

# Recommandations pour le traitement des personnes vivants avec la LMC

Un résumé, pour les patients, des recommandations 2020 de l'*European LeukemiaNet* pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique

Publié par le



## Table des matières

---

Préface par le groupe de travail.....	2
Introduction .....	3
Procédures de diagnostic .....	3
LMC auprès des différentes populations (épidémiologie) .....	4
Facteurs pronostiques au moment du diagnostic.....	4
Définitions de réponse .....	4
Suivi, réponse au traitement et étapes importantes .....	5
Traitements de la LMC actuellement disponibles.....	6
Traitement de première intention .....	7
Imatinib (Glivec® ou Gleevec® ou imatinib générique).....	7
Dasatinib (Sprycel®).....	7
Nilotinib (Tasigna®) .....	8
Bosutinib (Bosulif®) .....	8
Radotinib (Supect®).....	8
Interféron-alpha (IFN $\alpha$ ) .....	8
Les génériques.....	8
Coûts de l'ITK et rapport qualité-prix .....	9
Traitement de deuxième intention.....	9
Traitement au-delà de la deuxième intention.....	9
Ponatinib (Iclusig®).....	9
Toxicité, effets secondaires, et complications .....	10
Options de traitement pour les mutations résistantes du BCR-ABL.....	11
Traitement de la LMC en phase avancée .....	11
Greffe de cellules souches.....	12
Qualité de vie .....	12
Rémission sans traitement.....	12
Grossesse et parentalité .....	13

## Préface par le groupe de travail

---

**La leucémie myéloïde chronique (LMC)** est un cancer rare du sang et de la moëlle osseuse. La LMC est un type de leucémie qui commence dans les cellules souches de la moëlle osseuse. Les cellules souches arrivent en général à maturité dans l'une des trois lignées de cellules sanguines majeures : les globules blancs, les globules rouges ou les plaquettes. Lorsque les cellules souches deviennent anormales et trop de globules blancs sont produits, alors commence la LMC. Au fil du temps, les cellules de la LMC remplacent les cellules normales dans la moëlle osseuse empêchant la moëlle osseuse de fabriquer des cellules sanguines saines. À mesure que la maladie progresse, le nombre de globules blancs normaux diminue.

La LMC comprend trois phases :

**La phase chronique (PC)** – Il s'agit de la phase initiale lorsque le corps produit trop de globules blancs. Cette phase peut durer plusieurs mois voire plusieurs années. Si les symptômes apparaissent, ils seront probablement légers et pourront facilement passer inaperçus.

**Phase accélérée (PA)** – Sans traitement, les cellules de la LMC peuvent subir plus de changements biologiques et la maladie pourrait progresser vers une phase plus avancée.

**Phase blastique (PB)** – Dans cette phase, on constate 20% ou plus de cellules de la leucémie (cancer) immatures, appelées blastes dans le sang ou la moëlle osseuse, la maladie s'aggrave et le patient ne se sent généralement pas bien.

Chez les humains, chaque cellule contient normalement 22 paires de chromosomes et deux chromosomes sexuels (XX ou XY). Chaque chromosome contient des milliers de gènes. Dans les cellules de la LMC, une partie du chromosome 9 se réunit avec une partie du chromosome 22. Ce qui entraîne la formation du chromosome appelé le chromosome de Philadelphie (Ph). Par conséquent, une partie du gène *ABL1* trouvable normalement sur le chromosome 9, rejoint une partie d'un gène appelé *BCR* situé sur le chromosome 22. Le résultat est un gène anormal appelé *BCR-ABL* sur le chromosome 22. Ce gène contrôle la production d'une protéine qui a la fonction d'une tyrosine-kinase. Les tyrosines kinases contribuent normalement à la division et à la multiplication des cellules. Cependant, le gène anormal fabrique une tyrosine kinase qui produit trop de globules blancs. Le traitement visant à bloquer l'activité anormale de cette tyrosine kinase a révolutionné le traitement de la LMC.

L'**European LeukemiaNet (ELN)** est un réseau de recherche européen soutenu par des fonds publics qui a transmis des **recommandations de traitement pour traiter la LMC** pour la première fois en 2016, suivies par des mises à jour en 2009, 2013 et de nouveau en 2020. Les recommandations actuelles pour les patients adultes atteints de LMC ont été approuvées par 34 experts en LMC d'Europe, d'Amérique et d'Asie Pacifique, basées sur les meilleures données scientifiques disponibles au moment de la publication. L'ELN a élaboré les recommandations pour que les médecins et les patients puissent mieux comprendre la LMC.

La mise à jour de 2020 des recommandations de l'ELN reflète le fait que de nouvelles options de traitement sont disponibles. En particulier, la première formulation générique d'un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) a été approuvée pour la LMC. Un nouveau score de survie à long terme (ELTS) a été introduit et de nouveaux facteurs de risque ont été identifiés. Des tests de diagnostic sont aujourd'hui décrits plus en détail. Le suivi de la réponse au traitement par la réaction en chaîne de la polymérase (PCR) quantitative est recommandée, dans la mesure du possible. L'arrêt du traitement et la réalisation de la rémission sans traitement (TFR) peuvent être considérés comme un objectif pour les patients éligibles qui ont accès à un suivi moléculaire fréquent de grande qualité. De nouvelles recommandations sont maintenant également disponibles pour la planification familiale.

Nous avons synthétisé les recommandations de l'ELN pour vous afin que vous puissiez l'utiliser pour discuter de votre maladie et des options de traitement avec votre médecin. Cette synthèse a été élaborée par le groupe de travail suivant de défenseurs des patients :

- **Denis Costello**, (Président du groupe de travail), réseau des défenseurs de la LMC
- **Jan Geissler**, réseau des défenseurs de la LMC / LeukaNET, Allemagne
- **Giora Sharf**, réseau des défenseurs de la LMC / Organisation israélienne des patients atteints de LMC, Israël
- **Jana Pelouchová**, Diagnóza leukemie, République tchèque
- **Felice Bombaci**, Gruppo AIL Pazienti LMC, Italie
- **Cornelia Borowczak**, LeukaNET, Allemagne
- **Rita Christensen**, LYLE – Organisation des patients atteints de lymphome, leucémie et SMD, Danemark

- **Jelena Cugurovic**, Association LMC de Serbie, Serbie
- **Zack Pemberton-Whiteley**, Leukaemia Care, Royaume-Uni

