

# Recommandations thérapeutiques pour les personnes vivant avec la LMC

Un résumé des recommandations du réseau European LeukemiaNet (2013),  
adapté au patient, pour la gestion de la Leucémie Myéloïde Chronique

Publié par le



## Table des matières

---

Table des matières .....	1
Avant-propos du groupe de travail .....	2
Traitements de la LMC actuellement disponibles .....	3
Objectifs du traitement de la LMC .....	5
Scores de risque au moment du diagnostic .....	5
Les étapes importantes du traitement de la LMC .....	5
Définitions des réponses .....	5
Niveaux de réponses et alertes lors du traitement en première intention .....	8
Niveaux de réactions et avertissements lors du traitement en deuxième intention .....	9
Choisir les traitements en phase chronique .....	10
Choisir les traitements en phase accélérée .....	11
Arrêt du traitement .....	11
Types d'effets indésirables .....	11
Soyez un patient actif .....	12
Quelques astuces et points à prendre en considération .....	12
Vous essayez de trouver un groupe de soutien pour les patients atteints de LMC ? .....	13
Remerciements .....	13

## Avant-propos du groupe de travail

---

La Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) est une maladie chronique du sang et de la moelle osseuse qui résulte de la transformation d'une cellule souche. Les cellules souches sont comme des graines dans la moelle osseuse qui se développent pour former les trois principaux types de cellules sanguines : les globules blancs, les globules rouges et les plaquettes. Les cellules souches de la LMC sont anormales et conduisent à une surproduction de globules blancs qui passent dans le sang et circulent ainsi dans l'organisme. En général, mais pas toujours, la rate est dilatée. Au bout d'un certain temps, les cellules de la LMC finissent par remplacer les cellules normales dans la moelle osseuse et empêchent la production de cellules sanguines normales. Plus la maladie évolue, plus le nombre de globules blancs normaux et sains diminue. De plus, il peut y avoir une surproduction de cellules leucémiques immatures appelées les blastes.

Dans les cellules de LMC, une partie d'un chromosome (numéro 9) est échangée avec une partie d'un autre chromosome (numéro 22), conduisant à la formation d'un chromosome appelé « Philadelphie ». Par conséquent, un gène appelé ABL, qui se trouve normalement sur le chromosome 9, se déplace pour se joindre au gène appelé BCR, qui se trouve normalement sur le chromosome 22. La fusion des gènes BCR et ABL produit un gène anormal qui code une protéine ayant une activité tyrosine kinase accrue et non contrôlée convenablement. Ceci conduit à une augmentation du nombre de globules blancs et est considéré comme la cause de la LMC. Le traitement destiné à bloquer l'activité tyrosine kinase de la protéine codée par le gène BCR-ABL a révolutionné le traitement de la LMC au cours des 15 dernières années.

European LeukemiaNet (ELN), un réseau de recherche d'excellence financé par l'Union Européenne, a fourni des recommandations de traitement en 2006, 2009 et de nouveau en 2013. Ces recommandations se basent sur un consensus de 32 experts de la LMC, venant d'Europe, d'Amérique et d'Asie-Pacifique, basé sur les meilleures données scientifiques disponibles au moment de la publication. Elles ont été développées pour que les médecins puissent aider des patients comme vous à recevoir le meilleur niveau de soins et doivent être reconnues comme étant le traitement de référence par les médecins qui traitent la LMC.

Les recommandations pour la gestion de la LMC peuvent être difficile à comprendre pour les patients. Nous avons développé ce document dans un langage accessible pour fournir aux patients atteints de LMC un résumé simplifié des informations contenues dans les recommandations de l'ELN.

La mise à jour de 2013 des recommandations de l'ELN reflète le fait que de nouveaux traitements contre la LMC sont désormais disponibles. D'importants critères d'évaluation pour la surveillance de l'efficacité du traitement ont été définis et le rôle des tests de diagnostic pour optimiser le suivi a également été inclus. Ce document se concentre seulement sur le contenu de la publication de 2013 et reste valable jusqu'à ce que l'ELN fournisse une version nouvelle et/ou actualisée des recommandations de traitement de la LMC.

Nous espérons que ce résumé sera un outil utile pour discuter de la gestion de la LMC et des choix de traitement avec votre médecin. Songez à apporter ce document à votre prochain rendez-vous chez le médecin.

Le résumé a été élaboré par le groupe de travail des défenseurs des patients suivant :

- **Jan Geissler** (Président du groupe de travail), Réseau des défenseurs des patients atteints de LMC / LeukaNET, Allemagne
- **Felice Bombaci**, Gruppo AIL Pazienti LMC, Italie
- **Mina Daban**, LMC FRANCE, France
- **Euzebiusz Dziwinski**, Association Nationale pour l'aide aux patients atteints de LMC, Pologne
- **Tony Gavin**, Leukaemia CARE, Royaume-Uni
- **Jana Pelouchová**, Diagnóza CML, République Tchèque
- **Giora Sharf**, Réseau des défenseurs des patients atteints de LMC / Israeli CML Patient's Organisation
- **Jan de Jong**, Stichting Hematon, Pays-Bas

Le résumé a été relu par les experts suivants :

- **Prof. Gianantonio Rosti**, St Orsola University Hospital, Bologne, Italie
- **Prof. Francois-Xavier Mahon**, Université de Bordeaux, France
- **Prof. Giuseppe Saglio**, Université de Turin, Italie
- **Prof. Gert J. Ossenkoppele**, VU University Medical Center Amsterdam, Pays-Bas
- **Prof. Pia Raanani**, Rabin Medical Center, Petach Tikva, Israël

Ce document est le résultat d'un projet réellement mené par des patients. La paternité et la propriété de ce document appartiennent uniquement au Réseau des défenseurs des patients atteints de LMC. Il est disponible en plusieurs langues sur <http://www.cmladvocates.net/cmlsummary>.

