

La leucémie myéloïde chronique



Aïcha, survivante de la LMC

L'histoire d'Aïcha, atteinte de leucémie myéloïde chronique

En prenant ces quelques minutes pour lire mon histoire, vous comprendrez que la vie ne tient qu'à un fil. Jamais je n'aurais cru être affectée par le cancer à un si jeune âge, parce qu'habituellement, « ça n'arrive qu'aux autres ». En effet, étant une ancienne athlète de haut niveau, je croyais que mes bonnes habitudes de vie me permettraient d'avoir une bonne santé physique. Étudiante en ingénierie, sportive, travaillante, ma vie se déroulait comme prévue et surtout, comme je l'avais planifiée.

Depuis quelques mois, j'étais en attente d'une opération au genou, une vieille blessure datant de mes années d'athlète. De façon générale, avant chaque opération, un bilan préopératoire est nécessaire afin de déterminer si le patient est apte à subir l'opération. Le lendemain de mon rendez-vous préopératoire, j'ai reçu un appel qui a changé ma vie à jamais. L'hôpital m'appelait pour me donner mon rendez-vous en oncologie et ce, quelques jours plus tard.

C'est à ce moment, en juillet 2017 que tout a basculé et que j'ai perdu le contrôle de ce qui s'en venait. Leucémie myéloïde chronique (LMC) sont les mots que le médecin a prononcés. Un cancer du sang et de la moelle osseuse. Un diagnostic qui a créé une onde de choc pour tous. Plusieurs questions me sont venues en tête : Est-ce que je vais m'en sortir? Est-ce que je vais pouvoir terminer mes études? Est-ce que je pourrai avoir des enfants? Des sentiments d'inquiétude, de peur, de tristesse, d'incompréhension ont parcouru mon esprit en quelques minutes lorsque le diagnostic m'a été annoncé. Cette même journée, je faisais de multiples prises de sang, une biopsie et je débutais la chimiothérapie. Une journée qui a changé ma vie.

Avant d'annoncer la nouvelle à mes proches, je tenais à en apprendre davantage sur la maladie. Après plusieurs heures de recherches, j'ai finalement compris que la LMC est un type de leucémie qui se contrôle très bien par la prise de comprimés de chimiothérapie oraux. Effectivement, je ne serai jamais en rémission et le cancer sera toujours en moi. La science évolue constamment et je suis confiante que des recherches prometteuses sont à venir. Après avoir subi une montagne russe d'émotions, j'étais enfin prête à annoncer la nouvelle à mon entourage. Tous ont été attristés mais surtout très surpris par la nouvelle. Une vague d'amour et de soutien m'a permis de passer à travers cette dure épreuve.

Quelques jours plus tard, j'ai décidé de m'impliquer auprès de la SLLC et faire ma part afin de financer la recherche et ainsi trouver un remède aux cancers du sang. Ils m'ont appuyée dans mes démarches et m'ont encouragée dans l'organisation d'évènement de financement.

Vivre une situation de la sorte ouvre les yeux et change les perspectives de la vie. Je profite pleinement de chaque instant et j'ai appris à ne pas tenir ma santé pour acquise. Mon attitude, ma famille et mes amis m'ont grandement aidée à traverser cette épreuve.

La vie est courte et si fragile, profitez de chaque moment.

Aïcha, survivante de la LMC

La traduction française de ce texte a été rendue possible grâce à une subvention sans restriction de la Corporation Bristol-Myers Squibb.

Sujets traités

| | |
|-----------|---|
| 2 | Introduction |
| 3 | Ressources et information |
| 4 | La leucémie |
| 4 | Qu'est-ce que la LMC? |
| 9 | Signes et symptômes |
| 10 | Diagnostic |
| 13 | Phases de la LMC |
| 16 | Traitement |
| 28 | Traitement de la LMC en fonction de la phase de la maladie |
| 30 | Mesure de la réponse au traitement |
| 33 | Analyse de la mutation du gène <i>BCR-ABL</i> |
| 38 | Enfants et jeunes adultes atteints de LMC |
| 39 | Fertilité, grossesse et TKI |
| 40 | Recherche et essais cliniques |
| 43 | Soins de suivi |
| 44 | Sang et moelle osseuse normaux |
| 46 | Glossaire |
| 53 | Références |