La synthèse a été revue par les experts suivants :

- **Prof. Andreas Hochhaus**, Universitätsklinikum Jena, Jena, Allemagne
- **Prof. Francois-Xavier Mahon**, Université de Bordeaux et Institut Bergonié, France
- **Prof. Guiseppe Saglio**, Université de Turin, Italie
- **Prof. Jerald Radich**, Centre de recherche contre le cancer Fred Hutchinson, Seattle, États-Unis
- **Prof. Pia Raanani**, Centre médical Rabin, Petach Tikva, Israël

## Introduction

---

Le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) a changé au cours de ces dernières années. La LMC a évolué d'un cancer mortel à une maladie gérable. La plupart des patients peuvent bénéficier d'une catégorie de médicaments hautement efficaces appelés inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). Plusieurs ITK sont disponibles aujourd'hui. Toutefois, le traitement est coûteux et peut entraîner des complications. Par conséquent, la maladie devrait être gérée par les médecins qui sont spécialement formés à traiter les besoins spécifiques de chaque patient.

De nombreux patients avec une LMC en phase chronique répondent bien au traitement et peuvent atteindre une espérance de vie presque normale. Certains patients sont en mesure d'atteindre une réponse moléculaire profonde stable (DMR). Ces patients sont également susceptibles d'arrêter de prendre des ITK et vivre leur vie sans médicaments. Cela s'appelle une rémission sans traitement (TFR). L'objectif de ce traitement ne peut être disponible que pour peu de patients qui ont accès à des médicaments efficaces et un suivi de qualité. Pour la plupart des patients, les principaux objectifs de traitement incluent la réalisation d'une réponse moléculaire majeure (MMR) et une survie normale.

## Procédures de diagnostic

---

Plusieurs tests et examens sont réalisés pour confirmer si la personne est atteinte, ou pas, de LMC. Ils incluent :

- **Examen physique** – Votre médecin vous examine, en particulier la taille de votre rate et de votre foie. Si vous êtes atteint de LMC, alors votre rate peut être enflée.
- **Hémogramme complet** – Du sang est prélevé de la veine de votre bras pour évaluer les différents types de cellules sanguines et leur quantité.
- **Test cytologique et cytogénétique** – Un échantillon de cellule de moelle osseuse (aspirât de moelle osseuse) est prélevé en utilisant une aiguille creuse. Ce test permet au médecin de déterminer la forme et la fonction des cellules sanguines dans votre moelle osseuse et la phase de votre LMC. Un petit morceau de moelle osseuse peut également être prélevé par votre médecin pour vérifier les cellules blastiques (**biopsie de la moelle osseuse**). La présence des cellules blastiques dans ce prélèvement osseux indique que le patient pourrait être à haut risque. Les cellules de moelle osseuse sont évaluées au moyen du test cytogénétique. L'**analyse du profil chromosomique (CBA)** est recommandée pour détecter le chromosome de Philadelphie et d'autres anomalies chromosomiques qui indiquent un risque plus élevé pour les patients. Un autre test, appelé l'**hybridation in situ en fluorescence (FISH)**, devrait être réalisé si le gène *BCR-ABL* (gène pour la LMC) a été identifié mais le chromosome de Philadelphie ne peut pas être détecté par d'autres tests cytogénétiques et si la PCR quantitative n'est pas disponible.
- **Réaction en chaîne de la polymérase (PCR) qualitative** – Ce test, extrêmement sensible, détecte le *BCR-ABL* dans votre sang ou votre moelle osseuse. Il doit être réalisé au moment du diagnostic de la LMC. Ensuite, le test de la PCR quantitative est utilisé. Les résultats du test quantitatif servent de valeurs de référence et sont utilisés pour évaluer les changements de quantité du *BCR-ABL* pour s'assurer que votre traitement est efficace.
- **Electrocardiogramme (ECG)** – Des signaux électriques dans votre cœur sont enregistrés pour vérifier si la transduction du signal dans le cœur présente une maladie cardiaque et des anomalies.
- **Profil sanguin biochimique** – Des tests standard sont effectués sur un échantillon sanguin prélevé dans votre veine. Les résultats sont alors comparés à des valeurs standard qui montrent un état sain.

Votre médecin peut également vous demander de vous soumettre à d'autres procédures de diagnostic. Cela dépendra de vos propres caractéristiques médicales, vos antécédents médicaux, et toutes les autres maladies que vous pourriez avoir.

## LMC auprès des différentes populations (épidémiologie)

---

La LMC pourrait toucher n'importe qui dans tous les groupes d'âges. Dans les pays occidentaux, les patients sont en moyenne plus âgés (plus de 50 ans). En Afrique ou en Asie, la LMC est plus courante chez les groupes d'âges plus jeunes, y compris les enfants et les adolescents.

L'âge joue un rôle très important dans la gestion de la LMC et devrait être considéré dans la prise de décision sur le traitement. Les patients plus âgés sont plus susceptibles de recevoir déjà un traitement pour d'autres maladies. Chez les patients plus jeunes, la planification familiale et les questions liées à la grossesse sont des considérations de traitement fondamentales.

## Facteurs pronostiques au moment du diagnostic

---

Au moment du diagnostic de la LMC, votre âge, la taille de votre rate et d'autres mesures telles que la numération globulaire peuvent influencer votre réponse au traitement avec les ITK. Ces facteurs pronostiques devraient être évalués avant de commencer tout traitement médicamenteux. Les facteurs pronostiques sont utilisés pour calculer la cote de risque relatif d'un patient. En connaissant votre cote de risque, vous et votre médecin pouvez choisir le meilleur traitement.

Trois systèmes pronostiques ont été utilisés pour calculer le risque de progression de la maladie et estimer la survie avec la LMC : Sokal, Euro, et EUTOS. Un quatrième système, le score ELTS de survie à long terme le plus spécifique développé en 2016. Les experts de l'ELN recommandent d'utiliser le nouveau score plutôt que les anciens. Le score ELTS ne prend pas en compte les décès qui ne sont pas liés à la LMC, mais il est axé sur les risques de décès dus à la LMC. Aujourd'hui, la majorité des patients ont une espérance de vie presque normale et ne décèdent pas de la LMC.

D'autres facteurs pronostiques présents au moment de votre diagnostic de la LMC peuvent également influencer vos résultats et devraient être suivis attentivement. Ces facteurs incluent la teneur en fibrose dans votre échantillon d'aspirât de moelle osseuse et les changements chromosomiques additionnels (appelés aberrations chromosomiques additionnelles ou ACA) dans les cellules avec le chromosome de Philadelphie.