## Traitements de la LMC actuellement disponibles

---

La Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) est passée d'une maladie potentiellement fatale à une maladie dont la prise en charge est satisfaisante pour la plupart des patients. Chez les patients qui sont bien traités et chez lesquels le traitement a un véritable effet, la LMC n'est plus la menace qu'elle était autrefois. Depuis que l'imatinib a été autorisée en 2001, les médecins ont fait des progrès significatifs dans le traitement de la LMC. Non seulement de nombreux patients survivent à long terme, mais en plus, ils profitent d'une bonne qualité de vie.

Par conséquent, European LeukemiaNet (ELN) a fourni des recommandations de traitement en 2006, 2009 et de nouveau en 2013. Veuillez noter que les traitements de certains patients peuvent différer des recommandations données dans ce document. Ces différences peuvent être liées aux caractéristiques de leur maladie et de leur état de santé. Vous pouvez utiliser ce résumé comme un point de départ à une discussion avec votre médecin. Vous pouvez demander une explication si votre médecin ne suit pas les recommandations de l'ELN.

Les traitements sont prescrits dans un certain ordre et sont appelés traitements de première intention, de deuxième intention et de troisième intention. Un patient prendra probablement un inhibiteur du gène BCR-ABL. Les inhibiteurs du gène BCR-ABL sont également appelés les inhibiteurs de la tyrosine kinase ou ITK. Ces médicaments agissent en bloquant l'activité du BCR-ABL, le gène qui cause la LMC. Les médicaments peuvent réduire la maladie jusqu'à un minimum ou restaurer la santé, mais nous ne pouvons pas être sûrs qu'ils puissent guérir la LMC.

Récemment, les patients atteints de LMC ont bénéficié de meilleurs traitements, incluant les médicaments suivants :

1. **L'imatinib** (Glivec®)
2. **Le dasatinib** (Sprycel®)
3. **Le nilotinib** (Tasigna®)
4. **Le bosutinib** (Bosulif®)
5. **Le ponatinib** (Iclusig®)

Les médicaments disponibles pour le traitement de la LMC sont décrits ci-dessous :

### 1. L'imatinib et ses combinaisons

L'imatinib est le premier inhibiteur de la tyrosine kinase BCR-ABL qui a été utilisé pour le traitement de la LMC. Chez la majorité des patients atteints de LMC, il produit un effet satisfaisant. Il a été reporté que le taux global de survie des patients se situe entre 92 et 97 % au bout de 5 ans. Cependant, chez quelques patients, il se peut que ce traitement n'ait pas du tout d'effet ou un effet peu satisfaisant. Ces patients sont appelés patients résistants. Il est possible que d'autres patients ne supportent pas le médicament. La plupart de ces patients résistants ou intolérants sont orientés vers des traitements avec d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase. L'imatinib a également été utilisé en combinaison avec la cytarabine et l'interféron alpha mais ces combinaisons n'ont pas réalisé de meilleurs taux de survie que l'imatinib administré seul. L'imatinib est généralement utilisé en première intention mais dans des cas particuliers, il peut être utilisé en deuxième ou troisième intention. La dose classique est de 400 mg par jour mais d'autres doses sont également utilisées avec succès.

### 2. Le dasatinib ou le nilotinib

Votre médecin peut vous prescrire un autre inhibiteur de la tyrosine kinase BCL-ABL - soit le dasatinib, soit le nilotinib, souvent appelés inhibiteurs de la tyrosine kinase de deuxième génération. Les raisons de cela peuvent être : vos antécédents médicaux ou le fait que vos cellules leucémiques aient changé. Il est possible que les cellules leucémiques changent biologiquement par le biais d'une mutation qui les rend résistantes au traitement actuel. Il se peut que le dasatinib ou le nilotinib, ou bien les deux, n'aient pas un effet satisfaisant sur certaines cellules résistantes. Le dasatinib et le nilotinib peuvent aussi être utilisés en première intention au lieu de l'imatinib. Des résultats précoces d'essais cliniques conduits chez des patients recevant leur traitement de première intention ont suggéré que ces médicaments pourraient avoir un effet plus rapide et plus profond que l'imatinib. Le choix du médicament pour le traitement de votre pathologie s'est probablement basé sur le profil d'effets secondaires du médicament ou d'autres médicaments que vous prenez en parallèle, sur la présence d'une résistance due à des mutations précises et sur d'autres pathologies que vous pourriez avoir. Le dasatinib ou le nilotinib peuvent être utilisés en deuxième intention en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib ou bien immédiatement en première intention. Dans certains cas précis, ils peuvent aussi être utilisés en troisième intention.

### 3. Le bosutinib

Si vous avez été traités par au moins un des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL ci-dessus, et que votre précédent traitement n'a pas eu d'effet, que vous avez développé une résistance à ce traitement, ou que vous ne l'avez pas toléré, il est possible que l'on vous prescrive du bosutinib (un inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération). Le bosutinib, inhibiteur de la tyrosine kinase BCR-ABL, peut être prescrit en deuxième intention à des patients pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas envisagés comme solutions thérapeutiques appropriées.

### 4. Le ponatinib

Pour certains patients, le ponatinib (un inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération), inhibiteur de la tyrosine kinase BCR-ABL, est une autre solution thérapeutique. Il est possible que vous receviez du ponatinib en deuxième intention si l'imatinib, le dasatinib ou le nilotinib en première intention n'a pas eu d'effet. Il se peut également que vous receviez du ponatinib en troisième intention si vous n'avez pas réagi ou êtes devenus intolérants à deux inhibiteurs de la tyrosine kinase ou à d'autres inhibiteurs de la tyrosine kinase. Plus exactement, la présence d'une mutation génétique appelée T315I pourrait causer une résistance à tous les autres médicaments, sauf au ponatinib. Cependant, si vous avez eu des maladies cardiaques ou des problèmes cardio-vasculaires dans le passé, votre médecin examinera avec précaution si le traitement par le ponatinib est adapté à votre cas.

