même lorsque la MMR est atteinte. En effet, connaitre l'état de la réponse moléculaire est indispensable à l'éligibilité du patient à interrompre le traitement (cfr point 5.4) (Hochhaus et al, 2020).

Trois moments clés dans le suivi des niveaux du transcrit BCR-ABL existent. Ces moments sont des examens moléculaires à 3, 6 et 12 mois après l'instauration du traitement. L'ELN présente des seuils de référence à atteindre à ces différentes échéances. Les résultats, comparés aux valeurs attendues (reprises dans le tableau 4), permettent de déterminer si le traitement doit être poursuivi en cas de réponse optimale, être changé quand le traitement est considéré comme un échec, ou demande une réflexion sur la continuité ou le changement du traitement en fonction des caractéristiques du patient, de ses comorbidités et de ses tolérances. (Hochhaus A. et al, 2020)

Response definitions for any TKI first line, and 2nd line in case of intolerance, all patients (CP, AP, and BC)

Time	Optimal response	Warning	Failure
Baseline		High risk Major route CCA/Ph+	
3 mos.	BCR-ABL^{IS} ≤10%* Ph+ ≤35% (PCyR)	BCR-ABL^{IS} >10%* Ph+ 36-95%	No CHR* Ph+ >95%
6 mos.	BCR-ABL^{IS} <1%* Ph+ 0% (CCyR)	BCR-ABL^{IS} 1-10%* Ph+ 1-35%	BCR-ABL^{IS} >10%* Ph+ >35%
12 mos.	BCR-ABL^{IS} ≤0.1%* (MMR)	BCR-ABL^{IS} 0.1-1%*	BCR-ABL^{IS} >1%* Ph+ >0%
Then, and at any time	MMR or better	CCA/Ph- (-7, or 7q-)	Loss of CHR Loss of CCyR Loss of MMR, confirmed** Mutations CCA/Ph+

*and/or **in 2 consecutive tests, of which one ≥1% IS: BCR-ABL on International Scale

***Tableau 4**. Feuille de route des réponses attendues après la mise en place de la première ligne de traitement (ELN PocketCard, 2013)*

En ce qui concerne la place de l'hydroxyurée, la molécule peut être utilisée sur le très court terme afin de traiter les patients symptomatiques avec un nombre de plaquettes et de leucocytes important. Tel que précité, cette molécule n'est pas utilisée dans le traitement chronique de la LMC. (Hochhaus et al, 2020)

Le TKI donné en première ligne est changé en cas d'échec ou de résistance. La seconde ligne de traitement consiste ainsi en un autre TKI qui remplace le précédent qui n'a pas permis d'obtenir une réponse moléculaire suffisante (voir tableau 5). Ce changement de traitement est associé à une recherche des mutations du domaine kinase BCR-ABL1. Si aucune mutation n'est trouvée, alors il n'existe pas de critères particuliers de sélection. Les TKI de seconde génération ont tous montré leur efficacité dans les études cliniques, mais n'ont jamais été comparés entre eux. Le choix reste ainsi plutôt subjectif. Il se base essentiellement sur le patient : âge, comorbidités, toxicités rencontrées durant l'utilisation du premier TKI. (Hochhaus et al, 2020)

Il est possible que la réponse cytogénétique ne soit jamais atteinte sous TKI. La prise quotidienne d'un TKI doit cependant continuer car il donnerait tout de même un avantage au niveau de la survie. (Hochhaus et al, 2020)

En ce qui concerne la troisième, quatrième voire cinquième ligne de traitement, l'intervention ne peut pas être prédéfinie. Le choix du TKI devrait être guidé par leur affinité aux mutations du domaine tyrosine kinase de BCR-ABL. Si T315I est identifié, seul le ponatinib est efficace. (Hochhaus et al, 2020)

Malgré les grands avantages des TKI de seconde génération, l'imatinib garde une place de choix dans la ligne de traitement de la LMC car la toxicité de cette molécule reste mieux établie et mieux connue des cliniciens. En outre c'est le traitement le moins onéreux (Wolfe et al, 2021).

Treatment recommendations

Line	Event		TKI, standard dosage[1]					Transplantation				
Chronic phase												
								Search for		alloSCT		
			Imatinib 400 mg/qd	Nilotinib 300 mg/bid	Dasatinib 100 mg/qd	Bosutinib 500 mg/qd	Ponatinib 45 mg/qd	HLA type + sibs	unrelated donor	consider	recommended	Chemotherapy
1st	Baseline		X	X	X			X[2]				
2nd	Intolerance to 1st TKI		Any other TKI approved 1st line									
	Failure 1st line of	imatinib		X[8]	X	X	X	X				
		nilotinib			X	X	X	X	X	X		
		dasatinib		X[8]		X	X	X	X	X		
3rd	Intolerance to/failure of two TKI		Any remaining TKI								X	
Any	T315I mutation						X	X	X	X		
Accelerated or blast phase												
In newly diagnosed, TKI naïve patients		start with	X[3]		X[4]			X	X			
		no optimal response, BP									X[7]	X[5]
TKI pre-treated patients			Any other TKI				X[6]				X[7]	X[5]

[1]choice of the TKI consider tolerability and safety, and patient characteristics (age, comorbidities), [2]only in case of baseline warnings (high risk, major route CCA/Ph+), [3]400 mg/bid, [4]70 mg/bid or 140 mg/qd, [5]may be required before SCT to control disease and to make patients eligible to alloSCT, [6]in case of T315I mutation, [7]only patients who are eligible for alloSCT, not in case of uncontrolled, resistant BP, [8]400 mg bid in failure setting qd: Once daily bid: Twice daily

Tableau 5. *Traitement recommandé par l'ELN dans le traitement de la LMC (ELN, PocketCard, 2013)*

5.4 Rémission sans traitement (Treatment-free remission)(TFR)

Après plusieurs années de traitement et l'obtention d'une CMR de longue durée, un arrêt du traitement peut être envisagé. La question de l'arrêt du traitement se pose également dans la grossesse, des interruptions du traitement sont envisagées, nous le verrons en détail dans le point 7.2.

La première étude prospective traitant du sujet de l'arrêt du TKI est l'étude multicentrique prospective « stop imatinib » (STIM). Les résultats de cette étude rapportent que, chez des patients ayant atteint une CMR depuis 2 ans, la persistance de la CMR après 12 mois d'arrêt de traitement était observée chez 40% des patients. Dans les autres cas, la perte de la MMR et certaines rechutes sont observées. (Mahon et al., 2010) D'autres études ont suivi, une méta-analyse de 15 études de cohorte incluant au total 500 personnes et l'étude EURO-SKI ont montré une réapparition moléculaire de BCR-ABL1 chez la moitié des patients ayant interrompu l'imatinib. Le même constat a été établi en ce qui concerne le dasatinib et le nilotinib. Dans tous les cas, une thérapie continue de TKI d'au moins 3 ans et une CMR d'un an précédait l'arrêt du traitement. Dans 80% des cas une réapparition moléculaire est observée dans les 6 à 8 mois après l'arrêt. L'arrêt du traitement est une procédure sans danger à condition qu'un suivi moléculaire de qualité est disponible et que les patients soient correctement sélectionnés. Lorsque la MMR est perdue, le TKI qui avait été interrompu est repris, 90 à 95% des patients regagnent la réponse moléculaire d'avant l'interruption. Le tableau 6 reprend l'ensemble des exigences pour être éligible à la TFR (Hochhsaus et al, 2020).

Mandatory:
- CML in first CP only (data are lacking outside this setting)
- Motivated patient with structured communication
- Access to high quality quantitative PCR using the International Scale (IS) with rapid turn-around of PCR test results
- Patient's agreement to more frequent monitoring after stopping treatment. This means monthly for the first 6 months, every 2 months for months 6–12, and every 3 months thereafter.

Minimal (stop allowed):
- First-line therapy or second-line if intolerance was the only reason for changing TKI
- Typical e13a2 or e14a2 BCR–ABL1 transcripts
- Duration of TKI therapy >5 years (>4 years for 2GTKI)
- Duration of DMR (MR^4 or better) >2 years
- No prior treatment failure

Optimal (stop recommended for consideration):
- Duration of TKI therapy >5 years
- Duration of DMR > 3 years if MR^4
- Duration of DMR > 2 years if $MR^{4.5}$

Tableau 6. *Exigences pour l'arrêt des inhibiteurs de tyrosines kinases*

6. La procréation chez le patient masculin atteint de LMC sous TKI

6.1 Introduction: La fertilité initiale.

Afin de déterminer au mieux les conséquences sur la spermatogenèse qui incombent de l'usage d'inhibiteurs BCR-ABL1, il aurait été intéressant de décrire le tableau de la fertilité attendue chez un homme leucémique sans traitement. Cependant, pour des raisons éthiques évidentes, il serait bien difficile de réaliser une étude observationnelle sur l'évolution de la fertilité chez ce type de patient. En effet, le suivi du patient consisterait à évaluer leur fertilité tout en ne les traitant pas.

Contrairement au sujet féminin, le patient masculin garde les mécanismes de spermatogénèse fonctionnels jusqu'à un âge avancé. Cependant il serait erroné d'avancer que la fertilité reste constante tout au long de la vie du patient.

Dans un premier temps, la baisse de la concentration du sperme avec l'âge fut aussi évoquée (Sasano et al. 1969). Cependant, avec les données actuelles, la baisse de concentration liée à l'âge s'est avérée inexacte. En ce qui concerne la motilité et le volume spermatique, il s'agit de paramètres connus pour diminuer avec l'âge. (Gunes et al. 2016).