Remerciements

Pour son examen critique et son importante contribution à la matière présentée dans cette publication, la Société de leucémie et lymphome du Canada remercie :

Jerald P. Radich, M. D.
Division de recherche clinique
Fred Hutchinson Cancer Research Center
Seattle, WA

Cette publication vise à fournir de l'information précise et fiable concernant le sujet traité. Elle est offerte à titre de service public par la Société de leucémie et lymphome du Canada (SLLC). À noter que la SLLC ne fournit pas de services médicaux ni d'autres services professionnels.

Introduction

La leucémie myéloïde chronique (LMC), aussi appelée « leucémie myélogène chronique », est un type de cancer qui prend naissance dans les cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse et touche ensuite le sang.

Le rapport Statistiques canadiennes sur le cancer (2016) a estimé que 2 700 personnes au Canada étaient touchées par la LMC et que 708 nouveaux cas avaient été diagnostiqués en 2016.

Depuis l'introduction du traitement par inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) en 2001, la LMC, qui était auparavant potentiellement mortelle, est maintenant une maladie chronique qu'il est possible de traiter chez la plupart des patients. Les personnes qui en sont atteintes vivent plus longtemps et subissent moins d'effets secondaires dus au traitement.

Plus vous en savez sur votre maladie, mieux vous pouvez prendre soin de vous-même, de votre esprit, de votre corps et de votre santé.

Cette publication fournit de l'information sur la LMC ainsi que sur le sang et la moelle osseuse normaux, définit des termes souvent difficiles à comprendre, explique quels examens et traitements vous pouvez subir, et énumère les recherches et les essais cliniques en cours.

Cette publication vous donnera une bonne connaissance pratique de la LMC ou renforcera vos connaissances actuelles. Nous espérons que vous la garderez à portée de main et que vous la consulterez pour vous aider à résoudre les problèmes auxquels vous devrez faire face ou pour obtenir des renseignements, des conseils et de l'aide concernant le soutien et les ressources dont vous avez besoin.

Nous sommes là pour vous aider.

Ressources et information

Programmes d'information. La SLLC offre aux patients, aux proches aidants, aux membres de la famille et aux professionnels de la santé, des programmes d'information gratuits accessibles par téléphone ou sur le site Web. Pour en savoir plus, visitez le sllcanada.org/ressources-de-soutien.

Parlez à un spécialiste de l'information. N'hésitez pas à nous joindre afin de connaître les modalités d'accès à un spécialiste de l'information (travailleurs sociaux, infirmières et éducateurs en matière d'oncologie hautement qualifiés). Ils peuvent notamment vous renseigner sur votre type de cancer du sang, sur les traitements ainsi que sur les essais cliniques et la façon d'y accéder. Ce service est offert sans frais, du lundi au vendredi de 9 h à 21 h (HNE).

- Clavardage : sllcanada.org
- Site Web : sllcanada.org/soutien/specialistes-de-linformation

Documentation gratuite. La SLLC publie de nombreux documents éducatifs et de soutien consultables en ligne ou que vous pouvez commander. Pour en savoir plus, consultez le sllcanada.org/centre-de-documentation. Visitez sllcanada.org/livrets-dinformation.

Premier contact. Il s'agit d'un programme de jumelage entre les patients, leur famille et des bénévoles qualifiés qui ont été directement touchés par un cancer du sang et ont donc vécu une expérience similaire.

Pour communiquer avec nous :

514 875-1000 (Montréal)

1 866 637-0281 (numéro sans frais)

La leucémie

La leucémie est un cancer qui prend naissance dans les cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse. Tissu spongieux situé au centre de la plupart des os, la moelle osseuse produit des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes. Chez les personnes atteintes de leucémie, des cellules sanguines cancéreuses se forment et remplacent les cellules sanguines normales dans la moelle osseuse. Les quatre principaux types de leucémies sont :

- la leucémie myéloïde aiguë;
- la leucémie myéloïde chronique;
- la leucémie lymphoblastique aiguë;
- la leucémie lymphocytaire chronique.