### 5. La greffe de cellules souches

Si aucun de ces médicaments n'a donné de résultat satisfaisant, la greffe de cellules souches peut être une alternative de traitement pour les patients atteints de LMC en phase chronique qui ont présenté une résistance ou une intolérance à au moins un inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération. Pour les patients atteints de LMC en phase accélérée, la greffe de cellules souches est une possibilité lorsqu'un effet optimal du traitement n'a pas été obtenu. Les patients en phase blastique peuvent recevoir une greffe de cellules souches seulement si on peut restaurer une deuxième phase chronique avec une chimiothérapie intensive avec ou sans inhibiteur de tyrosine kinase.

La greffe de cellules souches implique de recevoir des cellules souches saines de la part d'un donneur : ce type de greffe est appelé greffe allogénique de cellules souches. Les nouvelles cellules souches peuvent aider votre corps à fabriquer assez de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes en bonne santé. Si cette greffe fonctionne, vous pouvez guérir. Néanmoins, il est possible que la greffe conduise également à des complications sérieuses, voire à la mort. C'est pour cette raison que dans la majorité des cas, la greffe n'est pas la première solution.

Il n'y a pas encore assez de données sur l'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase avant et/ou suite à une greffe de la moelle osseuse chez les patients atteints de LMC. Cependant, des problèmes précis sur la sécurité n'ont pas été rapportés. On administre ces médicaments aux patients avant et/ou après la greffe de moelle osseuse lorsque l'on considère que le risque de rechute de la maladie est élevé.

### 6. L'interféron alpha et ses combinaisons

Avant le lancement de l'imatinib au début des années 2000, l'interféron alpha était le traitement médical privilégié si la greffe de cellules souches n'était pas possible. L'interféron alpha provoque la mort cellulaire des cellules de la LMC. Administré comme seul médicament à hautes doses, seulement un petit nombre de patients a pu observer un effet satisfaisant du traitement. De plus, les effets indésirables sont fréquents lorsque des doses élevées sont requises lors d'un traitement unique. Aujourd'hui, l'interféron alpha est testé dans des essais cliniques en combinaison avec des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL pour essayer d'induire des effets immunitaires supplémentaires contre les cellules de la LMC. Les inhibiteurs de tyrosine kinase ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse car ils peuvent porter atteinte à l'enfant à naître. Ainsi, l'interféron alpha pourrait être utile pour contrôler la maladie jusqu'à l'accouchement.

### 7. L'hydroxyurée

L'hydroxyurée est une chimiothérapie orale qui peut être utilisée pendant un temps court avant de mettre en place un traitement par des inhibiteurs de tyrosine kinase, par ex. jusqu'à ce que le diagnostic de LMC soit confirmé ou lorsque le nombre de cellules sanguines est très élevé au moment du diagnostic. Il diminue le nombre de globules blancs.

## Objectifs du traitement de la LMC

---

Les personnes vivant avec la LMC réagissent de manières différentes au traitement mais des objectifs généraux peuvent être déterminés et des étapes importantes peuvent vous montrer, à vous et à votre médecin, si le traitement fonctionne. Ceux-ci peuvent inclure :

- Permettre le retour à la normale de la numération de la formule sanguine (rémission hématologique)
- Éliminer ou réduire le nombre de cellules leucémiques, authentifié par la disparition du chromosome Philadelphie (rémission cytogénétique complète) et par la diminution du taux de BCR-ABL (différents niveaux de réponse moléculaire)

Les parties et les tableaux suivants sont un résumé des dernières recommandations pour la gestion de la Leucémie Myéloïde Chronique publiées par 32 experts de la LMC reliés par réseau European LeukemiaNet (ELN).

Ce sont des recommandations générales. Vos objectifs réels de traitement peuvent changer au cours du temps en fonction de l'état de votre LMC au moment du diagnostic, de votre âge, des effets indésirables que vous avez éprouvés, de votre réponse au traitement et de votre état de santé global. Tout au long de votre traitement, votre médecin suivra votre LMC à l'aide d'analyses de sang et de moelle osseuse. Ces analyses aideront votre médecin à voir si les objectifs de votre traitement ont été atteints. Les tableaux ci-dessous vous aideront à donner du sens à vos résultats d'analyses et au choix de votre traitement.

## Scores de risque au moment du diagnostic

---

Plusieurs caractéristiques telles que votre âge, la taille de votre rate ou bien des éléments particuliers de la numération sanguine en particulier, peut influencer votre réponse au traitement par les inhibiteurs de tyrosine kinase et les résultats du traitement. Ces caractéristiques doivent être évaluées avant le début de votre traitement et sont appelées facteurs pronostics de début de traitement. Leurs valeurs sont utilisées pour calculer votre score de risque relatif qui détermine si vous êtes considérés à bas ou haut risque après le diagnostic de votre LMC. Connaître votre niveau de risque vous aide, vous et votre médecin, à choisir le traitement le plus adapté pour vous.

Trois systèmes pronostics sont disponibles pour calculer votre score de risque : Sokal, Hasford et EUTOS. On considère que les trois systèmes ont une valeur équivalente.

Il existe d'autres facteurs qui, lorsqu'ils sont présents au moment du diagnostic, indiquent un pronostic moins favorable. Ils incluent certaines modifications faisant apparaître une ou des anomalies chromosomiques additionnelles dans les cellules possédant le chromosome Philadelphie, telles que les trisomies 8 et 19, qui sont appelées anomalies additionnelles majeures.