La morphologie des spermatozoïdes pourrait aussi être influencée par l'âge, mais le jugement de ce facteur repose sur des critères morphologiques pouvant varier d'une étude à l'autre (Harris et al. 2011). C'est pourquoi une étude réalisée publiée dans *Human reproduction*, conduite au Canada et basée sur 12 188 échantillons collectés de 2009 à 2018, prend alors appui sur les valeurs de références des caractéristiques du sperme humain définie par l'OMS. (Cooper, et al. 2010). Ces valeurs de référence n'ont été établies qu'en 2010. Ces valeurs permettent un point d'appui fiable à l'établissement de conclusions. De cette manière, l'étude canadienne de 2020 conclut que le vieillissement de l'individu ne provoque pas une dégradation de la morphologie des spermatozoïdes. (Salmon-Divon et al., 2020)

En clair, l'âge a une influence significative sur tous les paramètres du sperme sauf sur la concentration et la morphologie.

La prise en charge de la procréation d'un patient âgé d'une quarantaine ou d'une cinquantaine d'années s'inquiétant de ne pas réussir à procréer ne devrait pas accuser nécessairement le traitement. D'autres raisons pouvant être liées à la sénescence du système reproducteur, peuvent être mises en cause. Ce paragraphe permet de souligner une évidence qu'il ne faudrait pas

perdre de vue: le risque potentiel du traitement d'influer sur la fertilité du patient est à mettre en perspective avec l'âge de ce dernier. Un patient d'une cinquantaine d'années ne peut s'attendre à obtenir les mêmes capacités reproductives qu'un individu plus jeune.

6.2 Impact d'un traitement aux inhibiteurs de tyrosine kinase sur la fertilité masculine.

6.2.1 Résultats des recherches sur l'impact des TKI sur la fertilité masculine.

Articles	Année de publication	Méthode	TKI étudié
Abruzzese et al	2020	Revue non systématique	imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib
Chang et al	2017	Étude cas témoins	imatinib
Cortes et al,	2015	Étude de cas	dasatinib
Ghalaut et a, 2014	2014	Étude de cohorte	imatinib
Szakács et al	2020	Étude de cas	imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib

Tableau 7. *Articles inclus dans les résultats de la recherche de l'impact des TKI sur la fertilité chez l'homme.*

6.2.1.1 Imatinib

6.2.1.1.1 Étude de Chang et al. (Chang et al, 2017)

Chang et al ont publié l'une des rares études observationnelles cas-témoins sur le sujet. Ils comparent 48 patients atteints de CP-CML et traités sous imatinib depuis un intervalle compris entre 3 et 96 mois. Cette population est comparée à un groupe contrôle d'individus sains et un groupe d'individus infertiles.

L'étude relève que la concentration d'imatinib présente dans le sperme est comparable à la concentration plasmatique de cette molécule. L'imatinib serait ainsi capable de traverser la barrière hémato testiculaire.

L'étude enregistre une diminution de la densité du sperme, une diminution du nombre de spermatozoïdes, une diminution du taux de survie de ceux-ci et une diminution de leur activité. Cependant, même si ces caractères se sont montrés plus faibles que ceux enregistrés dans le groupe contrôle, les paramètres restaient plus élevés que ceux enregistrés dans le groupe infertile.

L'étude avance également que la concentration plasmatique des hormones sexuelles comprenant la follicle stimulating hormone (FSH), la luteinizing hormone (LH), l'oestradiol (E2), progesterone (P), la testostérone (T) et de la prolactine (PRL) est restée à un taux normal, comparable au groupe contrôle.

L'apparition d'un hydrocèle dans la tunica vaginalis de 19 patients est également reportée.

6.2.1.1.2 Etude de Ghalaut et al (Ghalaut et al, 2014)

Une étude indienne, observationnelle prospective, menée par Ghalaut et al., sur 34 patients nouvellement diagnostiqués n'avance pas la même conclusion. L'étude met en évidence une baisse du niveau de testostérone et une augmentation de LH et de FSH après 6 mois de thérapie.

6.2.1.1.3 Étude de Szakács et al (Szakács et al, 2020)

Des grossesses où le père est traité par imatinib ont été enregistrées. Plus de 327 cas de grossesses dont les pères avaient été exposés à l'imatinib 3 mois avant la conception ont été relevés par Szakács et al dans une revue systématique de 2020. Sur ces 327 cas, 7 avortements spontanés et 1 mort-né ont été observés. Dans les enfants vivants, 1,9% de malformations congénitales ont été relevées.

6.2.1.2 Dasatinib

Les données disponibles concernant les TKI de seconde génération sont encore plus restreintes que celles disponibles pour l'imatinib en ce qui concerne l'impact sur la qualité du sperme. À tel point qu'aucune donnée spécifique n'a pu être trouvée à ce propos. Le résumé des caractéristiques du produit du dasatinib fait référence à des études sur les animaux, chez qui aucun impact sur la fertilité n'a été mis en évidence, mais cette information n'est pas comprise dans les critères d'inclusion du mémoire. (RCP Sprycel®, 2019)

Des grossesses issues de père sous dasatinib ont été publiées. Une revue de bases de données menée par Cortes et al en 2015 a relevé 33 enfants issus d'une grossesse avec un père sous dasatinib dont l'état de l'enfant a été transmis. 30 ont donné lieu à des enfants en bonne santé, 2 se sont terminées par un avortement spontané et une malformation congénitale mineure. (Cortes et al, 2015)

6.2.1.3 Nilotinib

Tout comme pour le dasatinib, aucune donnée humaine de l'impact du traitement sur les paramètres du sperme n'a pu être trouvé. En ce qui concerne la finalité des grossesses, l'étude de Szakács et al rapporte 2 grossesses sur les 26 décrites développèrent des malformations. (Szakács et al,2020)

6.2.1.4 Bosutinib

À nouveau les données disponibles sont limitées et sous forme d'études de cas. En utilisant l'équation ("bosutinib" [Supplementary Concept]) AND "Pregnancy Outcome"[Mesh] sur la base de données PubMed seule l'étude systématique de Szakács et al est trouvée. Elle rapporte 1 avortement spontané, et 4 interruptions volontaires de grossesse (IVG) sur 16 cas rapportés. (Szakács et al,2020)

6.2.1.5 Ponatinib

Aucune information concernant l'usage et l'impact du ponatinib durant la grossesse n'a pu être trouvée. Plusieurs revues systématiques réalisées ses 10 dernières années, arrivent au même constat (Szakács et al,2020) (Abruzzese et al, 2020).

6.3 Discussion de l'usage des TKI chez l'homme souhaitant procréer

Les données disponibles semblent tendre vers un impact sur la fertilité masculine causée par l'utilisation d'imatinib. Il est difficile de penser que le passage de l'imatinib au travers de la barrière hémato testiculaire et que sa présence à ce niveau soient anodins. En effet, l'imatinib ainsi que le dasatinib et le nilotinib possèdent des effets off-target, c'est-à-dire des cibles différentes de la protéine BCR-ABL1. Dans ces cibles, se retrouve c-Kit et le facteur de croissance plaquettaire (PDGF). L'hypothèse décrite est l'implication de la signalisation issue de PDGFR et de c-Kit dans la maturation et la différenciation des cellules de Leydig. PDGFR-α est impliqué dans le recrutement et la spermatogenèse. Tandis que c-Kit est impliqué dans la différenciation des spermatogonies durant la spermatogenèse. (Rossi, P et al. 2000). Cette hypothèse permettrait d'expliquer la baisse du nombre de spermatozoïdes observée dans l'étude de Chang et al. Ceci n'est qu'une fraction du problème, cette hypothèse ne couvre pas la diminution de la survie ni de l'activité spermatique observé chez les patients sous imatinib. De plus l'étude se fonde sur une cinquantaine de résultats, un nombre plus important de ce type de résultats est souvent difficile à atteindre au vu de la rareté de ce type de cas cliniques. Cependant la significativité des résultats reste impactée par cette population restreinte. D'un autre côté, il

s'agit d'une des rares études menées sur le sujet et qui dépasse le simple rapport de cas ou l'analyse de rapports de cas utilisés dans les discussions de l'usage des autres TKI.

En ce qui concerne l'impact sur les hormones chez les patients traités par imatinib, l'étude chinoise (Chang et al, 2017) et l'étude indienne (Ghalaut et al, 2014) en sont arrivées à des conclusions différentes. La première affirme que l'usage d'imatinib n'a pas de conséquence sur les concentrations en testostérone, FSH, LH, estradiol et prolactine, tandis que la seconde affirme une baisse de testostérone et une augmentation de LH et de FSH (les autres hormones n'ayant pas été évaluées dans cette étude). Chacune des études possédant leurs points faibles et forts, il n'est pas aisé de trancher la question. Chacune des études porte sur un nombre limité de patients.