## Définitions de réponse

---

Le traitement ITK vise à atteindre la rémission de la maladie. Dans la LMC, la réponse au traitement est évaluée en mesurant le nombre de copies du *BCR-ABL* (également appelés transcriptions). Il existe plusieurs niveaux de réponse :

- **Réponse hématologique complète (CHR)** – La numération globulaire est redevenue normale. Les tests sanguins ne montrent aucun globule blanc immature. De même, si la rate était initialement enflée, elle a retrouvé sa taille normale.
- **Réponse cytogénétique complète (CCyR)** — L'analyse cytogénétique des cellules de la moelle osseuse ne montre pas des cellules portant le chromosome de Philadelphie dans au moins 20 métaphases (la métaphase est une phase du processus de division cellulaire).
- **Réponse moléculaire majeure (MMR)** – Le test de la PCR quantitative peut encore détecter la présence du *BCR-ABL*, mais à un niveau inférieur (au-dessous de 0,1%). Ce qui est considéré comme une excellente réponse.
- **Réponse moléculaire profonde (MR4 ou MR4.5)** — Le test PCR peut encore détecter le *BCR-ABL*, mais à un niveau très faible, proche de la limite de détection la plus basse (*BCR-ABL* inférieur à 0,01% pour la MR4 et inférieur à 0,0032% pour la MR4.5). Certains laboratoires, qui ne peuvent pas détecter la présence du *BCR-ABL* à ces faibles niveaux, décrivent la maladie comme étant moléculairement indétectable. Les laboratoires de test devraient indiquer la sensibilité de leur test PCR. Des niveaux de *BCR-ABL* aussi faibles que  $\leq 0,001\%$  peuvent être détectés (voir le Tableau 1).

La réponse moléculaire est mesurée selon une méthode normalisée conformément à l'échelle internationale (IS). Le laboratoire de test évaluera le nombre de copies du *BCR-ABL* par rapport au nombre de copies d'un gène de référence tel qu'illustré sur le Tableau 1 (l'*ABL1* en tant que gène de régulation ou d'autres copies d'un gène de régulation internationalement admis, tel que le gène *GUSB*).

**Tableau 1.**

	MMR	MR <sup>4</sup>	MR <sup>4.5</sup>	MR <sup>5</sup>
Nombre minimum de copies d'un gène de régulation dans le prélèvement	10,000 <i>ABL1</i> ou 24,000 <i>GUSB</i>	10,000 <i>ABL1</i> ou 24,000 <i>GUSB</i>	32,000 <i>ABL1</i> ou 77,000 <i>GUSB</i>	100,000 <i>ABL1</i> ou 240,000 <i>GUSB</i>
Copies du gène de référence <i>BCR-ABL</i> à l'échelle internationale, en pourcentage	≤ 0.1%	≤ 0.01%	≤ 0.0032%	≤ 0.001%

≤ signifie inférieur ou égal à

## Suivi, réponse au traitement et étapes importantes

Votre médecin surveillera votre réponse au traitement avec un ITK en faisant des tests (tel qu'illustré sur le Tableau 2). Certains patients répondent au traitement et le poursuivent. D'autres patients ne répondent pas de façon optimale au traitement ou deviennent résistants à leurs ITK et doivent changer de traitement. Enfin, certains patients doivent changer de traitement parce qu'ils ne tolèrent pas leur médicament.

Des tests moléculaires de grande qualité sont disponibles dans deux nombreux pays. Le test cytogénétique n'est plus utile pour surveiller la réponse après une rémission cytogénétique complète. La PCR quantitative devrait être utilisée dans la mesure du possible pour compter le nombre de *BCR-ABL* dans le sang.

**Tableau 2.**

<b>Tests sanguins</b>	Toutes les 2 semaines jusqu'à atteindre une réponse hématologique complète. Dans certains cas, des tests plus fréquents peuvent être nécessaires.
<b>Test moléculaire</b>	<b>PCR quantitative :</b> Au moins tous les 3 mois, même après avoir atteint et confirmé la MMR. Dans certains cas, des tests plus fréquents peuvent être nécessaires.
<b>Test cytogénétique</b>	<b>Analyse du profil chromosomique (CBA) :</b> Elle ne devrait être réalisée que chez les patients ayant un échange inhabituel de matériel génétique entre les chromosomes (appelés transferts atypiques), avec des copies rares ou inhabituelles de <i>BCR-ABL</i> qui ne peuvent pas être évaluées par la PCR quantitative, pour écarter des anomalies chromosomiques additionnelles chez les patients qui ne répondent pas ou qui résistent au traitement, ou chez les patients qui progressent vers la phase accélérée ou blastique. <b>Hybridation in situ en fluorescence (FISH) :</b> Peut s'avérer nécessaire chez les patients ayant des transcriptions de fusion inhabituelles de <i>BCR-ABL</i> .

Les patients qui ont atteint une MMR ont réalisé une excellente réponse. Toutefois, être en rémission ne signifie pas être guéri. Même si les tests ne montrent aucune trace de LMC dans vos cellules, la maladie peut revenir. C'est pourquoi, le suivi est très important. Il se peut que vous deviez poursuivre ou même changer votre traitement.




Les étapes importantes de suivi suivantes sont utilisées pour évaluer l'efficacité de votre traitement :

- **Réponse optimale** - signifie que votre traitement entraîne une réduction du nombre de *BCR-ABL* tel qu'illustré sur le Tableau 3. Vous devez continuer votre traitement actuel.

- Les **avertissements** sont des signes indiquant que votre maladie ne répond pas au traitement tel que prévu. Votre médecin peut vous examiner plus fréquemment pour décider si vous devez changer de traitement.
- **Echec** - signifie que votre traitement a peu de chance d'être efficace. Vous et votre médecin devriez discuter des possibilités d'un changement de traitement.

Le Tableau 3 montre les étapes importantes de suivi et les niveaux de réponse dans la LMC.