## Les étapes importantes du traitement de la LMC

---

### Définitions des réponses

Le mot « réponse » décrit la manière dont votre LMC réagit au traitement.

#### Une réaction optimale

signifie qu'il est probable que la réaction au traitement permette des chances de survie similaires à celles de la population générale.

Aucune modification de traitement est nécessaire.

#### Un échec

signifie qu'il est peu probable qu'un traitement en particulier agisse à long terme. Par conséquent, le traitement doit être changé. Votre médecin et vous devez discuter des options de changement de traitement, si possible.

#### Alertes

sont le signe que votre maladie ne réagit pas à un traitement en particulier comme voulu. Votre médecin peut vous examiner plus souvent et peut utiliser ces signes d'alertes pour décider de la nécessité d'un changement de traitement pour vous.

L'objectif du traitement de la LMC est d'obtenir la rémission de la maladie. Pour la LMC, la rémission est définie par :

- **Une réponse hématologique complète (RHC)** — La numération sanguine est normalisée et les analyses ne montrent aucun globule blanc immature. En outre, la rate reprend une taille normale si elle avait grossi.
- **Une réaction cytogénétique complète (RCyC)** — Aucune cellule comportant le chromosome Philadelphie ne peut être détectée lors de l'analyse cytogénétique des cellules de la moelle osseuse.
- **Une réponse moléculaire majeure (RMM)** — La PCR (une analyse sanguine qui permet de détecter et de compter de toutes petites quantités de parties précises d'un gène) peut encore détecter le gène BCR-ABL mais à un niveau bas (niveaux de BCR-ABL inférieurs à 0,1 %). Les médecins considèrent ceci comme étant une excellente réponse.
- **Une réponse moléculaire profonde (RM4 ou RM4.5)** — L'analyse en PCR peut encore détecter la LMC mais à un niveau très bas, proche de la limite de détection de la technique (taux de BCR-ABL inférieurs à 0,01 % pour la RM4 et inférieurs à 0,0032 % pour la RM4.5).
- **Une maladie indétectable au niveau moléculaire** — L'analyse en PCR ne peut détecter le gène BCR-ABL ni dans le sang, ni dans la moelle osseuse. Toutefois, il se peut que la plupart des personnes atteintes de LMC gardent une toute petite quantité de gène BCR-ABL qui est à un niveau techniquement indétectable.

Contrairement à d'autres patients atteints de cancer, les patients atteints de LMC qui sont en rémission ne sont pas guéris et les connaissances actuelles ne peuvent pas recommander l'arrêt du traitement en dehors d'études cliniques contrôlées sauf chez des patients sous surveillance adaptée et de haute qualité à des intervalles mensuels. Même si les analyses ne peuvent pas trouver de trace de LMC dans vos cellules, la maladie peut toujours réapparaître et conduire à une rechute.

Votre médecin choisira d'effectuer des analyses à des moments différents pour que la réponse de votre corps à la maladie et le traitement puisse être surveillés. Le tableau 1 donne un aperçu de ce à quoi vos résultats d'analyses ressembleront selon votre niveau de rémission et la fréquence à laquelle vous devriez subir des analyses. La surveillance peut être réalisée en utilisant soit une analyse moléculaire, soit une analyse cytogénétique, soit les deux.

**Tableau 1.**

	Rémission	Analyse
<b>Hématologique</b> Complète (RHC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombre de plaquettes &lt; 450 000 / <math>\mu</math>L</li> <li>• Globules blancs &lt; 10 000 / <math>\mu</math>L</li> <li>• Formule sanguine montrant moins de 5 % de basophiles et aucun granulocyte immature</li> <li>• Rate non palpable</li> </ul>	<p>Analyse sanguine au moment du diagnostic. Puis tous les 15 jours jusqu'à ce qu'une réaction hématologique complète se produise et soit confirmée.</p> <p>Analyse au moins tous les 3 mois ou plus si nécessaire.</p>
<b>Cytogénétique</b> Aucune	> 95% des cellules possèdent le chromosome Philadelphie	<p><b>Analyse cytogénétique</b> de la moelle osseuse au moment du diagnostic, puis à 3, 6 et 12 mois jusqu'à obtention d'une réponse cytogénétique complète et qu'elle soit confirmée. Au bout de 12 mois, si une RMM est obtenue lors des analyses moléculaires, une analyse cytogénétique de la moelle osseuse est nécessaire seulement si une analyse moléculaire standardisée n'est pas disponible.</p> <p>En cas de signes d'alerte, refaire toutes les analyses cytogénétiques et moléculaires tous les mois.</p> <p>En cas d'échec du traitement ou d'évolution de la maladie vers la phase accélérée ou blastique, une cytogénétique des cellules de la moelle osseuse, une analyse moléculaire (PCR), et une analyse mutationnelle doivent être réalisées.</p>
Minimale	66 à 95 % des cellules possèdent le chromosome Philadelphie	
Mineure	36 à 65 % des cellules possèdent le chromosome Philadelphie	
Partielle (RCyP)	1 à 35 % des cellules possèdent le chromosome Philadelphie	
Complète (RCyC)*	Aucune cellule ne possède le chromosome Philadelphie (dans au moins 20 cellules)	
<b>Moléculaire</b> Majeure (RMM)	$\leq 0,1$ % de gène BCR-ABL sur l'échelle internationale (EI)	<p><b>L'analyse moléculaire (PCR)</b> : Tous les 3 mois, jusqu'à ce qu'une RMM (gène BCR-ABL <math>\leq 0,1</math> %) soit acquise ou confirmée.</p> <p>Puis, au moins tous les 3 à 6 mois.</p>
Rémission moléculaire profonde RM <sup>4.0</sup>	Soit une maladie détectable avec moins de 0,01 % de gène BCR-ABL (EI) soit une maladie indétectable avec plus de 10 000 copies du gène ABL dans l'échantillon	
RM <sup>4.5</sup>	Soit une maladie détectable avec moins de 0,0032 % de gène BCR-ABL (EI) soit une maladie indétectable avec plus de 32 000 copies du gène ABL dans l'échantillon	
Indétectable	L'analyse en PCR ne peut détecter aucun gène BCR-ABL dans le sang	
<b>Recherche de mutations</b>	Pas de présence de mutations	<p><b>L'analyse mutationnelle</b> par séquençage de Sanger (une technique spécifique pour détecter les mutations) est recommandée seulement en cas d'évolution de la maladie, d'échec du traitement ou de signes d'avertissement.</p>