La leucémie peut être aiguë ou chronique, selon la vitesse à laquelle elle évolue. La leucémie aiguë est une maladie à évolution rapide qui entraîne la formation de cellules immatures. Ces cellules immatures ne peuvent pas exercer leurs fonctions normales. En revanche, la leucémie chronique progresse généralement lentement. On observe un plus grand nombre de cellules matures chez les patients qui en sont atteints. En général, ces cellules plus matures peuvent exercer certaines de leurs fonctions normales. Voir la section *Sang et moelle osseuse normaux* à la page 44.

La classification de la leucémie dépend également du type de cellules sanguines touché par le processus cancéreux. Les cellules de la moelle osseuse normales produisent des globules rouges, des plaquettes et des globules blancs. Il existe des globules blancs de types « myéloïde » et « lymphoïde ». Le nom de chacune des quatre formes de leucémie indique la vitesse d'évolution de la maladie (« aiguë » pour une progression rapide, « chronique » pour une progression lente) ainsi que le type de globules blancs touché (myéloïde ou lymphoïde).

Qu'est-ce que la LMC?

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une forme de leucémie à évolution lente (chronique) qui touche les globules blancs myéloïdes de la moelle osseuse. Elle porte plusieurs autres noms, notamment les suivants :

- Leucémie myélogène chronique
- Leucémie granulocytaire chronique
- Leucémie myélocytaire chronique

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) classe la LMC parmi les syndromes myéloprolifératifs. Dans ce type de maladie, la moelle osseuse produit trop de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes. L'état des patients qui en

sont atteints s'aggrave généralement lentement, au fur et à mesure que les cellules excédentaires s'accumulent dans le sang ou la moelle osseuse. Une anémie, de la fatigue, une infection, des saignements et d'autres problèmes peuvent en résulter.

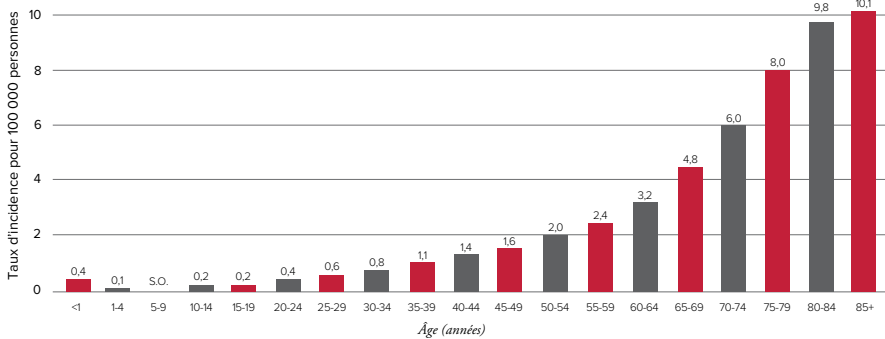
Vous trouverez de l'information facile à lire sur la LMC dans la publication gratuite intitulée *LMC : Un guide à l'intention des patients et des aidants naturels*.

Incidence. La LMC est une maladie plutôt rare. En 2016, son incidence au Canada était de 1,8 pour 100 000 habitants. La LMC touche un peu plus d'hommes que de femmes, et surtout des adultes. En 2016, l'âge médian des patients au moment du diagnostic était de 64 ans. Peu d'enfants sont affectés par la LMC.

Voir la section *Enfants et jeunes adultes atteints de LMC* à la page 38.

Comme le montre la figure 1 ci-dessous, la fréquence de la LMC augmente avec l'âge. À 65 ans, elle est de 4,8 pour 100 000 personnes et atteint 10,1 pour 100 000 personnes à 85 ans et plus. Dans les prochaines années, l'incidence de la LMC pourrait augmenter, car une partie non négligeable de la population américaine est née entre 1946 et 1964. Ces personnes ont atteint la tranche d'âge correspondant à une incidence accrue de LMC ou s'en approchent.