**Tableau 3.**

Période	 Réponse optimale	 Avertissements	 Echec
<b>Au diagnostic</b>	Ne s'applique pas dans cette phase	Aberrations chromosomiques additionnelles (ACA) à haut risque dans les cellules avec le chromosome de Philadelphie Risque élevé par le score ELTS	Ne s'applique pas dans cette phase
<b>À 3 mois</b>	$BCR-ABL \leq 10\%$ dans le test PCR	$BCR-ABL > 10\%$ dans le test PCR	$BCR-ABL > 10\%$ dans le test PCR si confirmé dans 1 – 3 mois
<b>À 6 mois</b>	$BCR-ABL \leq 1\%$ dans le test PCR	$BCR-ABL > 1-10\%$ dans le test PCR	$BCR-ABL > 10\%$ dans le test PCR
<b>À 12 mois</b>	$BCR-ABL \leq 0,1\%$ dans le test PCR	$BCR-ABL > 0,1-1\%$ dans le test PCR	$BCR-ABL > 1\%$ dans le test PCR
<b>Ensuite, à tout moment au cours du traitement</b>	$BCR-ABL \leq 0,1\%$ dans le test PCR*	$BCR-ABL > 0,1-1\%$ dans le test PCR Perte de $\leq 0,1\%$ (MMR)*	$BCR-ABL > 1\%$ dans le test PCR Mutations de résistance Aberrations chromosomiques additionnelles (ACA) à haut risque dans les cellules avec le chromosome de Philadelphie

\* Perte de MMR (Niveau du  $BCR-ABL > 0,1\%$ ) indique également un échec après TFR.

Chez les patients qui tentent la TFR, la réponse optimale (à tout moment) est  $BCR-ABL \leq 0,01\%$  (MR<sup>4</sup>).

Un changement de traitement peut être envisagé si vous n'avez pas atteint une MMR après 36 à 48 mois de traitement.

## Traitements de la LMC actuellement disponibles

L'ELN fait des recommandations spécifiques sur le traitement de la LMC. Le choix du traitement est basé sur l'état de votre maladie et dépend de votre LMC au diagnostic. Votre médecin évalue également votre cote de risque, votre santé générale et d'autres conditions médicales. Vos objectifs de traitement sont pris en compte pour déterminer la meilleure thérapie pour vous, qui pourraient différer des recommandations de l'ELN. Votre médecin peut également considérer si certains médicaments sont disponibles et si les médicaments sont abordables.

Les objectifs de traitement peuvent changer au fil du temps. Pour certains patients, la survie normale ou une bonne qualité de vie avec peu ou de légers effets secondaires pourraient être des objectifs de traitement. Pour d'autres patients, atteindre une réponse moléculaire profonde et l'arrêt des médicaments pourraient être les objectifs désirés.

Les traitements de la LMC sont définis en fonction de l'ordre dans lequel ils sont généralement prescrits : de première intention (un traitement de première intention après le diagnostic), deuxième intention, troisième intention, quatrième intention et cinquième intention.

## Traitement de première intention

---

Les patients ayant des symptômes de LMC ou des niveaux élevés de globules blancs peuvent être traités avec de l'hydroxyurée pendant une brève période jusqu'à ce que le diagnostic de la LMC soit confirmé par des tests génétiques. L'hydroxyurée est une chimiothérapie par voie orale qui permet de réduire le nombre de globules blancs. L'hydroxyurée peut être utilisée avant de commencer le traitement de première intention pour la LMC avec un ITK.

Les ITK bloquent l'activité de la tyrosine kinase du *BCR-ABL* tyrosine kinase. Le *BCR-ABL* est le gène qui cause la LMC. Les ITK peuvent réduire la maladie à un minimum, rétablir la santé et une bonne qualité de vie. Certains patients peuvent atteindre des niveaux de BCR-ABL indétectables leur permettant d'arrêter le traitement par ITK.

Plusieurs ITK, qui ont été approuvés pour le traitement de première intention, sont disponibles dans la plupart des pays. Le choix optimal d'un ITK est orienté par le profil de santé du patient et les objectifs de traitement basés sur une prise de décision conjointe entre le patient et le médecin. Tous les ITK ne sont pas autorisés (contre-indiqués) pendant la grossesse.

### Imatinib (Glivec® ou Gleevec® ou imatinib générique)

L'imatinib fut le premier ITK à être utilisé pour traiter la LMC. C'est pourquoi il est surnommé ITK de première génération. L'imatinib est également un traitement de première intention. La thérapie avec imatinib entraîne de bonnes réponses de traitement et une espérance de vie normale chez la majorité des patients. Après une année de traitement, près de 20% à 60% des patients ont atteint une MMR et après 5 années de traitement autour de 60% à 80% ont atteint une MMR. Près de 35% à 70% des patients sont susceptibles d'atteindre une DMR (MR<sup>4</sup> ou plus profonde) après 5 ans. En général, 90% à 95% des patients ont survécu après 5 ans et plus de 85% étaient en vie après 10 ans.

La dose standard pour la LMC en phase chronique est de 400mg une fois par jour, mais elle peut être réduite à 300mg si une réponse optimale est atteinte et l'imatinib n'est pas bien toléré. Une dose de 400mg, deux fois par jour, peut être envisagée chez les patients dont le diagnostic est en phase accélérée. Les patients qui progressent vers une phase plus avancée tout en étant sous imatinib devraient passer à un ITK de deuxième génération. Chez les patients qui ont atteint une MMR avec imatinib, la dose peut être réduite (voir le Tableau 4).

Aucun rapport n'a été reçu sur des patients traités avec imatinib qui contre-indique son utilisation et aucune complication fatale n'est connue. Cependant, les patients avec un dysfonctionnement cardiaque ou rénal devraient être étroitement suivis. Les crampes musculaires ou un sentiment de fatigue peuvent affecter certains patients sous imatinib. L'accumulation d'eau dans le corps, des symptômes gastrointestinaux, des douleurs articulaires et des éruptions cutanées ont également été signalés. Ces symptômes peuvent disparaître après un certain temps ou après une interruption momentanée de l'imatinib.

### Dasatinib (Sprycel®)

Le dasatinib, qui a été développé après l'imatinib, a un profil biochimique différent et il est donc appelé ITK de deuxième génération. Le dasatinib peut être utilisé en tant que traitement de première intention pour la LMC. Il a une action plus puissante que l'imatinib et peut provoquer une réponse plus rapide et plus profonde alors que la survie du patient est similaire. Le dasatinib est également efficace contre certaines mutations qui sont résistantes à l'imatinib.

La dose approuvée est de 100mg une fois par jour pour la LMC en phase chronique et 70mg deux fois par jour pour la LMC en phase avancée. Certains patients ont même atteint une bonne réponse au traitement à des doses aussi faibles que 50mg, avec des effets secondaires moindres.