L'étude chinoise est une étude observationnelle, cas témoins. Le point faible est que les résultats observés ne sont pas générés après une même durée d'exposition des patients au traitement. Certaines personnes incluses et analysées n'étaient traitées que depuis 3 mois alors que d'autres l'étaient depuis plusieurs années. La durée d'exposition individuelle des patients n'est pas connue. Il est donc possible que le groupe recevant le traitement soit influencé par une plus grande proportion de personnes exposées depuis peu de temps à l'imatinib. Ce qui aurait pour conséquence de donner des résultats après une exposition assez courte. (Chang et al, 2017)

L'étude indienne est une étude observationnelle de cohorte, les personnes incluses dans la population test sont toutes nouvellement diagnostiquées. L'impact de la durée d'exposition est ainsi mieux maîtrisé dans cette étude. L'impact sur la fertilité est analysé en comparant la même population avant et après traitement. Le taux d'hormone est mesuré au départ et après 6 mois. La grande faiblesse, est que l'étude inclut des personnes âgées entre 15 et 60 ans. Cet intervalle d'âge de grande dimension rend le groupe moins homogène de ce point de vue, la sécrétion hormonale d'un adolescent de 15 ans étant très différente à celle d'un sexagénaire. (cfr point 3.1). (Ghalaut et al, 2014)

Il est ainsi difficile de définir clairement à quoi s'attendre. Une hypothèse étant que l'interaction avec le PDGFR pourrait être à l'origine de la baisse de testostérone et l'interaction avec c-Kit pourrait être à l'origine de l'augmentation de FSH et de LH (Nurmio et al, 2008). La modification du taux d'hormone sexuelle produite par l'imatinib (et par extension des autres TKI) reste attendue. Le suivi du taux d'hormone permettrait d'anticiper l'apparition d'effets

indésirables suite au déséquilibre hormonal comme une gynécomastie ou une fonte importante de la masse musculaire (Ghalaut et al, 2014).

Enfin, en ce qui concerne la finalité des grossesses, l'ensemble des résultats collectés et des cas rapportés tendent vers la conclusion que l'exposition à l'imatinib du père semble avoir un impact très limité sur la finalité de la grossesse. Les avortements spontanés et les malformations congénitales sont à mettre en perspective avec ce qui est observé chez les personnes saines et non exposées à la molécule. Les données de EUROCAT, un réseau européen de surveillance de l'épidémiologie d'anomalies congénitales couvre environ 1,7 millions de naissances. Entre 2013 et 2019, le réseau a enregistré en moyenne 263,03 cas de malformations, d'enfants mort-nés et d'avortements pour des raisons de malformations par 10 000 naissances. Selon ces données, 2,63% des naissances enregistrées en Europe entre 2013 et 2019 rencontrent des complications durant le développement du fœtus. Ainsi, le taux de malformations observé dans l'usage des différents TKI chez les pères ne semble pas dépasser la fréquence d'apparition usuelle. Cette constatation doit tout de même être prise avec grande précaution. En effet, les données issues de rapports de cas proviennent de l'ensemble des régions du monde et sont comparées avec les données européennes. À nouveau le nombre de personnes enregistrées par EUROCAT est bien plus important que le nombre de personnes incluses dans les revues systématiques. (EUROCAT, 2022)

Sur base de ces analyses et données, la proposition systématique de la conservation du sperme avant l'initiation de tout traitement utilisant les TKI semblerait appropriée. Le principe de prudence fait loi en ce qui concerne l'ensemble des TKI, pour qui le nombre de cas rapportés dans la littérature reste très limité. Ce principe s'applique aussi car les données disponibles sont sous la forme de revue systématique de la littérature, elle-même fondée sur des rapports de cas, à l'exception de quelques études observationnelles dans le cas de l'imatinib. Les conclusions qui peuvent en être tirées restent ainsi fragiles mais décrivent tout de même une certaine tendance. Cependant, l'ELN ne recommande pas explicitement la cryopréservation. En effet, des changements de qualité et de morphologie des spermatozoïdes ont été observés chez certains patients au moment du diagnostic de la LMC avant même le début du traitement. Le traitement n'améliore pas ces paramètres. La cryopréservation pourrait ainsi s'avérer inadéquate dans ces cas. (Hochhaus et al.,2020)

En plus de la cryopréservation du sperme, informer le patient des conséquences du traitement est nécessaire. Cependant parler des risques se fera toujours en le contrastant avec

les bénéfices du traitement. Il est ainsi nécessaire d'avertir le patient qu'une baisse de la fertilité des suites du traitement est attendue, mais cela ne le rendra pas systématiquement infertile pour autant. Le traitement aux TKI ne constitue en aucun cas un moyen de contraception efficace.

La cryopréservation du sperme du patient semble être un bon compromis entre le respect de la volonté présente ou future de procréation du patient et l'établissement d'une ligne de traitement classique. Ainsi si le patient souhaite procréer, les gamètes conservés pourront être utilisés, notamment dans une procédure de fécondation in-vitro (FIV).

Dans le cas où une conservation du sperme n'a pas été réalisée, que le souhait de procréer est rencontré, et que le patient est dans l'impossibilité de se reproduire suite à l'éventuelle baisse de fertilité, il peut être envisagé d'interrompre l'administration de TKI pour une durée de 3 mois. En effet, il faut un peu plus de 70 jours pour que les spermatogonies donnent naissance aux spermatozoïdes. (Neto et al., 2016) Après ce laps de temps, une nouvelle lignée serait formée sans l'influence de l'imatinib. Cependant, un arrêt du traitement dépend de la réponse au traitement du patient. L'arrêt expose le patient à la perte de la réponse moléculaire et voir même cytogénétique (cfr point 5.4). La décision d'interrompre le traitement après une réponse moléculaire complète ou majeure sera d'autant plus facile que la réponse moléculaire atteinte jusqu'à ce moment est profonde et suffisamment prolongée, durable (patients en CMR). Les risques de l'arrêt sont à évaluer au cas par cas. Il semble opportun d'intensifier exceptionnellement le suivi durant les mois d'arrêt. De cette façon, si la perte de la réponse apparaît, le traitement pourra être repris le plus rapidement possible. (Szakács et al, 2020)

7. La procréation chez la femme atteinte de LMC sous TKI

7.1 Impact d'un traitement aux inhibiteurs de tyrosine kinase sur la fertilité féminine.

7.1.1 Résultats des recherches sur l'impact des TKI sur la fertilité féminine

Les résultats trouvés restent, à nouveau, peu nombreux. D'autant plus que la maladie touche moins les femmes que les hommes et que la littérature rapporte plus fréquemment des cas de femmes sous imatinib avec une grossesse engagée, plutôt que le cas très spécifique de femmes cherchant à procréer. Les résultats se fonderont sur des cas rapportés dans la littérature et des données collectées par plusieurs revues de la littérature. Les résultats les plus fréquemment trouvés traitent directement de la grossesse et des résultats de cette dernière plutôt que les impacts sur la fertilité féminine en elle-même. Quelques données, chez l'humain, discutant de l'impact des TKI sur la fonction ovarienne ont tout de même été trouvées, permettant d'esquisser certaines attentes. Il s'agira de la seule thématique qui inclura des données animales. L'usage de ce type de documents reste ainsi exceptionnel mais nécessaire, afin de permettre de formuler une réponse à la question tout en se fondant sur des données existantes.

Articles	Année de publication	Méthode	TKI étudié
Abruzzese et al.	2016	Revue	imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib
Apperley	2009	Revue	imatinib, dasatinib, nilotinib
Furukawa Y.	2020	Étude de cas	Imatinib, dasatinib
Rios et al.	2020	Étude de cas	Imatinib, nilotinib
Salem et al.	2020	Pre-Clinal Trial	imatinib
Seval et al.	2017	Pre-Clinical Trial	nilotinib
Zamah et al.	2011	Étude de cas	imatinib

***Tableau 8**. Articles inclus dans les résultats de la recherche de l'impact des TKI sur la fertilité chez la femme.*

7.1.1.1 Imatinib

Trois rapports de cas traitant de la place de l'imatinib ainsi que d'autres TKI chez des jeunes femmes essayant de procréer ont été trouvés.

7.1.1.1.1 Cas de Zamah et al.

En 2011, Zamah et al débutent l'exploration du sujet en détaillant et analysant avec précision le cas d'une jeune fille de 17 ans, en phase chronique de la LMC. La réponse au traitement est initialement très favorable, atteignant une MMR après 9 mois. Cependant, la MMR est perdue après 20 mois de traitement. Une greffe de cellules souches hématopoïétiques est proposée, avec risque majeur de stérilité. En connaissance de cause, la patiente décide alors d'avoir recours à une stimulation ovarienne avec cryopréservation des ovocytes. C'est en réalisant la procédure de stimulation ovarienne, que des taux sériques d'E2 plus faibles, au vu du nombre de follicules en développement, ont été enregistrés. La concentration d'E2 contenu dans le sérum était de 906pg/ml pour 22 follicules mesurant moins de 13mm au lieu des 41pg/ml attendus pour des follicules de taille mature. Seul 6 ovocytes matures ont pu être retirés. L'arrêt de l'imatinib est alors réalisé durant 2 mois, et les procédures de stimulation et de préservation des ovocytes tentées à nouveau. Cette fois-ci, 28 ovocytes matures ont pu être prélevés.