$\leq$  signifie inférieur ou égal à ;  $>$  signifie supérieur à

\* Ceci peut également être mesuré par Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH, en anglais) – une autre méthode pour détecter le chromosome Philadelphie dans les cellules sanguines.

## Niveaux de réponses et alertes lors du traitement en première intention

Est-ce que vous êtes en phase chronique de LMC et prenez 400 mg par jour d'imatinib ou bien 100 mg par jour de dasatinib ou bien du nilotinib à 300 mg, deux fois par jour, en tant que premier traitement contre la tyrosine kinase, depuis le diagnostic de votre maladie ? Veuillez lire le tableau 2 pour voir les définitions des objectifs de traitement.

Tableau 2.

Moment	Réaction optimale	Avertissements	Échec
<b>Au moment du diagnostic</b>	(Ne s'applique pas à cette étape)	Risque élevé selon le score au Sokal/EUTOS/Hasford ou anomalies chromosomiques additionnelles "majeures" dans les cellules possédant le chromosome Philadelphie*	(Ne s'applique pas à cette étape)
<b>Au 3 mois</b>	L'analyse en PCR met en évidence un taux de gène BCR-ABL $\leq$ 10 %, et/ou présence de $\leq$ 35 % de cellules comportant le chromosome Philadelphie en analyse cytogénétique	L'analyse en PCR met en évidence un taux de gène BCR-ABL $>$ 10 %, et/ou présence de 36 à 95% de cellules comportant le chromosome Philadelphie en analyse cytogénétique	Absence de réponse hématologique complète, et/ou présence de $>$ 95% de cellules comportant le chromosome Philadelphie en analyse cytogénétique
<b>A 6 mois</b>	L'analyse en PCR met en évidence un taux de gène BCR-ABL $<$ 1 %, et/ou absence de cellules comportant le chromosome Philadelphie en analyse cytogénétique	L'analyse en PCR met en évidence un taux de gène BCR-ABL entre 1 et 10 %, et/ou présence de 1 à 35% de cellules comportant le chromosome Philadelphie en analyse cytogénétique	L'analyse en PCR met en évidence un taux de gène BCR-ABL $>$ 10 %, et/ou présence de $>$ 35% de cellules comportant le chromosome Philadelphie en analyse cytogénétique
<b>A 12 mois</b>	L'analyse en PCR met en évidence un taux de gène BCR-ABL $\leq$ 0,1 %	L'analyse en PCR met en évidence un taux de gène BCR-ABL entre 0,1 et 1 %	L'analyse en PCR met en évidence un taux de gène BCR-ABL $>$ 1 %, et/ou présence de au moins 1 cellule comportant le chromosome Philadelphie en analyse cytogénétique
<b>Par la suite et à tout moment au cours du traitement</b>	L'analyse en PCR met en évidence un taux de gène BCR-ABL $\leq$ 0,1 %	Apparition d'anomalies chromosomiques additionnelles majeures dans les cellules dépourvues de chromosome Philadelphie (par ex. anomalies du chromosome 7, sans modifications dans les chromosomes 9 et 22)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perte de la réponse hématologique complète, de la réponse cytogénétique complète ou de la RMM**</li> <li>• Mutations</li> <li>• Anomalies chromosomiques additionnelles majeures dans les cellules possédant le chromosome Philadelphie</li> </ul>

\* Les cellules possédant le chromosome Philadelphie sont également appelées cellules Ph positives ou bien cellules Ph+ ; les cellules ne possédant pas le chromosome Philadelphie sont également appelées cellules Ph négatives ou cellules Ph- ;

\*\* La perte de la RMM doit être confirmée par deux analyses moléculaires successives dont l'une ayant mis en évidence un taux de BCR-ABL  $\geq$  1 %.



## Niveaux de réactions et avertissements lors du traitement en deuxième intention

Est-ce que vous prenez du dasatinib, du nilotinib, du bosutinib ou du posatinib comme médicament suite à un traitement par un autre inhibiteur de tyrosine kinase ? Veuillez lire le tableau 3 pour voir les définitions des objectifs de traitement. Ces définitions sont principalement basées sur des données rapportées pour le nilotinib et le dasatinib, et, dans l'attente de nouvelles données disponibles, serviront aussi provisoirement pour le bosutinib et le ponatinib. Ces définitions ne peuvent pas être utilisées pour un traitement à la suite d'un échec de deux autres inhibiteurs de tyrosine kinase !