Le dasatinib peut léser les poumons et la plèvre (toxicité pleuropulmonaire) et ne devrait pas être utilisé en tant que traitement de première intention chez les patients souffrants d'une maladie pulmonaire ou cardiaque. Ces complications peuvent également survenir après une thérapie chronique au dasatinib. Les autres effets secondaires du dasatinib sont généralement similaires à l'imatinib.

### Nilotinib (Tasigna®)

Votre médecin pourrait également prescrire du nilotinib, un autre ITK de deuxième génération, utilisé en tant que traitement de première intention. Comme le dasatinib, le nilotinib entraîne une réponse plus rapide et plus profonde que l'imatinib alors que la survie du patient est similaire. Le nilotinib est également efficace contre certaines mutations qui résistent à l'imatinib.

Le nilotinib est approuvé à une dose de 300mg deux fois par jour pour une thérapie de première intention. En traitement de deuxième intention et d'intentions plus avancées, après une résistance à la thérapie de première intention, la dose est de 400mg deux fois par jour. Ces doses plus élevées peuvent entraîner des effets secondaires cardiovasculaires et devraient être utilisées soigneusement.

Le nilotinib ne doit pas être administré comme traitement de première intention en cas de maladie cardiaque, tout problème cardiovasculaire ou inflammation du pancréas. Les patients avec une pression artérielle élevée, des niveaux de cholestérol élevés ou un diabète sucré devraient utiliser le nilotinib soigneusement. Les effets secondaires cardiovasculaires ont tendance à apparaître davantage avec le nilotinib qu'avec de l'imatinib.

### Bosutinib (Bosulif®)

Le bosutinib, un ITK de deuxième génération, est une autre option de traitement de première intention de la LMC. Tout comme le dasatinib et le nilotinib, le bosutinib a une action plus puissante et peut entraîner une réponse plus rapide et plus profonde que l'imatinib. Le bosutinib peut également être prescrit chez les patients qui ont des mutations résistantes à l'imatinib.

La dose approuvée de bosutinib est de 400mg une fois par jour en tant que traitement de première intention et 500mg une fois par jour en tant que thérapie de deuxième intention. Des doses supérieures ne sont pas recommandées. Des doses inférieures peuvent être prescrites si les patients ressentent des effets secondaires et si la réponse au traitement est optimale.

Près d'un patient sur trois qui ont commencé le bosutinib souffrent de diarrhée, mais en général elle disparaît avec le temps. Des marqueurs d'inflammation hépatique peuvent augmenter au début du traitement.

### Radotinib (Supect®)

Le radotinib, un ITK de deuxième génération, est disponible en tant que traitement de première intention seulement en Corée du Sud. Une réponse moléculaire considérablement plus élevée a été constatée avec le radotinib à une dose de 300mg deux fois par jour que si elle avait été atteinte avec imatinib. Les valeurs des tests de la fonction hépatique sont souvent augmentées avec le radotinib.

### Interféron-alpha (IFN $\alpha$ )

Avant l'introduction de l'imatinib, l'interféron-alpha (IFN $\alpha$ ) était le meilleur traitement disponible pour la LMC. L'interféron-alpha active le système immunitaire contre les cellules de la LMC. Aujourd'hui, des formulations améliorées de l'interféron-alpha appelées l'interféron pégylé (PEG-IFN $\alpha$ ) sont disponibles. Diverses combinaisons de PEG-IFN $\alpha$  avec un ITK sont évaluées chez les patients pour atteindre une réponse moléculaire plus rapide et plus profonde et augmenter le nombre de patients qui peuvent arrêter le traitement.

### Les génériques

Une formulation générique de l'imatinib est maintenant disponible dans le monde entier et un dasatinib générique devrait bientôt être accessible. Les ITK génériques sont moins chers que les produits d'origine à base d'ITK, et par conséquent, plus abordables pour les patients. Des médicaments à moindres coûts peuvent améliorer la conformité des médicaments, en particulier pour les patients qui doivent payer leurs médicaments.

Les ITK génériques sont une solution de rechange acceptable au TKI original, dans la mesure où la même qualité a été démontrée. Le dosage du générique devrait être le même que celui de l'ITK original. Si le patient passe d'un médicament original à un générique, il nécessite un suivi moléculaire et une évaluation des effets secondaires plus fréquents pendant une période maximale de six mois. Cela permet d'assurer que le traitement est efficace et sûr. Ensuite, le suivi de la réponse devrait être le même que pour l'ITK original.



Idéalement, les patients atteints de LMC ne devraient pas alterner entre différents produits génériques avec la même substance active.

### Coûts de l'ITK et rapport qualité-prix

La majorité des patients atteints de LMC continueront à prendre un ITK à vie. Le rapport qualité-prix du traitement est un facteur important lorsque vous choisissez le bon ITK. Des études ont montré qu'un imatinib générique est un traitement initial rentable pour la LMC en phase chronique.

## Traitement de deuxième intention

---

Le traitement de deuxième intention est un traitement pour une maladie ou une condition à utiliser après le traitement initial (traitement de première intention). Vous et votre médecin pouvez prendre une décision pour changer votre ITK initial de première intention pour un ITK de deuxième intention. Ceci n'est pas inhabituel et une telle décision pourrait être prise pour les raisons suivantes :

- Echec ou résistance : votre traitement actuel doit être changé et la présence de mutations vérifiée
- L'intolérance et des complications associées au traitement : un changement de traitement peut être envisagé pour ces raisons et également par rapport à la réponse au traitement
- Avertissement : la poursuite ou le changement de votre traitement devraient être considérés sur la base d'une réponse insuffisante, des caractéristiques individuelles du patient, et la tolérance.

L'imatinib, le dasatinib, le nilotinib et le bosutinib peuvent tous être utilisés comme options de traitement de deuxième intention après une intolérance aux doses décrites ci-dessus. Pour un traitement après une résistance, la dose appropriée pourrait être différente. Les mêmes définitions des réponses au traitement sont également appliquées. Il n'y a pas d'études comparatives entre les ITK et le choix de l'ITK dépend du patient. Par conséquent, l'ELN ne recommande pas d'utiliser tout ITK de deuxième génération spécifique sauf si les patients ont une mutation du *BCR-ABL*. Les options de traitement en cas de mutations spécifiques sont illustrées sur le Tableau 5. Pour le traitement de deuxième intention, tous les patients devraient poursuivre le traitement avec un ITK en phases chronique, aigüe ou blastique. Les patients en phase chronique qui n'atteignent pas une réponse cytogénétique devraient continuer à prendre leur ITK si d'autres options ne sont pas disponibles. Le traitement continu semble améliorer la survie chez ces patients.