L'analyse de ce cas clinique est poursuivie par des essais in vitro. La mesure de concentration en imatinib dans le liquide folliculaire montre une valeur proche de celle retrouvée dans le plasma. L'analyse est réitérée sur l'échantillon de liquide obtenu après l'arrêt de 2 mois. Le résultat montre cette fois l'absence d'imatinib dans ce liquide. L'équipe a suspecté que l'imatinib induisait l'apoptose des cellules de la granulosa, induisant elle-même une atrésie des ovocytes. Cependant la survie des cellules de la granulosa exposées à l'imatinib n'était pas différente de celles non exposées. Dans les 2 cas, les cellules stimulées par des gonadotrophines (FSH et HCG) restaient également aptes à produire de l'E2 à partir de testostérones. (Zamah et al, 2011)

7.1.1.1.2 Cas de Rios et al

Un second rapport de cas décrit par Rios et al. rapporte un cas de corpus luteum hémorragique chez une jeune femme de 23 ans. La patiente avait atteint une MMR pendant 2 ans. Le traitement est interrompu durant 4 mois car la patiente souhaite débuter une grossesse. La MMR est perdue et un traitement à base d'INF-α est débuté. La patiente n'a pas réussi à débuter une grossesse. L'insémination artificielle a échoué. Une stimulation ovarienne est réalisée, 7 ovocytes matures sont prélevés. Une fécondation in vitro est réalisée. Pour préparer

la grossesse, un traitement au nilotinib qui durera 14 mois est débuté pour atteindre rapidement une réponse moléculaire profonde avant la grossesse. L'implantation de l'embryon échoue et une seconde FIV est réalisée. Cette fois ci, l'opération est un succès. (Rios et al, 2020)

7.1.1.1.3 Cas de Furakawa et al

Un dernier rapport de cas, de Furukawa et al., décrit une patiente LMC de 27 ans traitée par de l'imatinib durant 96 mois. Une MMR a été atteinte. Ce traitement est remplacé par de l'INF-α lors du début de la procédure de conception. Trois fécondations artificielles sont tentées, toutes échouent. Une FIV est envisagée. C'est après plusieurs traitements de contrôle de la stimulation ovarienne, qu'un nombre suffisant d'embryons a réussi à être créé. À nouveau pour préparer la grossesse, du dasatinib est administré en concomitance avec l'INF-α. Une MMR est ainsi atteinte rapidement. Les traitements en cours sont ensuite arrêtés et le traitement contre l'infertilité est repris. L'embryon est transféré chez la mère. 2 semaines après, la jeune femme est positive au test de grossesse. L'INF-α a dû être réintroduit en milieu de grossesse. L'enfant est né bien portant, sans malformation congénitale majeure. (Furakawa, 2020)

Ces 3 cas sont à mettre en perspective avec des chiffres de 2009 qui relataient déjà 180 femmes qui ont débuté une grossesse alors qu'elles étaient sous imatinib. (Apperley, 2009)

Chez l'animal, la notice rapporte que de l'imatinib a été administré durant 14 jours à des rats femelles. Aucune altération morphologique ou de poids des ovaires n'a été observée. (RCP Glivec® 2006). Cependant, Salem et al. relèvent que le traitement à long terme à partir d'imatinib a provoqué une diminution du nombre de follicules primordiaux mais une augmentation de follicules secondaires et primaires chez la souris. Une concentration en imatinib dans les ovaires de rats 10% inférieure à celle retrouvée dans le sérum a également été rapportée. (Salem et al, 2020)

7.1.1.2 <u>Nilotinib</u>

Aucune donnée traitant spécifiquement de l'impact sur les fonctions ovariennes humaines n'a pu être trouvée. Chez l'animal, le RCP décrit qu'aucun effet sur la fertilité n'a pu être observé (RCP Tasigna®, 2022). Une étude de Seval et al. a tout de même observé une baisse du nombre de follicules chez la souris femelle (Seval et al, 2017). Tel que décrit dans le point précédent, il a été rapporté une grossesse d'une jeune femme ayant été traitée durant 14 mois par nilotinib. Une FIV a été nécessaire, et a fonctionné au deuxième essai (Rios et al, 2020).

Plusieurs dizaines de cas de grossesses non planifiées sous nilotinib ont pu être observées, cela sera détaillé dans le paragraphe traitant de la grossesse, (Abruzzese et al, 2016)

7.1.1.3 *Dasatinib*

À nouveau, des dizaines de cas de grossesses non planifiées ont été observées chez des femmes traitées par le dasatinib (Abruzzese et al, 2016). Le dasatinib engendre également plus de complications lors de la grossesse menant à des issuess plus souvent défavorables que les autres TKI. Chez l'animal, le dasatinib n'a pas montré d'effet sur la fertilité des rats. (RCP Sprycel®,2016)

7.1.1.4 *Bosutinib*

Aucune donnée humaine n'a pu être trouvée. Cependant les résultats pré cliniques développés dans la notice, mettent en avant « *une augmentation des résorptions embryonnaires et une diminution du nombre d'implantations et d'embryons viables ont été observées* ». L'impact sur la fertilité des animaux a bien été établi. (RCP Bosulif®, 2018)

7.1.1.5 *Ponatinib*

Aucune donnée humaine n'a pu être trouvée. Aucun cas spécifique à ce sujet ne semble avoir été décrit. Aucune grossesse planifiée et non planifiée sous l'influence de la molécule ne sont décrites dans la littérature. Le ponatinib possède ainsi une influence sur la fertilité des rats femelles. Le RCP rapporte que les paramètres de fertilité des rats femelles étaient diminués lorsqu'elles étaient exposées à des niveaux de dose correspondant aux expositions cliniques humaines. Des signes de perte d'embryon avant et après implantation ont été observés chez le rat femelle. Le RCP conclu que le ponatinib peut altérer la fertilité des femelles. (RCP Iclusig®, 2018)

7.1.2 Discussion de l'usage des TKI chez la femme souhaitant procréer

Avec les données décrites, seul le dasatinib semblerait causer moins de problèmes en ce qui concerne la fertilité. Cette affirmation n'est vraie que si ce qui est observé chez les rongeurs était systématiquement vrai chez l'homme. Or, la transposition de résultats précliniques est une démarche très sensible, et ne permet en réalité pas de tirer de réelles conclusions. La pertinence clinique chez l'homme, des observations réalisées sur les rongeurs, n'est pas connue. (RCP Sprycel®, 2016)

En ce qui concerne l'imatinib, sur base des données issues des études de cas un impact sur la fertilité est attendu. À nouveau, tout comme pour les résultats d'études précliniques, il est difficile d'établir une vérité clinique. Les résultats ne se fondant principalement que sur

l'expérience de trois patientes, la variabilité reste très importante. Par exemple, il n'est pas à exclure que l'une des patientes souffrait déjà d'infertilité avant le traitement. Cependant par principe de prudence, le professionnel de santé doit s'attendre à observer un impact sur la fertilité et de ce fait prendre les précautions nécessaires et en discuter avec la patiente. Au contraire des hommes, le prélèvement des gamètes chez les femmes n'est pas aussi aisé et la conservation des ovocytes est relativement récente. (Apperley et al, 2009)

Pour la première fois depuis le début de ce mémoire, des cas de remplacement de l'imatinib par de l'INF-α ont été décrits. Ce remplacement reste temporaire mais permet de gagner du temps et de ralentir la disparition de la MMR. Cette substitution avait pour but de permettre à la patiente de tenter de procréer. Ce qui s'est avéré un échec, même en ayant recours à la procréation médicalement assistée (PMA). Il est ainsi difficile d'attendre de l'interféron de permettre systématiquement une procréation. De plus, les doses d'interféron ont progressivement été augmentées, ce qui a conduit à l'apparition d'une neutropénie. Cette dernière conduit finalement au report de la grossesse et conduit à un traitement au nilotinib. (Rios et al, 2020).

L'enseignement qui peut être tiré de ces études de cas est que le processus de tentative naturelle, de PMA et de FIV doivent se faire rapidement. Patienter 4 mois sans traitement dans le seul but de se reproduire représente un réel risque de perte de la réponse moléculaire. Dans les 2 cas décrivant la fécondation, c'est une FIV qui s'est avérée efficace. De plus un traitement avec un TKI de seconde génération est entamé avant la grossesse, afin d'atteindre la réponse moléculaire la plus profonde possible durant une période prolongée avant la grossesse. Ceci permet à la patiente de se passer des TKI pendant le début de la grossesse et de retarder le plus possible la perte de MMR (Cfr point 5.4). Les différentes études de cas montrent que lorsque lorsqu'une rechute est observée lors de l'essais de conceptions, le mieux est de reprendre le traitement.

En ce qui concerne l'origine de l'incapacité à débuter une grossesse tout en étant sous imatinib, Zhama et al suspectent l'imatinib d'avoir un impact sur les cellules thécales ou des cellules de la granulosa pendant la phase folliculaire. (Zhama et al, 2011)

Pour chacun des TKI, à l'exception du bosutinib et du ponatinib, des grossesses ont été observées pendant le traitement par ces TKI. Ce qui permet d'affirmer que la prise de TKI chez des femmes en âge de procréer ne constitue en rien un moyen de contraception. Toute femme

sous traitement ne souhaitant pas procréer doit avoir recourt à un moyen de contraception afin de ne pas se retrouver dans le cas difficile d'une grossesse sous TKI. (Rios et al, 2020)

7.2 Impact d'un traitement aux inhibiteurs de tyrosine kinase sur la grossesse

En comparaison à la fertilité, la littérature rapportant des cas de grossesses est bien plus étoffée. Cependant aucune grossesse sous ponatinib n'a pu être trouvée après recherche de la littérature.

7.2.1 Résultats des recherches sur l'impact des TKI sur la femme enceinte

Le tableau 9 reprend l'ensemble des articles utilisés dans la construction de la section « résultats ».