Figure 1. Leucémie myéloïde chronique : incidence selon l'âge
Taux 2009-2013



L'axe horizontal indique les intervalles d'âge de cinq ans. L'axe vertical indique la fréquence des nouveaux cas de LMC pour 100 000 personnes, selon le groupe d'âge. (Source : Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et collab. (éd.). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013. Bethesda, MD: National Cancer Institute. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, d'après la soumission de données de novembre 2015 de SEER, affichée sur le site Web de SEER en avril 2016. Consulté le 16 janvier 2017.)

Causes. On ne naît pas avec la LMC. Il ne s'agit pas d'une maladie héréditaire. Elle survient lorsque l'ADN d'une seule cellule de la moelle osseuse est endommagé. La cellule mutée se multiplie de manière incontrôlable, et les cellules auxquelles elle donne naissance remplacent les plaquettes, les globules rouges et les globules blancs normaux de la moelle osseuse. Les cellules cancéreuses circulent ensuite dans le sang

en excès. Comme l'évolution de la LMC est lente, elle n'interfère pas complètement avec la production de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes matures. Par conséquent, la LMC est généralement moins grave que la leucémie aiguë. Au moment de leur diagnostic, les patients qui en souffrent ne présentent souvent aucun symptôme.

Facteurs de risque. Un facteur de risque se définit comme tout élément qui augmente le risque qu'une personne soit touchée par une maladie. Les facteurs de risque pour la LMC sont les suivants :

- Le sexe – La LMC touche un peu plus d'hommes que de femmes.
- L'âge – Le risque d'être affecté par la LMC augmente avec l'âge.
- L'exposition aux rayonnements – Chez un petit nombre de patients, la LMC est causée par l'exposition à de très fortes doses de rayonnements (comme chez les personnes ayant survécu à la bombe atomique ou à un accident nucléaire). Le risque est également un peu plus élevé chez les personnes qui reçoivent de très fortes doses dans le cadre d'une radiothérapie visant à traiter d'autres formes de cancer, comme le lymphome. La plupart des individus souffrant d'un cancer et traités par radiothérapie ne développent pas de LMC; en outre, la majorité des patients atteints de LMC n'ont pas été exposés à de fortes doses de rayonnements. L'exposition aux radiographies diagnostiques dentaires ou médicales n'a pas été associée à une augmentation du risque de LMC.

Le chromosome Philadelphie et le gène de fusion *BCR-ABL*. Un chromosome est un ensemble organisé d'ADN situé dans le noyau de la cellule. Les cellules humaines contiennent normalement 23 paires de chromosomes : chacune de ces paires est différente des autres et porte un numéro. On dénombre donc un total de 46 chromosomes. Les paires de chromosomes sont constituées d'un chromosome provenant de chaque parent. Vingt-deux de ces paires sont appelées « autosomes » et sont identiques chez les hommes et les femmes. La 23^e paire correspond aux chromosomes sexuels, qui diffèrent selon le sexe de la personne. Chez les hommes, elle est composée d'un chromosome X et d'un chromosome Y, tandis que chez les femmes, elle comporte deux chromosomes X.

Les cellules de l'organisme doivent se dupliquer afin de remplacer les cellules usées. Pour ce faire, elles font une copie de tout leur contenu, y compris de leurs chromosomes, puis se divisent en deux cellules identiques. Elles commettent parfois des erreurs, soit lors de la duplication, soit lors de la division. L'une de ces erreurs est appelée « translocation ». Une translocation survient lorsqu'un fragment de chromosome se sépare (clivage) et s'attache à un autre chromosome. Il arrive parfois que des fragments provenant de deux chromosomes différents échangent de place. Cela peut donner naissance à un « gène de fusion », c'est-à-dire un gène anormal qui résulte de la fusion de deux gènes différents.