## Traitement au-delà de la deuxième intention

---

Des options de traitement peuvent encore être disponibles pour les patients qui ne répondent pas à deux ITK, ou plus. Toutefois, la survie peut ne pas être optimale chez les patients avec un niveau de *BCR-ABL* >1% ou ceux qui n'atteignent pas une réponse cytogénétique complète. Le choix d'un ITK dépend des mutations du *BCR-ABL* du patient. Le ponatinib est le seul ITK efficace pour une mutation spécifique (T3151). Les greffes de cellules souches devraient être considérées comme une option de traitement de la LMC chez les patients qui ne répondent pas correctement à deux ITK, ou plus.

### Ponatinib (Iclusig®)

Le ponatinib est le médicament qui a l'action la plus puissante parmi tous les ITK de *BCR-ABL* approuvés. Vous pouvez recevoir du ponatinib, une troisième génération d'ITK, en tant que thérapie de troisième intention si vous ne répondez pas à deux autres ITK. Vous pouvez également recevoir du ponatinib si vous avez la mutation génétique appelée T3151. Cette mutation peut entraîner une résistance à tous les autres médicaments à l'exception du ponatinib. Cependant, votre médecin pourrait considérer que le ponatinib ne vous convient pas si vous avez un problème cardiovasculaire.

La dose de départ approuvée du ponatinib est de 45mg une fois par jour. Des effets secondaires cardiovasculaires sont survenus avec le ponatinib et ils surviennent plus fréquemment à mesure que la dose augmente. Par conséquent, l'ELN recommande un traitement de départ à une dose inférieure de 30mg ou 15mg chez les patients à risque cardiovasculaire. La dose est augmentée en cas d'urgence nécessaire. Pour les patients ayant répondu au traitement, la dose quotidienne a également été réduite à 15mg.

Une brève synthèse du choix d'ITK pour la LMC en phase chronique est illustrée sur le Tableau 4.

Tableau 4.

Intention de traitement	Quels patients ?	Quel traitement ?
Première intention*	Tous les patients	<b>Imatinib</b> , 400mg une fois par jour ou moins si la MMR est atteinte 300mg, une fois par jour en cas de faible tolérance <b>Dasatinib</b> , 100mg une fois par jour ou éventuellement une dose aussi faible que 50mg une fois par jour <b>Nilotinib</b> , 300mg deux fois par jour <b>Bosutinib</b> , 400mg une fois par jour ou une dose inférieure en cas d'intolérance <b>Radotinib</b> , 300mg deux fois par jour (seulement en Corée du Sud)
Deuxième intention	Echec ou résistance au traitement	<b>Tout ITK</b> non utilisé en première intention, guidé par l'analyse de la mutation <i>BCR-ABL</i> ** : par exemple, F317L/V/I/C, T315A avec <b>nilotinib</b> , 400mg deux fois par jour ou <b>bosutinib</b> , 500mg une fois par jour
	Intolérance et effets secondaires	<b>Tout ITK</b> non utilisé en première intention, le choix dépend du patient et de la réponse au traitement. Les doses peuvent devoir être adaptées.
Troisième intention et intentions ultérieures	Echec ou résistance au traitement	<b>Tout ITK</b> non utilisé en première intention, guidé par l'analyse de la mutation <i>BCR-ABL</i> : par exemple, T315I avec le <b>ponatinib</b> , 45mg une fois par jour ou une dose inférieure en cas de faible tolérance ; une dose inférieure après la réponse initiale ; le ponatinib est également préférable en cas d'échec de la 1 <sup>re</sup> et 2 <sup>ème</sup> intention et si aucune mutation spécifique n'est présente.
	Faible réponse à 2 ITK, ou plus	Envisager la greffe de cellules souches

\* L'hydroxyurée est administrée aux patients symptomatiques en attente de la confirmation de la LMC, l'IFN $\alpha$  en combinaison avec les ITK est une approche récente du traitement de première intention de la LMC.

\*\* Voir le Tableau 5 pour toutes les mutations spécifiques.

## Toxicité, effets secondaires, et complications

Comme tous les médicaments, le traitement avec les ITK entraîne des effets secondaires et des complications indésirables, connus aussi sous le nom d'évènements indésirables. Votre médecin considérera ces évènements indésirables, votre santé générale et l'état de votre LMC au moment de choisir un ITK. Selon l'ELN, les types suivants d'évènements indésirables devraient être considérés :

1. Les évènements indésirables hématologiques tels que les baisses anormales des numérations globulaires (neutropénie, thrombocytopénie, et anémie). Ces variations surviennent en général pendant la première phase du traitement. Vous pouvez avoir diminué votre dose pendant un certain temps mais il n'est en général pas nécessaire de changer votre ITK.
2. Evènements adverses non-hématologiques :
  - Les « effets secondaires » qui influencent votre tolérance au traitement et nuisent à votre qualité de vie. Près de 30% des patients doivent changer leur traitement en raison de ces effets secondaires.
  - Des changements qui affectent votre santé et votre qualité de vie, ou peuvent même entraîner la mort, peuvent être appelés des « complications ». Au moins 15% des patients nécessitent un changement de traitement en raison de ces complications.

Comme pour tous les médicaments, l'utilisation d'un ITK peut entraîner une toxicité, qui n'est cependant pas comparable à celle de la chimiothérapie. Les toxicités entraînent des complications qui sont importantes lors du choix de l'ITK adapté à chaque patient. Si vous avez ou aviez une certaine maladie ou condition, alors cela peut être une raison de ne pas vous administrer un ITK spécifique.

Par exemple, une maladie artérielle (maladie cardiovasculaire) est une puissante contre-indication à l'utilisation du nilotinib en première intention et du ponatinib en deuxième ou troisième intention, sauf s'il n'y a pas d'autre option de traitement. Un faible apport d'oxygène (insuffisance respiratoire) et une maladie

pulmonaire (maladie pleuropulmonaire) sont des contre-indications puissantes au dasatinib en première intention. L'imatinib ne devrait pas être administré aux patients souffrant de problèmes rénaux importants (insuffisance rénale). Aucune autre contre-indication à l'imatinib ou au bosutinib n'est actuellement connue.