Auteurs	Année de publication	Méthode	TKI étudié
Abruzzese et al	2014	Revue systématique	Imatinib, nilotinib, dasatinib
Abruzzese et al	2016	Revue non systématique	Imatinib, nilotinib, dasatinib
Abruzzese et al	2020	Revue non systématique	imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib
Apperley	2009	Revue non systématique	imatinib, nilotinib, dasatinib
Ault et al.	2006	Étude de cas	Imatinib
Cortes et al	2015	Revue systématique	Dasatinib
Dou. et al.	2019	Revue Systématique	imatinib, nilotinib
Mukhopadhyay et al.	2014	Étude de cas	imatinib
Pye et al	2008	Étude de cas	Imatinib

***Tableau 9**. Articles inclus dans la recherche de l'impact des TKI sur la grossesse.*

7.2.1.1 Imatinib

Dou et al. ont réalisé une revue rétrospective de 17 femmes nouvellement diagnostiquées de la CML dont 13 furent traitées par de l'imatinib et 4 par du nilotinib. Les

grossesses analysées sont des grossesses planifiées. Elles ont débutées une fois qu'une MMR et une réponse cytogénétique complète est atteinte. Certaines ont débuté la grossesse 6 semaines après avoir cessé le traitement et d'autres ont arrêté au moment du début de la grossesse. L'article étudie ainsi l'impact de l'usage des TKI ciblant BCR-ABL1 avant la grossesse. Sur les 17, 10 perdirent la MMR au bout de 3 mois sans traitement. Aucune des patientes n'a repris de TKI ou d'INF-α durant le reste de la grossesse. Au bout des 9 mois, la MMR a été maintenue chez 35% et la réponse moléculaire n'a été maintenue que pour la moitié des patients. En ce qui concerne l'issue des 17 grossesses, un avortement spontané a été observé, les 16 autres grossesses ont abouti à des enfants sans retard de développement ni malformation. La MMR a été retrouvée chez toutes les femmes après la reprise des TKI ciblant BCR ABL après la grossesse. Dans ces 17 grossesses, 13 étaient spécifiquement exposées à l'imatinib, ces 13 cas ont mené à la naissance d'enfants sans malformation majeure. Seul une malformation mineure a été enregistrée. (Dou et al, 2019)

Mukhopadhyay et al. décrivent le cas de 12 grossesses dont 5 grossesses non planifiées, ce qui signifie que le fœtus a été exposé à l'imatinib durant le premier trimestre. De ces 5 grossesses, seul 1 bébé est né en bonne santé, l'un est né avec un hypospade, un avortement spontané a été observé et 2 IVG réalisés. Des 7 autres enfants 5 sont nés en bonne santé, 1 avortement spontané a été observé et 1 IVG réalisée. (Mukhopadhyay, 2015)

En ce qui concerne l'administration d'imatinib durant la grossesse, Abruzzese et al. reprennent entre autre les résultats d'une étude de Ault et al., l'un des premier rapport de cas sur le sujet. Sur 10 cas de femmes en stade avancé de CML, toutes ont été exposées au 2ème et 3ème trimestre. Deux avortements spontanés et un avortement thérapeutique ont été observés. Les 7 autres bébés sont nés en bonne santé. (Ault et al., 2006) La revue reprend également les données de Pye et al., la première revue systématique sur le sujet qui décrit cette fois une population beaucoup plus large. Cette revue est citée dans plusieurs des articles sélectionnés, elle étudie 125 femmes exposées à l'imatinib durant la grossesse dont l'issue est connue. Seules 4 ne furent pas exposées durant le premier trimestre. La moitié (plus précisément 63) des grossesses ont abouti à des bébés en bonne santé. Ce nombre est à mettre en perspective avec les 32 cas (28%) d'interruptions volontaires de grossesse (IVG) dont 3 réalisées après la mise en évidence de malformations. À ces 3 fœtus, s'ajoutent 8 enfants nés avec une malformation ainsi qu'un 1 enfant mort-né. De ces 12 enfants, 10 ont été exposés à l'imatinib durant le premier trimestre (Pye et al, 2008). Dans une antérieur à celle de 2016, Abruzzese et al reprennent dans

le tableau 10 l'ensemble de ces données, ainsi que d'autres données issues de séries de cas plus limités et des cas observés dans leur hôpital en Italie (Abruzzese et al, 2014). Après vérification des références de l'article, ce tableau n'inclut pas les résultats de Dou et al. ainsi que ceux de Mukhopadhyay et al., c'est pourquoi ils ont été développés précédemment.

Pregnancy outcome	Total number N=265	(%) with known outcome N=210	Real % (excluding elective termination with no known problems)
Normal Live Infant	128	60% (210 pregnancies)	77% (167 pregnancies)
Elective Termination	43	20%	excluded
Fetal Abnormality	15	7%	9%
Spontaneous Abortion	24	11%	14%
Unknown	55	0	0

Tableau 10. Résultats de 265 grossesses de femme atteintes de CML et traitée par de l'imatinib (Abruzzese et al., 2014)

7.2.1.2 *Nilotinib*

Les données disponibles sur les conséquences de l'utilisation du nilotinib durant la grossesse sont plus limitées. Abruzzese et al. rapportent les données de 50 grossesses où 3 anomalies ont été rapportées. La revue met également en avant 3 études de cas. Le premier décrit une femme enceinte de 38 ans exposée à la molécule durant le premier trimestre. La découverte d'un omphalocèle chez le fœtus conduit à la décision de mettre un terme à la grossesse. Les 2 autres cas sont des jeunes trentenaires, exposées durant le premier trimestre qui ont donné des enfants en bonne santé. Ensuite une série de 3 cas est rapportée par le groupe italien des maladies hématologiques de l'adulte (GIMEMA), le premier cas décrit un arrêt du traitement 3 mois avant la grossesse, les 2 autres ont été exposés au nilotinib durant le premier trimestre. Dans les 3 cas, les bébés sont nés en bonne santé (Abruzzese et al, 2016).

Dou et al. rapportent 4 cas, 3 ont été exposés au nilotinib dans les premières semaines de grossesse, le temps d'exposition au nilotinib du 4eme cas est inconnu. Trois des enfants sont nés sans malformation, l'une des grossesses s'est terminée par une fausse couche (Dou et al, 2019).

7.2.1.3 Dasatinib

En ce qui concerne la place du dasatinib durant la grossesse, une étude de Cortes et al. de 2015 s'est intéressée spécifiquement à ce sujet. Sur 46 grossesses dont la finalité était connue, 42 ont reçu la molécule au moment de la conception. 32 ont arrêté le traitement dès la confirmation de la grossesse. Seules 20 des 46 grossesses ont donné naissance à un enfant dont 5 sont nés avec des anomalies congénitales. Les 26 cas restants sont constitués de 8 fausses couches et de 18 IVG dont 2 effectués suite à la découverte d'une malformation au niveau du système nerveux central (SNC). Le nombre de fœtus qui étaient porteurs de malformations n'est pas connu. Les malformations les plus courantes relevées étaient d'ordre squelettique et rénale. (Cortes et al,2015) Abruzzese et al complètent ces données avec des données issue de la base de données GIMEMA. 6 patientes exposées au dasatinib au moins durant le premier quadrimestre. 4 de ces 6 ont été exposées durant toute la grossesse. Les 6 cas ont résulté en des grossesses sans complication (Abruzzese et al., 2016).

7.2.1.4 Bosutinib

Abruzzese et al rapporte dans une étude plus récente, 16 grossesses sous bosutinib issues de la base de donnée de pharmacovigilance de Pfizer. Six enfants sont nés, 2 IVG, une grossesse molaire, une fausse couche non liée au bosutinib et 6 issues non connues ont été relevé. Toutes les mère avaient interrompu le traitement après 2 à 5 semaines de grossesse. Les bébés nés étaient en bonne santé à la naissance (Abruzzese et al, 2020).

7.2.1.5 Ponatinib

Le RCP du ponatinib décrit une toxicité embryo-fœtale qui s'exprime sous la forme de perte post-implantatoire, une réduction du poids corporel fœtal et de multiples altérations squelettiques et des tissus mous avec des doses toxiques pour la mère. Les altérations squelettiques et des tissus mous ont également été observées à des doses non toxiques pour la mère (RCP Iclusig®, 2018).

7.2.2 Discussion de l'usage des TKI chez la femme enceinte

7.2.2.1 Limites des données

Contrairement aux hommes, l'usage des TKI chez la femme enceinte nécessite une plus grande vigilance. Les TKI semblent tératogène sur le fœtus humain. Cependant, des cas de grossesse menant à des enfants en bonne santé tout en suivant différentes stratégies de traitement ont été observés. Les conclusions qui peuvent être retirées de ces données restent limitées par certains facteurs. À nouveau, les données présentées sont issues d'études de cas. Pour chaque TKI, l'objectif a été de rassembler un maximum de cas. Cependant les populations analysées restent réduites. Excepté pour l'imatinib, les autres rapports de cas présentent moins de 100 personnes, laissant place à une plus grande variabilité. Cette variabilité nous rappelle qu'il faut être prudent dans les conclusions qui peuvent en être tirées, cependant une tendance peut se dégager.

Dans le même esprit de critique de données, pour la publication de Mukhopadhyay et al., ce sont les données brutes qui ont été particulièrement reprises. L'étude sous-estime en effet l'impact de l'imatinib dans ses conclusions. L'article formule ses conclusions en discutant des issues de grossesses par rapport à 22 cas. Or ces 22 cas comprennent des mères ainsi que des pères exposés à l'imatinib avant et au moment de la conception. Comme discuté précédemment, l'exposition des hommes ne semble pas avoir d'impact négatif sur l'issue de la grossesse. De cette façon, l'article sous-estime dans ses conclusions l'impact de l'imatinib chez les femmes enceintes exposées (Mukhopadhyay et al., 2014).