**Tableau 3.**

Moment	Réaction optimale	Avertissements	Echec
<b>Au début du traitement</b> (= juste avant de commencer le traitement de deuxième intention)	(Ne s'applique pas à cette étape)	Absence de réponse hématologique complète ou perte de cette réponse, ou absence de réponse cytogénétique complète sous traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase de 1 <sup>ère</sup> intention, ou risque élevé selon le score au Sokal/EUTOS/Hasford	(Ne s'applique pas à cette étape)
<b>A 3 mois</b>	L'analyse en PCR met en évidence un taux de gène BCR-ABL $\leq 10\%$ , et/ou présence de $\leq 65\%$ de cellules comportant le chromosome Philadelphie en analyse cytogénétique	L'analyse en PCR met en évidence un taux de gène BCR-ABL $> 10\%$ , et/ou présence de 66 à 95% de cellules comportant le chromosome Philadelphie en analyse cytogénétique	Absence de réponse hématologique complète, ou présence de $> 95\%$ de cellules comportant le chromosome Philadelphie en analyse cytogénétique, ou bien il existe de nouvelles mutations
<b>A 6 mois</b>	L'analyse en PCR met en évidence un taux de gène BCR-ABL $\leq 10\%$ , et/ou présence de $\leq 35\%$ de cellules comportant le chromosome Philadelphie en analyse cytogénétique	Présence de 36 à 65% de cellules comportant le chromosome Philadelphie en analyse cytogénétique	L'analyse en PCR met en évidence un taux de gène BCR-ABL $> 10\%$ , et/ou l'analyse cytogénétique a mis en évidence une quantité de cellules possédant le chromosome Philadelphie $> 65\%$ , et/ou il existe de nouvelles mutations
<b>A 12 mois</b>	L'analyse en PCR met en évidence un taux de gène BCR-ABL $< 1\%$ , et/ou absence de cellules comportant le chromosome Philadelphie en analyse cytogénétique	L'analyse en PCR met en évidence un taux de gène BCR-ABL entre 1 et 10% et/ou présence de 1 à 35% de cellules comportant le chromosome Philadelphie en analyse cytogénétique	L'analyse en PCR met en évidence un taux de gène BCR-ABL $> 10\%$ , et/ou présence de $> 35\%$ de cellules comportant le chromosome Philadelphie en analyse cytogénétique, et/ou il existe de nouvelles mutations
<b>Par la suite et à tout moment au cours du traitement</b>	L'analyse PCR met en évidence un taux de gène BCR-ABL $\leq 0,1\%$	Apparition d'anomalies chromosomiques additionnelles majeures dans les cellules dépourvues de chromosome Philadelphie (par ex. anomalies du chromosome 7, sans modifications dans les chromosomes 9 et 22), ou bien l'analyse PCR a mis en évidence un taux de gène BCR-ABL $> 0,1\%$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perte de la réponse hématologique complète</li> <li>• Perte de la réponse cytogénétique complète/partielle</li> <li>• Nouvelles mutations</li> <li>• Perte de la RMM*</li> <li>• Modifications faisant apparaître un chromosome principal supplémentaire dans les cellules possédant le chromosome Philadelphie</li> </ul>

\* La perte de la RMM doit être confirmée par deux analyses moléculaires successives, dont l'une ayant mis en évidence un taux de BCR-ABL  $\geq 1\%$ .

## Choisir les traitements en phase chronique

Est-ce que vous êtes en phase chronique de votre LMC ? Veuillez lire le tableau 4 pour connaître les options de traitement en première, deuxième et troisième intention, y compris la greffe de cellules souches. Le choix du médicament dépend des caractéristiques de la maladie, de votre état de santé global, des différents effets indésirables de chaque médicament et d'autres facteurs.

**Tableau 4.**

Intention de traitement	Quels patients ?	Quel traitement ?
1 <sup>ère</sup> intention	Tous les patients	400 mg d'imatinib une fois par jour, 300 mg de nilotinib deux fois par jour ou 100 mg de dasatinib une fois par jour. La détermination du type HLA* des patients et des frères et soeurs doit être réalisée seulement en cas d'alertes (risque élevé, anomalies chromosomiques additionnelles majeures-dans les cellules possédant le chromosome Philadelphie).
2 <sup>ème</sup> intention (après l'imatinib, le nilotinib ou le dasatinib)	Patients éprouvant une toxicité ou une intolérance	<i>Chez les patients intolérants</i> : Passer à l'un des autres inhibiteurs de tyrosine kinase autorisé en 1 <sup>ère</sup> intention à une dose standard. <i>Chez les patients résistants</i> : Une dose plus élevée (400 mg d'imatinib deux fois par jour, 400 mg de nilotinib deux fois par jour, 70 mg de dasatinib deux fois par jour ou 140 mg de dasatinib une fois par jour), prenant en compte des mutations potentielles, les effets indésirables des traitements précédents et les maladies associées qui pourraient interférer. Un changement de médicament est préférable à une augmentation de la dose d'imatinib.
2 <sup>ème</sup> intention (après l'imatinib)	Patients pour lesquels le traitement a échoué	Dasatinib, nilotinib, bosutinib (500 mg une fois par jour) ou ponatinib (45 mg une fois par jour). Déterminer le typage HLA des patients et de leurs frères et soeurs.
2 <sup>ème</sup> intention (après le nilotinib)	Patients pour lesquels le traitement a échoué	Dasatinib, bosutinib ou ponatinib. Déterminer le typage HLA des patients et de leurs frères et soeurs. Envisager la greffe de cellules souches
2 <sup>ème</sup> intention (après le dasatinib)	Patients pour lesquels le traitement a échoué	Nilotinib, bosutinib ou ponatinib. Déterminer le typage HLA des patients et de leurs frères et soeurs. Envisager la greffe de cellules souches
3 <sup>ème</sup> intention (après deux inhibiteurs de tyrosine kinase)	Patients qui n'ont pas réagi et/ou sont intolérants à deux inhibiteurs de tyrosine kinase Tous les patients éligibles	Un des inhibiteurs de tyrosine kinase restants. La greffe de cellules souches, si elle est faisable, peut être recommandée.
Quelle que soit la ligne de traitement	Patients porteurs de la mutation T315I	Le ponatinib. Déterminer le typage HLA des patients et de leurs frères et soeurs. Envisager la greffe de cellules souches.