Le risque de blocage des artères (maladie oblitérante artérielle) est supérieur avec le ponatinib, suivi par le nilotinib, et bien inférieur avec d'autres ITK.

L'accumulation d'eau autour des poumons (épanchement pleural) survient principalement avec le dasatinib.

La diarrhée ou la constipation peuvent survenir avec tout ITK. La diarrhée est constatée en particulier avec le bosutinib, mais en général elle disparaît. Moins de problèmes surviennent avec une dose de 400mg de bosutinib une fois par jour et l'utilisation de l'opéramide peut aider à prévenir ou à traiter les symptômes.

La glycémie peut augmenter (hyperglycémie) principalement avec le nilotinib et devrait être étroitement suivie. Un cholestérol sanguin élevé peut également survenir avec le nilotinib.

La toxicité du foie (hépatotoxicité) peut être causée par tout ITK, mais survient surtout avec le bosutinib et le nilotinib. En général, seuls les marqueurs de l'inflammation sont augmentés sans lésion hépatique grave.

Des baisses des numérations globulaires (cytopénie) sont constatées avec tous les ITK pendant les premières semaines de thérapie. Ces effets peuvent en général être gérés avec des soins de soutien.

Le nilotinib et le bosutinib peuvent entraîner l'augmentation d'une protéine appelée lipase. Parfois, cela peut entraîner une inflammation du pancréas, et alors un autre ITK est privilégié.

## Options de traitement pour les mutations résistantes du BCR-ABL

L'expérience avec le traitement de première intention chez les patients atteints de LMC montre que 10% à 15% des patients sont résistants à l'imatinib et moins de 10% des patients sont résistants à un ITK de deuxième génération. La résistance signifie qu'une réponse au traitement satisfaisante n'est pas atteinte. La résistance peut survenir parce que les patients ne prennent pas leur traitement tel que prescrit ou qu'ils présentent une mutation du BCR-ABL spécifique qui ne répond pas au ITK. Les mutations sont la raison de la résistance chez un patient résistant sur trois en phase chronique et chez deux patients résistants sur trois en phases accélérée ou blastique.

Le Tableau 5 montre les ITK recommandés en cas de mutation de résistance du *BCR-ABL* valide pour toute intention de traitement :

**Tableau 5.**

Quelles mutations ?	Quel traitement ?
Les patients qui ont la mutation T315I	Ponatinib
Les patients qui ont la mutation F317L/V/I/C, T315A	Nilotinib, bosutinib*, ou ponatinib
Les patients qui ont la mutation V299L	Nilotinib ou ponatinib
Les patients qui ont la mutation Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Dasatinib, bosutinib*, ou ponatinib

\* Il convient encore de confirmer si le bosutinib peut traiter efficacement les patients avec des mutations, y compris E255V ou E255K.

## Traitement de la LMC en phase avancée

Très peu de patients progressent vers la LMC en phase avancée. Les experts d'ELN recommandent que les médecins suivent les étapes du Tableau 6 pour gérer la maladie en phase terminale.

Tableau 6.

Stratégie recommandée pour le traitement de la LMC en phase avancée	
Prévention de la progression de la maladie en éliminant le <i>BCR-ABL</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>S'assurer que le traitement à l'ITK fonctionne bien</li> </ul>
Apparition d'aberrations chromosomiques additionnelles (ACA) en tant que signe de progression précoce	<ul style="list-style-type: none"> <li>Observer étroitement, considérer l'intensification du traitement en utilisant le ponatinib ou la greffe de cellules souches</li> </ul>
Phase blastique primaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>Commencer avec l'imatinib, changer pour un ITK de deuxième génération, basé sur la présence de mutations spécifiques</li> </ul>
Résistance à un ITK de deuxième génération, en première ou deuxième intention	<ul style="list-style-type: none"> <li>Utiliser le ponatinib sauf en présence de facteurs de risque cardiovasculaires, ou en cas d'utilisation d'un médicament qui est testé dans des études cliniques</li> </ul>
Echec du ponatinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>La greffe précoce de cellules souches est recommandée à mesure que le risque de la progression de la maladie est élevé</li> </ul>
Phase accélérée	<ul style="list-style-type: none"> <li>Traiter le patient comme un patient à haut risque ; procéder à une greffe de cellules souches si la réponse n'est pas optimale</li> </ul>
Progression vers la phase blastique	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tentative de ramener la maladie à une deuxième phase chronique</li> <li>Le résultat avec un ITK actuellement disponible est faible (moins d'un an)</li> <li>Envisager d'ajouter la chimiothérapie</li> <li>Le choix de l'ITK devrait être basé sur une thérapie précédente et le statut de la mutation du <i>BCR-ABL</i></li> <li>Après la réalisation d'une deuxième phase chronique, procéder à la greffe de cellules souches sans plus tarder</li> </ul>

## Greffe de cellules souches

Si aucun des médicaments recommandés pour la LMC est efficace ou disponible, votre médecin peut vous suggérer de recevoir des cellules souches d'un donneur en bonne santé. Cette procédure est appelée greffe de cellules souches allogènes (allo-SCT) et peut offrir un remède.

La greffe de cellules souches peut être une possibilité pour les patients atteints de LMC en phase chronique qui ne répondent pas à deux ITK, ou plus. Dans certains pays où un traitement ITK longue durée est trop coûteux, la greffe de cellules souches peut être une option de traitement moins coûteuse pour les patients souffrants de LMC en phase chronique. La greffe de cellules souches reste une possibilité pour les patients en phase accélérée qui n'ont pas atteint une réponse optimale et pour les patients en phase blastique. Avant de bénéficier d'une greffe de cellules souches, les patients sont traités avec un ITK. En phase blastiquerésistante, non contrôlée, la greffe de cellules souches n'est pas recommandée. Pour ces patients, la chimiothérapie et / ou les soins palliatifs pourraient être mieux adaptés.

## Qualité de vie

Le succès du traitement à l'ITK signifie que de nombreux patients vivent aujourd'hui presque aussi longtemps que les personnes sans LMC. La qualité de vie est devenue de plus en plus importante et les questionnaires sur les résultats rapportés par les patients se sont avérés utiles pour la compréhension des obstacles à long terme affrontés par les patients atteints de LMC. D'autres recherches sont nécessaires pour améliorer davantage la qualité de vie de tous les patients atteints de LMC à l'avenir.