Quoi qu'il en soit, d'année en année, l'échantillon de population exposée aux TKI durant la grossesse augmente. Le tableau 10 montre que le nombre de grossesses réussies sous imatinib reste faible. Trente-trois pourcents d'anomalies, en excluant toutes les IVG, même celles réalisées à la suite de la découverte d'une malformation reste un taux élevé par rapport aux 263 cas par 10 000 habitants (2,63%) déclarés en Europe alors que les chiffres de l'EUROCAT incluent les IVG après découverte d'une malformation. Afin de rester critique, les tailles des populations sur lesquelles ces 2 chiffres se fondent sont très différentes, les chiffres d'Abruzzese et al. laissent plus de place à d'éventuels facteurs de confusion (Abruzzese et al, 2014)(EUROCAT, 2022).

7.2.2.2 Évaluation de l'impact des TKI durant la grossesse.

Sur base des données collectées, sur les 20 grossesses planifiées de femmes leucémiques traitées par l'imatinib jusque peu de temps avant le début de la grossesse, toutes ont abouti à des enfants en bonne santé. Plus de la moitié de ces patientes ont cessé l'utilisation de l'imatinib au moment de la confirmation de la grossesse. La planification de la grossesse semble plus facile à mettre en place et conduit à, dans la limite des données disponibles, des issues plus favorables (Dou et al, 2019) (Mukhopadhyay, 2015).

En ce qui concerne le nilotinib, la prudence reste de mise. Tout comme l'imatinib, l'arrêt du traitement avant le début de la grossesse et la non-exposition à la molécule durant au moins le premier trimestre reste un choix prudent (Abruzzese et al, 2016) (Dou et al, 2019).

Pour le dasatinib, les données de Cortes et al. reprennent le plus grand échantillon de population trouvé après la recherche documentaire. Le nombre de grossesses arrivées à terme est encore plus faible que ce qui a pu être rencontré lors de l'analyse des données de l'imatinib. Aussi, les données décrivent en majorité des grossesses qui ont été exposées durant le premier trimestre au dasatinib. Les chiffres soutiennent l'idée que l'exposition au dasatinib durant la grossesse est délétère pour la viabilité du fœtus (Cortes et al, 2015).

Pour le bosutinib, le peu de données disponibles tende à conclure que son utilisation doit être évitée même après la formation du placenta. (Abruzzese et al, 2020)

7.2.2.3 Prise en charge médicamenteuse de la grossesse durant le traitement

La prise en charge de la femme enceinte va dépendre du contexte clinique de début de grossesse.

7.2.2.3.1 Grossesse après un traitement de moins de 3 ans

Si le traitement TKI est mis en place depuis moins de 3 ans, la situation hématologique et la réponse au traitement doivent être pris en considération de manière prudente. Le risque de perte de la MMR n'est dans ce cas pas négligeable (Cfr point 5.4)(Abruzzese, 2020).

Pour les patients qui n'ont pas atteint une MMR, la prise en charge de la grossesse se fera de la même façon que les personnes diagnostiquées durant la grossesse.

Pour la femme ayant atteint une MMR ou CMR durable, l'utilisation des TKI durant le premier trimestre devrait être suspendue. En sachant que le premier trimestre de la grossesse

est la période la plus sensible. De cette façon l'organogenèse sera la moins influencée possible. (Abruzzese, 2020).

Comme d'autres articles (Apperley et al, 2009, Dou et al. 2019), Abruzzese et al citent l'INF-α comme traitement de substitution momentané durant la grossesse. Selon ces différents articles, l'utilisation de l'INF-α ne présente que peu de danger pour le fœtus dès le début de la grossesse. L'INF-α peut ainsi être utilisé à n'importe quel moment si un traitement est nécessaire. Il permet d'augmenter les chances de préserver une réponse moléculaire et cytogénétique après l'interruption des TKI. (Abruzzese et al, 2020)

En ce qui concerne l'hydroxyurée, elle n'a qu'une place extrêmement limitée. Son potentiel fortement tératogène rend son usage inadéquat dans la plupart des cas. Son utilisation est limitée lorsque le risque de perte de contrôle sur l'évolution du cancer chez la mère est plus grand que le risque de tératogénicité chez le fœtus est plus faible. (Abruzzese et al., 2016).

L'imatinib pourrait en théorie être introduit à partir de la 15ème semaine, qui correspond au moment où la formation du placenta et le développement des organes essentiels du fœtus sont achevés. Car malgré que l'imatinib possède les caractéristiques structurelles pour traverser la barrière placentaire, elle possède une très grande affinité pour les protéines plasmatiques telles que l'albumine et les alpha-glycoprotéines acide (RCP Glivec®, 2019). ce qui nuit à son passage au travers de la barrière placentaire. L'exposition du bébé à l'imatinib TKI est attendue, mais, sur base des données pharmacocinétiques, il peut être attendu que les concentrations d'imatinib dans le liquide amniotique restent plus faibles que les concentrations plasmatiques. C'est ce que Chelysheva et al. montre dans leur étude, l'imatinib semble difficilement franchir la barrière placentaire. Ce qui n'est pas le cas du dasatinib, qui franchit facilement la barrière placentaire. (Chelysheva, 2018)

Tenant compte de ses capacités à franchir facilement la barrière placentaire et que son exposition est délétère au fœtus, le dasatinib ne devrait pas être utilisé à aucun moment de la grossesse. (Abruzzese et al. 2020)

7.2.2.3.2 Grossesse après un traitement de plus 3 ans

Certains patients débutent une grossesse après une période de traitement prolongée (>3ans) sans pour autant avoir atteint une CMR. Pour les grossesses non planifiées les conseils de traitement restent similaires à ceux donnés au point précédent. Pour les grossesses planifiées quelques précisions s'y ajoutent :

Pour les patients en MMR n'ayant jamais atteint une CMR, un arrêt du traitement avant la grossesse peut être envisagé. Le temps d'arrêt du traitement est compris entre 2 et 56 semaines. Plus l'âge de la patiente sera élevé, plus l'arrêt du traitement sera long, car la probabilité de concevoir diminue. Une autre stratégie est l'arrêt au moment du premier test de grossesse positif, mais cela nécessite un patient bien informé sur le fonctionnement des cycles menstruels et des indicateurs d'ovulation. Les registres du GIMEMA et de l'ELN font part de 70% d'enfants né en bonne santé après avoir suivi cette dernière stratégie. (Abruzzese et al., 2020)

Pour les patients ayant atteint une CMR d'au moins 2 ans, les chances de perdre une partie de la réponse moléculaire sont de l'ordre de 50%. Cette rechute a lieu le plus souvent dans les 3 à 6 mois et peut donc s'observer durant la grossesse (cfr point 5.4) (Campiotti et al., 2017). Si tel est le cas, et qu'un traitement s'avère nécessaire, la prise en charge sera similaire à celle d'une femme déclarant la CML durant la grossesse.(Apperley,2009)(Dou et al,2019)

7.2.2.4 LMC diagnostiqué durant la grossesse

Un dernier cas à prendre en compte est la découverte de la LMC durant la grossesse. Selon les registres de l'ELN sur le sujet (ELN CML Pregnancy Registry), 50 des 234 cas (21%) de CML enregistrés ont été diagnostiqués durant la grossesse. L'étude de cette situation n'est donc pas à négliger. (Chelysheva, 2019).

Les TKI ne devraient pas être introduits durant la grossesse. Si un traitement doit être débuté, ce sera donc l'INF-α qui s'est montré sûr à utiliser (Hochhaus, 2020). Le moment de la grossesse importe également. Les TKI ne devraient pas être introduits durant le premier trimestre de la grossesse. Si l'hyperleucocytose est trop importante, une leucaphérèse est recommandée. Cette technique consiste à séparer et à extraire, à l'aide d'un appareil d'aphérèse, des globules blancs spécifiques dans un prélèvement sanguin. (fondation contre le cancer, leucaphérèse, 2022). La diminution de la quantité de globules blancs n'est pas durable avec cette technique, mais elle permet de gagner du temps et de terminer le premier trimestre sans

débuter de traitement antitumoral. Pour ce qui est du reste de la grossesse, l'hydroxyurée ne peut être envisagée qu'en aigu et durant une courte période de temps car la fœtotoxicité de cette molécule reste tout aussi préoccupante. (Abruzzese et al, 2020)

7.2.2.5 Remboursement du suivi de la maladie

L'arrêt du traitement nécessite un contrôle régulier de l'évolution de la maladie. Il est cependant à noter que l'Institut national d'assurance maladie invalidité (INAMI) ne rembourse que 4 examens cytogénétiques moléculaires simples par an. Il n'est pas possible d'établir un bilan hématologique mensuel remboursé par l'INAMI. Cette contrainte, spécifique à notre pays, doit ainsi être prise en compte. (INAMI, nomenclature article 33, 2020)

7.2.2.6 Mécanismes responsables des complications

Les mécanismes de développement des malformations squelettiques et organiques ne sont pas clairement établis mais les actions off-target de l'imatinib, du dasatinib et du nilotinib en sont potentiellement la cause. La molécule possède en effet une certaine affinité pour PDGF-α, tout comme l'imatinib et le nilotinib. Des études chez la souris montrent une implication du PDGFR-α. dans le développement de certains organes. La liaison de l'imatinib au PDGF pourrait être la cause d'une perturbation du développement de certains tissus. (Funa et al., 2014).