\* Les antigènes des leucocytes humains (en anglais, Human leukocyte antigens - HLA) sont des marqueurs spécifiques que l'on trouve sur la majorité des cellules de votre corps. Votre système immunitaire utilise ces marqueurs pour savoir quelles sont les cellules qui appartiennent à votre corps et quelles sont celles qui n'en font pas partie. Le typage HLA détermine à quel point les marqueurs du patient sont proches des marqueurs du donneur de cellules souches. Plus la correspondance entre les deux types HLA est grande, plus les chances que les cellules immunitaires du donneur attaquent les cellules du patient diminuent.

## Choisir les traitements en phase accélérée

Si vous êtes soit en phase accélérée soit en phase blastique de votre maladie, veuillez lire le tableau 5 pour connaître les options de traitement.

Tableau 5.

Phase accélérée et phase blastique	Quels patients ?	Quel traitement ?
<b>Phase accélérée et phase blastique récemment diagnostiquées</b>	Patients qui n'ont jamais utilisé un inhibiteur du gène BCR-ABL	<ul style="list-style-type: none"><li>• 400 mg d'imatinib deux fois par jour, 70 mg de dasatinib deux fois par jour ou 140 mg de dasatinib une fois par jour.</li><li>• La greffe de cellules souches pour tous les patients en phase blastique et pour les patients en phase accélérée chez ceux n'ayant pas obtenue une réponse optimale.</li><li>• Une chimiothérapie peut être nécessaire avant une greffe de cellules souches</li></ul>
<b>Phase accélérée et phase blastique résultant d'une évolution de la phase chronique</b>	Patients qui ont utilisé un inhibiteur du gène BCR-ABL auparavant et dont la maladie a évolué	<ul style="list-style-type: none"><li>• Un des inhibiteurs de tyrosine kinase non utilisé avant l'évolution de la maladie (ponatinib en cas de mutation T315I), simultanément avec ou sans chimiothérapie, suivi d'une greffe de cellules souches chez tous les patients éligibles</li><li>• En cas de phase blastique incontrôlée et résistante, une greffe allogénique de cellules souches n'est pas recommandée. Pour ces patients, une chimiothérapie et/ou des soins palliatifs seraient plus adaptés.</li></ul>

## Arrêt du traitement

Les experts de l'ELN recommandent que les patients atteints de LMC, qui réagissent de façon optimale au traitement, continuent de prendre leur dose standard recommandée indéfiniment. Des études cliniques ont été menées dans le but d'arrêter l'imatinib chez certains patients qui ont obtenu une réaction moléculaire profonde pendant au moins deux ans. Environ 40 % d'entre eux ont maintenu le même degré de réaction. Ceci est désormais appelé la rémission sans traitement. Ces patients ont été suivis pendant un à quatre ans. Actuellement, toutefois, il n'y a pas assez de données disponibles pour recommander l'arrêt du traitement chez les patients en dehors d'études bien conçues et contrôlées. De telles études sont en cours, et des alternatives à l'arrêt du traitement, comme l'utilisation de l'imatinib de temps en temps, sont aussi en cours d'étude.

L'arrêt du traitement peut être envisagé chez certains patients, même en dehors d'études cliniques, si une surveillance moléculaire certifiée et de haute qualité peut être assurée de façon mensuelle. Ceci peut être particulièrement important pour les femmes qui prévoient d'avoir des enfants parce que débuter une grossesse est fortement déconseillé pendant un traitement par des inhibiteurs de tyrosine kinase.

## Types d'effets indésirables

Des médicaments différents ont différents effets indésirables. C'est également vrai pour les différents inhibiteurs de tyrosine kinase. Votre médecin envisagera ceci lorsqu'il choisira un médicament pour vous traiter, en prenant en compte la spécificité de votre LMC, ainsi que d'autres problèmes de santé qui ne sont pas reliés à votre LMC.

Les effets indésirables des inhibiteurs de tyrosine kinase peuvent être divisés en trois catégories générales :

1. La première inclut des effets indésirables majeurs qui se produisent typiquement pendant la première phase du traitement. Ces effets indésirables sont gérables mais vous pourriez être forcé d'arrêter le traitement ou de diminuer vos doses temporairement. Environ un patient sur dix doit arrêter le traitement de façon permanente.
2. La deuxième catégorie inclut des effets indésirables mineurs qui apparaissent précocement pendant le traitement et qui peuvent persister en devenant chronique. Ils sont également gérables et tolérables

mais détériore la qualité de vie. Ils empêchent les patients de prendre leurs médicaments conformément à la prescription et ceci est une cause principale d'échec du traitement. Plusieurs de ces effets indésirables sont communs à tous les inhibiteurs de tyrosine kinase, avec quelques différences sur leur fréquence de survenue et leur gravité, si bien que certains patients peuvent avoir des avantages à changer d'inhibiteur de tyrosine kinase.

3. La troisième catégorie inclut les complications tardives (par exemple celles qui ne sont pas directement reliées à l'effet du médicament) qui, sur le long terme, peut affecter votre cœur et vos vaisseaux sanguins, votre appareil respiratoire, des organes comme votre foie ou votre pancréas, vos défenses immunitaires ou votre métabolisme.

Tous les inhibiteurs de tyrosine kinase peuvent affecter le cœur et doivent être utilisés avec une grande précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Vous devez donc indiquer à votre médecin si vous avez eu auparavant des problèmes cardiaques.