## Rémission sans traitement

Les patients qui ont bien répondu au traitement avec les ITK et qui ont maintenu une réponse moléculaire profonde sur une longue période peuvent ne plus avoir besoin du traitement par ITK. Certains de ces patients peuvent essayer d'interrompre leur traitement sous supervision médicale. Le traitement ainsi arrêté est appelé

« rémission sans traitement » (TFR : pour « Treatment Free Remission » en anglais). Certains patients qui sont éligibles à la rémission sans traitement préfèrent continuer le traitement.

Conformément aux recommandations de l'ELN, les critères suivants **doivent** être remplis avant l'arrêt du traitement :

- Le patient est en première phase chronique de la LMC.
- Le patient souhaite arrêter le traitement et communique bien.
- Le patient a accès à une PCR quantitative de grande qualité avec des résultats de tests rapidement disponibles.
- Le patient accepte un suivi plus fréquent après l'arrêt du traitement. Cela signifie, mensuellement pendant les 6 premiers mois ; tous les 2 pendant les mois 6 – 12 mois, et ensuite tous les 3 mois.

**Par ailleurs**, avant l'arrêt du traitement, les **critères minimum** suivants doivent être remplis :

- Le patient prend l'ITK actuel en première intention ou en deuxième intention si l'intolérance était la seule raison de changer d'ITK.
- Le patient a des transcriptions atypiques du *BCR-ABL*.
- Le patient a reçu un ITK pendant plus de 5 ans (ou plus de 4 ans avec un ITK de deuxième génération).
- Le patient a été en réponse moléculaire profonde (MR<sup>4</sup> ou mieux) pendant plus de 2 ans.
- Le patient n'a pas eu un échec à un traitement antérieur.

**Les critères supplémentaires** de l'arrêt du traitement sont considérés comme optimaux si :

- Le patient a reçu un traitement par ITK pendant plus de 5 ans.
- Le patient a été en réponse moléculaire profonde pendant plus de 3 ans si MR<sup>4</sup>.
- Le patient a été en réponse moléculaire profonde pendant plus de 2 ans si MR<sup>4.5</sup>.

Tous les patients ne sont pas en mesure de maintenir une rémission sans traitement après l'arrêt du traitement, même si tous les critères susmentionnés sont remplis. Dans les études cliniques, la maladie revient chez 50% des patients après l'arrêt de l'ITK. Cela se produit en particulier dans les 6 à 8 mois. C'est pourquoi des tests moléculaires fréquents sont très importants pendant la première année de l'arrêt du traitement. Même si la maladie revient rarement après une année de rémission sans traitement, cela peut tout de même se produire ultérieurement. Les patients devraient, par conséquent, être suivis tous les 3 mois à vie pour éviter que la progression de la maladie passe inaperçue. Les patients à récurrence moléculaire peuvent en générale recommencer le traitement par ITK. La plupart de ces patients (90% - 95%) atteignent alors à nouveau des niveaux indétectables de maladie.

Discutez avec votre médecin si vous envisagez d'essayer une rémission sans traitement. Votre médecin devrait examiner les risques et les avantages potentiels avec vous. La décision finale d'arrêter le traitement par ITK devrait être prise conjointement par vous et votre médecin.

## Grossesse et parentalité

---

Il se peut que vous soyez à un stade où vous envisagez de fonder une famille. Et vous devez savoir comment votre maladie et votre traitement peuvent affecter ces projets.

Il est évident que les hommes qui prennent un ITK de première ou deuxième génération n'ont pas un risque plus élevé d'anomalies chez leurs enfants. C'est pourquoi, les hommes qui envisagent de concevoir un enfant ne doivent pas arrêter de prendre de l'imatinib, du bosutinib, du dasatinib ou du nilotinib. Il n'y a actuellement peu ou pas de données sur les effets d'autres ITK sur les spermatozoïdes ou la progéniture.

Chez les femmes, toutefois, tous les ITK sont contre-indiqués pendant la grossesse et devraient être arrêtés puisque les ITK peuvent nuire au futur bébé. Les femmes devraient discuter avec leur médecin des options de continuer ou interrompre le traitement et de continuer ou d'interrompre la grossesse, en particulier chez les femmes à un stade de la maladie plus avancé. Si nécessaire, l'IFN $\alpha$  peut être utilisé pour contrôler la LMC pendant la grossesse. Les femmes ne devraient pas prendre les ITK si elles allaitent parce que des petites quantités passent dans le lait maternel.

Les femmes qui souhaitent avoir un enfant et qui sont éligibles à la rémission sans traitement peuvent arrêter le traitement par ITK. Les femmes qui ont perdu la MMR pendant la grossesse ne doivent, en général, pas recommencer le traitement avant d'accoucher. Les femmes qui perdent la MMR avant de tomber enceinte devraient recommencer le traitement. Après avoir atteint à nouveau une réponse moléculaire profonde, elles peuvent tenter l'arrêt d'un deuxième traitement, puis réessayer de tomber enceinte.

---

## Remerciements

Cette synthèse est basée sur l'article *European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia* qui a été publié dans la revue médicale *Leukemia* en 2020 (Référence complète : Hochhaus, A., Baccarani, M., Silver, R.T. et al. Les recommandations 2020 pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique de l'*European LeukemiaNet*. *Leukemia* **34**, 966–984 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>). Vous pouvez accéder à l'article d'origine et le télécharger à l'adresse : <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2>.

Le groupe de travail souhaite remercier Lidija Pecova pour le soutien à la gestion du projet et Marion Alzer pour la rédaction et la révision de cette synthèse.

Ce document est le résultat d'un projet véritablement axé sur les patients. Le contenu éditorial final et complet relève de la responsabilité exclusive du réseau des défenseurs de la LMC (CML Advocates Network) (<https://www.cmladvocates.net/>), hébergé par la Leukemia Patient Advocates Foundation, Münzgraben 6, 3000 Berne, Suisse.

Le projet, y compris les traductions, a été financé par une subvention à caractère éducatif sans restriction de Pfizer au *CML Advocates Network*.

La paternité et la propriété de ce document appartiennent exclusivement au *CML Advocates Network*.

Ce document est disponible en plusieurs langues à : <https://www.cmladvocates.net/cmlsummary>.

---

Version : 15 SEP 2020 (v1.0/2020)