7.2.2.7 Changement de phase

Enfin dans les cas où la CML évolue en phase accélérée durant l'arrêt du traitement. La reprise des TKI reste la solution la plus efficace. Tout dépend du moment de la grossesse où le changement de phase à lieu. Si le passage à la phase accélérée a lieu avant la grossesse durant les essais de fécondation, alors la grossesse doit être repoussée. Si la phase accélérée est rencontrée durant le premier trimestre, la femme enceinte devra être informée du risque que le traitement pourra avoir sur l'enfant tout en mettant en perspective le risque pour elle de ne pas être traitée. Le passage à la phase accélérée est préoccupant et ne devrait pas rester non traité car le risque de perdre la mère dans les 9 mois et *de facto* le bébé n'est pas négligeable. Dans les dernières semaines de la grossesse, si la phase accélérée est atteinte, déclencher un accouchement prématuré est une solution à envisager. (Abruzzese et al., 2020)

8. Conclusion

Quoique la prévalence de la LMC ait nettement augmenté depuis l'introduction des TKI, la proportion de patients en âge de procréer reste faible et la plupart des médecins hématologues ne sont confrontés que rarement à cette situation. Au moment du diagnostic et de la discussion avec le patient ou la patiente de son pronostic et du traitement par TKI, il faut absolument évoquer aussi les implications de ce traitement sur la fertilité et la procréation chez les patients jeunes.

Les recherches effectuées dans ce mémoire permettent aux professionnels de santé de rassurer les hommes sur leur capacité à procréer malgré le traitement, à l'exception des patients sous ponatinib, chez qui les résultats restent inconnus. Cependant l'impact sur la fertilité reste flou, en particulier pour le bosutinib et le ponatinib, chez qui les données sont les plus rares. Une cryopréservation du sperme est une procédure simple qui peut être systématiquement proposée par sécurité.

Le sujet se complexifie en ce qui concerne les femmes. Les études sur la fertilité se fondent sur de faibles échantillons de population et sur une population non humaine. Sur base des résultats, la prudence est de mise, l'usage des TKI peut avoir un effet délétère sur les capacités reproductives chez la femme. En fonction de la qualité de la réponse moléculaire, un arrêt temporaire du traitement et éventuellement la réalisation d'une FIV peuvent permettre l'établissement d'une grossesse.

Dans les 2 sexes, un impact sur la fertilité est probable mais de nombreux cas de grossesses issues d'hommes ou de femmes sous imatinib, dasatinib, nilotinib et bosutinib (seulement chez les hommes dans ce dernier cas) ont été enregistrés. Les TKI ne constituent en rien un moyen de contraception. Afin d'éviter d'entrer dans la situation plus complexe de grossesse non planifiée sous TKI, l'utilisation d'une contraception est proposée tel que recommande la notice des différents TKI.

Enfin, pour ce qui est du cas de la grossesse, l'approche du traitement doit toujours prendre en compte au moins trois facteurs, la mère, l'enfant et l'évolution de la maladie. L'exposition du fœtus aux TKI durant la grossesse est de façon générale à éviter, car ils sont considérés comme tératogènes même si les experts autorisent éventuellement l'usage de l'imatinib et très éventuellement du nilotinib après l'organogenèse. L'ensemble des données se fonde en effet

sur des rapports de cas. L'approche se doit d'être encore plus prudente en ce qui concerne le ponatinib durant la grossesse car aucune grossesse n'a été rapportée à ce sujet.

La planification des grossesses chez les patientes sous TKI montre des résultats rassurants quant au résultat des grossesses. En effet idéalement la grossesse doit être programmée à un dans un contexte de réponse moléculaire profonde.

Les cas de grossesses inattendues survenant sous TKI sont plus difficiles à prendre en charge. La réponse hématologique de la mère ainsi que son âge au moment de la grossesse doivent être établis. Si la réponse hématologique le permet, un arrêt du traitement doit être envisagé. L'interruption de la grossesse est aussi une option. La patiente doit être informée des risques pour elle et le bébé et la prise en charge doit être multidisciplinaire (obstétricien, pédiatre, hématologue). En cas de découverte de la LMC durant la grossesse, la situation hématologique et l'avancée de la grossesse détermineront la nécessité de débuter un traitement et les modalités de la prise en charge.

Le travail réalisé met en évidence la nécessité de poursuivre le rapport et la collecte des données de patients atteints de LMC sous TKI ainsi que de comprendre les mécanismes d'action des TKI sur les cibles autres que BCR-ABL. Au plus le nombre de cas rapportés sera important et la compréhension des mécanismes aura progressé, au plus la prise en charge médicamenteuse sera éclairée.

9. Références

1. Abruzzese E, Mauro M, Apperley J, Chelysheva E. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy in chronic myeloid leukemia: opinion, evidence, and recommendations. Ther Adv Hematol. 31 oct 2020;11:2040620720966120.
2. Abruzzese E, Trawinska MM, de Fabritiis P, Baccarani M. Management of pregnant chronic myeloid leukemia patients. Expert Rev Hematol. août 2016;9(8):781-91.
3. Abruzzese E, Trawinska MM, Perrotti AP, De Fabritiis P. Tyrosine Kinase Inhibitors and Pregnancy. Mediterr J Hematol Infect Dis. 7 avr 2014;6(1):e2014028.
4. Ault P, Kantarjian H, O'Brien S, Faderl S, Beran M, Rios MB, et al. Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. J Clin Oncol. 1 mars 2006;24(7):1204-8.
5. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 15 sept 2006;108(6):1809-20.
6. Bonifazi F, de Vivo A, Rosti G, Guilhot F, Guilhot J, Trabacchi E, et al. Chronic myeloid leukemia and interferon-α: a study of complete cytogenetic responders. Blood. 15 nov 2001;98(10):3074-81.
7. Campiotti L, Suter MB, Guasti L, Piazza R, Gambacorti-Passerini C, Grandi AM, et al. Imatinib discontinuation in chronic myeloid leukaemia patients with undetectable BCR-ABL transcript level: A systematic review and a meta-analysis. Eur J Cancer. mai 2017;77:48-56.
8. CBIP, Inhibiteurs de protéines kinases [cité 30 octobre 2021]. Disponible sur: https://www.cbip.be/fr/chapters/14?frag=13219
9. CBIP, Interférons [cité 30 octobre 2021]. Disponible sur: https://www.cbip.be/fr/chapters/13?frag=12245
10. Chang X, Zhou L, Chen X, Xu B, Cheng Y, Sun S, et al. Impact of Imatinib on the Fertility of Male Patients with Chronic Myelogenous Leukaemia in the Chronic Phase. Target Oncol. déc 2017;12(6):827-32.
11. Chelysheva E, Turkina A, Rea D, Rousselot P, Nicolini F-E, Trawinska M, et al. Pregnancy outcome in female patients with chronic myeloid leukemia worldwide: analysis of 305 cases of the european leukemia net registry : S881. HemaSphere. 1 juin 2019;3:395-6.

12. Chelysheva E, Turkina A, Polushkina E, Shmakov R, Zeifman A, Aleshin S, et al. Placental transfer of tyrosine kinase inhibitors used for chronic myeloid leukemia treatment. Leuk Lymphoma. mars 2018;59(3):733-8.
13. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HWG, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Hum Reprod Update. juin 2010;16(3):231-45.
14. Cortes JE, Abruzzese E, Chelysheva E, Guha M, Wallis N, Apperley JF. The impact of dasatinib on pregnancy outcomes. Am J Hematol. déc 2015;90(12):1111-5.
15. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. J Clin Oncol. 10 juill 2016;34(20):2333-40.
16. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. [cité 5 févr 2022]. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/sommaireFR.php
17. Cybele - For the most important people of the world : the unborn and the newborn [Internet]. [cité 28 déc 2021]. Disponible sur: https://www.cybele.be/indexlist.php?MasterId=1013&Substance=BOSUTINIB#
18. Cybele - For the most important people of the world : the unborn and the newborn [Internet]. [cité 28 déc 2021]. Disponible sur: https://www.cybele.be/indexlist.php?MasterId=1008&Substance=DASATINIB
19. Cybele - For the most important people of the world : the unborn and the newborn [Internet]. [cité 5 févr 2022]. Disponible sur: https://www.cybele.be/indexlist.php?MasterId=962&Substance=HYDROXYCARBAMIDE
20. Cybele - For the most important people of the world : the unborn and the newborn [Internet]. [cité 28 déc 2021]. Disponible sur: https://www.cybele.be/indexlist.php?MasterId=1023&Substance=IMATINIB
21. Cybele - For the most important people of the world : the unborn and the newborn [Internet]. [cité 28 déc 2021]. Disponible sur: https://www.cybele.be/indexlist.php?MasterId=1009&Substance=NILOTINIB%20H
22. Deininger, Michael W et al. “Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.” *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* vol. 18,10 1385-1415. 1 Oct. 2020, doi:10.6004/jnccn.2020.0047