Le nilotinib a été associé en particuliers à des maladies des artères. Dasatinib a été associé en particulier à des complications du poumon et de la plèvre (une fine couche de tissu qui enveloppe l'extérieur de vos poumons et tapisse l'intérieur de votre cage thoracique. Peu de données étaient disponibles sur les effets indésirables du bosutinib et du ponatinib lorsque les Recommandations actualisées de l'ELN ont été publiées en 2013 ; depuis ce temps, des données documentées ont été publiées sur les effets indésirables de ces médicaments et leur gestion.

Les effets indésirables tardifs ou à long terme et les complications des inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération ne sont pas encore complètement compris. Tous les patients doivent être surveillés de façon continue.

## Soyez un patient actif

---

### Quelques astuces et points à prendre en considération

Ces recommandations ne visent pas à remplacer l'avis du médecin mais ont pour but de vous aider à mieux comprendre les traitements, les analyses et les résultats liés à la LMC. Afin d'obtenir les meilleurs résultats, vous choisirez peut-être d'être un patient actif. Conseils utiles :

1. **Trouvez un médecin qui connaît bien votre maladie** et a déjà traité un grand nombre de patients atteints de LMC. Ceci est particulièrement important si votre maladie est déjà à un stade avancé, si les résultats de vos analyses ne sont pas clairs ou si vous avez ressenti des effets secondaires sévères ou inhabituels liés à votre traitement. L'expérience compte.
2. **Assurez-vous de pouvoir parler avec votre médecin à tous les stades de votre maladie**, et plus particulièrement avant d'arrêter un traitement ou d'en changer. Demandez sans cesse jusqu'à ce que vous obteniez des réponses que vous comprenez.
3. **Connaissez les objectifs de votre traitement.** Songez à noter l'histoire de votre traitement et vos résultats d'analyses.
4. **Assurez-vous que votre médecin surveille bien si votre traitement fait de l'effet.** Ne manquez aucune visite régulière de contrôle car la LMC est une maladie qui peut être fatale si elle n'est pas maîtrisée.
5. **Vous éprouvez des effets secondaires ?** Notez-les et parlez-en à votre médecin lors de votre prochain rendez-vous. Il sera peut-être en mesure de vous aider à les maîtriser mais seulement si vous en parlez.
6. **Demandez à votre médecin si les essais cliniques représentent une option éventuelle dans votre cas.** Dans certains cas, ceux-ci peuvent non seulement vous apporter un bénéfice mais en apporter un également à de futurs patients atteints de LMC.

7. **Donnez à votre traitement le temps de faire de l'effet.** Le choix de changer de traitement doit être basé sur des données solides. Si les résultats des analyses ne sont pas clairs, il est probablement sage de refaire des analyses.
8. **Seuls les médicaments pris correctement peuvent avoir un effet.** Assurez-vous de bien prendre le traitement tel qu'il est prescrit. Il a été prouvé que si l'on ne suit pas le traitement contre la LMC tel qu'il est prescrit, son succès peut être compromis. Faites part de vos préoccupations à votre médecin avant d'envisager l'arrêt ou l'omission de certaines doses du traitement.
9. **Cherchez du soutien et partagez votre expérience.** Entrez en relation avec d'autres personnes vivant avec cette maladie et avec des groupes de soutien pour les patients atteints de LMC – Ces groupes existent dans plus de 70 pays. Vous pouvez consulter le Réseau des défenseurs de patients atteints de LMC (CML Advocates Network) pour obtenir la liste des groupes de soutien de patients atteints de LMC dans le monde entier sur : <http://www.cmladvocates.net/members>
10. **Expliquez à votre famille et à vos amis comment ils peuvent vous aider.** Envisagez également d'amener un membre de votre famille ou un ami à un rendez-vous chez le médecin pour qu'il ou elle écoute aussi et vous aide en prenant des notes. Souvenez-vous : vous n'êtes pas obligé(e) d'affronter cela tout seul ou toute seule.

## **Vous essayez de trouver un groupe de soutien pour les patients atteints de LMC ?**

Les groupes de soutien de patients peuvent vous aider à entrer en contact avec d'autres patients qui sont atteints de LMC, vous renseigner sur votre maladie, identifier des informations utiles ou trouver un médecin expérimenté pour bénéficier d'un deuxième avis. Pour trouver un groupe dans votre pays, consultez la liste des groupes du Réseau des défenseurs des patients atteints de LMC (CML Advocates Network) sur : [www.cmladvocates.net/members](http://www.cmladvocates.net/members)

## **Remerciements**

---

Ce résumé du Réseau des défenseurs des patients atteints de LMC se base sur l'article *Recommandations de l'European LeukemiaNet pour la gestion de la leucémie myéloïde chronique*, version de 2013. Il a été publié dans le journal médical Blood en 2013 (Baccarani, M et al: Blood, 2013; Vol. 122: 872-84). Votre médecin, la bibliothèque de l'université ou un groupe de patient pourrait vous obtenir une copie de l'article original.

Le groupe de soutien souhaiterait remercier Marion Alzer pour avoir préparé et révisé ce résumé.

Le contenu final et complet de ce document est complètement et entièrement de la responsabilité du Réseau des défenseurs des patients atteints de LMC (<http://www.cmladvocates.net>), hébergé par la Fondation des Défenseurs de Patients atteints de Leucémie (Leukemia Patient Advocates Foundation), Münzgraben 6, 3000 Bern, Suisse. La gestion du projet, les coûts de traduction et l'impression ont été financés par une subvention inconditionnelle à but éducatif de la part de Bristol-Myers Squibb au Réseau des défenseurs des patients atteints de LMC.

---

Version : 19 Sept 2014 (v3.3.1/2014)