23. Dou X, Qin Y, Huang X, Jiang Q. Planned Pregnancy in Female Patients with Chronic Myeloid Leukemia Receiving Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. Oncologist. nov 2019;24(11):e1141-7.
24. ELTS-Score [Internet]. [cité 5 janv 2022]. Disponible sur: https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/elts_score/
25. European Platform on Rare Disease Registration [Internet]. [cité 12 janv 2022]. Disponible sur: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en
26. Evenson, D P, and L K Jost. "Hydroxyurea exposure alters mouse testicular kinetics and sperm chromatin structure." *Cell proliferation* vol. 26,2 (1993): 147-59. doi:10.1111/j.1365-2184.1993.tb00015.x
27. Funa K, Sasahara M. The Roles of PDGF in Development and During Neurogenesis in the Normal and Diseased Nervous System. J Neuroimmune Pharmacol. 1 mars 2014;9(2):168-81.
28. Furukawa Y, Takahashi T, Suganuma R, Ohara M, Ota K, Kyozuka H, et al. Successful Planned Pregnancy through Vitrified-Warmed Embryo Transfer in a Woman with Chronic Myeloid Leukemia: Case Report and Literature Review. Mediterr J Hematol Infect Dis. 1 janv 2020;12(1):e2020005.
29. Ghalaut VS, Prakash G, Bansal P, Dahiya K, Dokwal S, Ghalaut PS, Bala M, Dhankhar R. Effect of imatinib on male reproductive hormones in BCR-ABL positive CML patients: A preliminary report. J Oncol Pharm Pract. 2014 Aug;20(4):243-8. doi: 10.1177/1078155213500686. Epub 2013 Aug 21. PMID: 23966360.
30. Gonon-Demoulian R, Goldman JM, Nicolini FE. [History of chronic myeloid leukemia: a paradigm in the treatment of cancer]. Bull Cancer. 1 janv 2014;101(1):56-67.
31. Gunes S, Hekim GNT, Arslan MA, Asci R. Effects of aging on the male reproductive system. J Assist Reprod Genet. avr 2016;33(4):441-54.
32. Haematological malignancies in Belgium 2004-2018, Belgian Cancer Registry, Brussels, 2021
33. Haferlach T, Bacher U, Theml H, Diem H, *Atlas de poche Hématologie, 3*e éd. Lavoisier médecine sciences (2014), p.128, p.143-149.
34. Harris, Isiah D et al. "Fertility and the aging male." *Reviews in urology* vol. 13,4 (2011): e184-90.

35. Hillman R. S., Ault K.A., Rinder H.M., *hématologie en pratique clinique guide de diagnostic et de traitement, Flammarion col. Medecine-Sciences (2007), p220-234*
36. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. avr 2020;34(4):966-84.
37. INAMI, Nomenclature article 33 [Internet]. [cité 1 févr 2022]. Disponible sur: https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/nomenclatureart33_20200301_01.pdf
38. Leucaphérèse | Lexique | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.cancer.be/lexique/l/leucaph-r-se
39. Mahon F-X, Réa D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, et al. 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 Oncol. nov 2010;11(11):1029-35.
40. Melo, J V. “BCR-ABL gene variants.” *Bailliere's clinical haematology* vol. 10,2 (1997): 203-22. doi:10.1016/s0950-3536(97)80003-0
41. Mukhopadhyay A, Dasgupta S, Kanti Ray U, Gharami F, Bose CK, Mukhopadhyay S. Pregnancy outcome in chronic myeloid leukemia patients on imatinib therapy. Ir J Med Sci. 1 mars 2015;184(1):183-8.
42. Naqvi K, Jabbour E, Skinner J, Anderson K, Dellasala S, Yilmaz M, et al. Long-term follow-up of lower dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. Cancer. 1 janv 2020;126(1):67-75.
43. Neto FTL, Bach PV, Najari BB, Li PS, Goldstein M. Spermatogenesis in humans and its affecting factors. Seminars in Cell & Developmental Biology. 1 nov 2016;59:10-26.
44. Nurmio M, Kallio J, Toppari J, Jahnukainen K. Adult reproductive functions after early postnatal inhibition by imatinib of the two receptor tyrosine kinases, c-kit and PDGFR, in the rat testis. Reprod Toxicol. août 2008;25(4):442-6.
45. O’Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 13 mars 2003;348(11):994-1004.
46. Pfirrmann M, Clark RE, Prejzner W, Lauseker M, Baccarani M, Saussele S, et al. The

EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020;34(8):2138-49.

47. PocketCard_UPDATE2013_English.pdf [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/recommendations/e8078/infoboxContent10432/PocketCard_UPDATE2013_English.pdf
48. RCP Bosulif®[Internet]. [cité 10 janv 2022] Disponible sur: https://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=EU/1/13/818/003&leafletType=rcp
49. RCP Glivec® [Internet]. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur https://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=EU/1/01/198/010&leafletType=rcp
50. RCP Tasigna® [Internet]. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: https://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=EU/1/07/422/006&leafletType=rcp
51. RCP Sprycel® [Internet]. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur https://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=EU/1/06/363/011&leafletType=rcp
52. Rios SJ, Martínez-Montesinos L, Aroca C, Teruel-Montoya R, Ferrer-Marín F. Successful ovarian stimulation and pregnancy in an infertile woman with chronic myeloid leukemia. J Assist Reprod Genet. oct 2020;37(10):2473-6.
53. Rossi, P et al. “Role of c-kit in mammalian spermatogenesis.” *Journal of endocrinological investigation* vol. 23,9 (2000): 609-15. doi:10.1007/BF03343784
54. Salem W, Ho JR, Woo I, Ingles SA, Chung K, Paulson RJ, et al. Long-term imatinib diminishes ovarian reserve and impacts embryo quality. J Assist Reprod Genet. juin 2020;37(6):1459-66.
55. Salmon-Divon M, Shrem G, Balayla J, Nehushtan T, Volodarsky-Perel A, Steiner N, et al. An age-based sperm nomogram: The McGill reference guide. Human Reproduction. 1 oct 2020;35(10):2213-25.
56. Sasano, N, and S Ichijo. “Vascular patterns of the human testis with special reference to its senile changes.” *The Tohoku journal of experimental medicine* vol. 99,3 (1969): 269-80. doi:10.1620/tjem.99.269
57. Seval G, Özkavukçu S, Seval M, Aylı M. Gonadotoxic Effects of Nilotinib in Chronic Myeloid Leukemia Treatment Dose in a Mouse Model. Tjh. 11 mai 2017;137-42.
58. Statistics | Eurostat [Internet]. [cité 5 févr 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/tps00017/default/table?lang=en
59. Szakács Z, Hegyi PJ, Farkas N, Hegyi P, Balaskó M, Erős A, et al. Pregnancy outcomes of women whom spouse fathered children after tyrosine kinase inhibitor

therapy for chronic myeloid leukemia: A systematic review. PLoS One. 3 déc 2020;15(12):e0243045.

60. Talpaz M, Mercer J, Hehlmann R. The interferon-alpha revival in CML. Ann Hematol. 1 avr 2015;94(2):195-207.
61. Wolfe HR, Rein LAM. The Evolving Landscape of Frontline Therapy in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML). Curr Hematol Malig Rep. 1 oct 2021;16(5):448-54.
62. Zamah AM, Mauro MJ, Druker BJ, Oktay K, Egorin MJ, Cedars MI, et al. Will Imatinib Compromise Reproductive Capacity? Oncologist. oct 2011;16(10):1422-7

Depuis leur introduction sur le marché il y a 20 ans, les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) ciblant BCR-ABL ont révolutionné la prise en charge de la leucemie myéloide chronique (LMC). Cependant leur usage chronique permettant une survie jamais atteinte auparavant est venu soulever certaines questions de leurs impacts sur la reproduction humaine chez les patients les plus jeunes. Ce mémoire décrit la LMC et les traitements disponibles sur le marché. La prise en charge de la procréation est également analysée sous l'angle de l'impact que possède l'imatinib et les TKI de seconde génération sur les capacités reproductives masculine et féminine ainsi que les résultats de grossesse qui en découlent. Afin d'éclairer l'administration des TKI durant la procréation, une revue de la littérature de ces 15 dernières années a été réalisée et des suggestions de prises en charge en ont été extraites.

L'utilisation des TKI chez les hommes souhaitant concevoir ne semble pas avoir d'influence sur les résultats des grossesses, l'impact sur leur fertilité reste cependant flou. Une préservation du sperme peut être systématiquement proposée par sécurité. En ce qui concerne les femmes, l'impact sur la fertilité n'est pas clairement établi. Tant des grossesses issues de mères ou de pères sous TKI ont été observées. La grossesse devrait être planifiée et l'utilisation des TKI interrompue. Pour ce faire la réponse moléculaire atteinte doit être connue. Dans les autres cas, la contraception doit être encouragée chez toutes les femmes atteintes de LMC et en âge de procréer. Dans les cas d'une grossesse non planifiée ou de découverte de la maladie durant la grossesse, les paramètres de la mère, de l'enfant et de la maladie doivent être pris en compte afin d'établir une prise en charge individualisée.

Since their introduction on the market twenty years ago, BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor (TKI) have drastically changed the way to treat chronic myeloid leukemia (CML). However, their chronic use allowing a survival never achieved before has raised certain questions about their impacts on human reproduction in the youngest patients. This dissertation describes CML and the treatments available on the market. Reproductive care is also analyzed from the perspective of the impact that imatinib and second-generation TKIs have on male and female reproductive capacities. Pregnancy outcomes are also analysed. In order to shed light on the administration of TKIs during procreation, a review of the literature of the last 15 years was carried out and management suggestions were extracted.

The use of TKIs in men with a wish to reproduce does not seem to have an influence on the results of pregnancies, the impact on their fertility remains unclear. Sperm preservation can be systematically proposed for safety. As far as women are concerned, the impact on fertility is not clearly established. Both pregnancies from mothers or fathers on TKI have been observed. Pregnancy should be planned and the use of TKIs discontinued. To do this, the molecular response reached must be known. Otherwise, contraception should be encouraged for all women with CML and of childbearing age. In the case of an unplanned pregnancy or discovery of the disease during pregnancy, the parameters of the mother, the child and the disease must be taken into account in order to establish individualized care.

Université de Namur | Faculté de Médecine | Département de Pharmacie
Rue de Bruxelles, 61 | 5000 Namur | Belgique
www.unamur.be/medecine/etudes-pharmacie