Le gène de fusion *BCR-ABL* est à l'origine de tous les cas de LMC. Il ne se trouve pas dans les cellules sanguines normales. Le gène *BCR-ABL* est le fruit d'une

translocation entre les chromosomes 9 et 22 qui survient dans une seule cellule de la moelle osseuse, au cours de sa division. Une partie du chromosome 9 s'attache au chromosome 22, et une partie du chromosome 22, au chromosome 9; cet échange aboutit à un chromosome 9 plus long que la normale et à un chromosome 22 plus court que la normale. Le nouveau chromosome 22 anormal est connu sous le nom de « chromosome Philadelphie » (ainsi appelé en raison de sa découverte par l'Institut Winstar, à Philadelphie). On utilise l'abréviation « Ph » pour le désigner. « Ph » accompagné d'un signe « plus » (+) indique qu'une personne est porteuse du chromosome Ph anormal. « Ph » accompagné d'un signe « moins » (-) signifie qu'une personne ne porte pas le chromosome Ph (voir la figure 2 à la page 8).

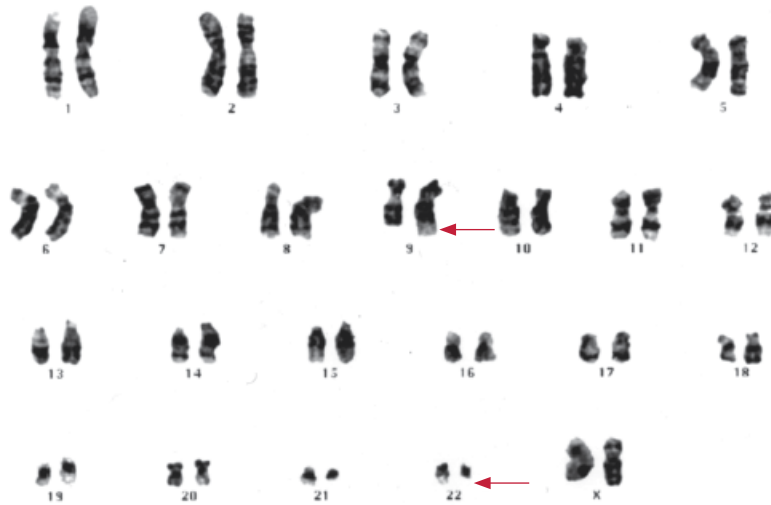
L'extrémité inférieure du chromosome 9 porte le gène *ABL* (nommé d'après Herbert Abelson, le scientifique l'ayant découvert). La cassure du chromosome 22 touche un gène appelé « *BCR* » (pour *breakpoint cluster region*). Le gène muté *ABL* se déplace sur le chromosome 22 et fusionne avec la partie restante du gène *BCR*. De cette fusion naît le gène *BCR-ABL*, responsable de la leucémie (voir la figure 3 à la page 9).

Les gènes donnent des directives aux cellules pour la fabrication de protéines. Le gène *ABL* indique à la cellule de fabriquer une protéine appelée « tyrosine kinase ». Cette protéine signale à la cellule quand se développer et se diviser. Le gène anormal *BCR-ABL* produit une protéine anormale appelée « tyrosine kinase *BCR-ABL* », qui demande aux cellules souches du sang de produire trop de granulocytes (globules blancs). Ces granulocytes particuliers portent le gène *BCR-ABL* : ils sont nommés « cellules leucémiques » ou « cellules LMC ». Ils sont anormaux et n'évoluent pas en globules blancs sains. Ils fabriquent de nouvelles cellules trop rapidement et ne meurent pas quand ils le devraient. Ces granulocytes finissent par s'accumuler dans la moelle osseuse et par remplacer les plaquettes, les globules rouges et les globules blancs normaux, ce qui peut provoquer une anémie, une infection ou des saignements excessifs.

Plus de 95 % des patients atteints de LMC sont porteurs du chromosome Philadelphie. On dit qu'ils ont une LMC Ph+. Cependant, chez un très petit nombre de personnes souffrant de LMC et porteuses du gène *BCR-ABL*, le chromosome Philadelphie est indétectable. On parle alors de LMC Ph-. Pour les patients atteints de LMC Ph- qui portent le gène de fusion *BCR-ABL*, le pronostic est le même que pour ceux ayant une LMC Ph+.

Certains individus souffrent d'un type de leucémie qui provoque une surproduction de granulocytes dans la moelle osseuse. Néanmoins, ces personnes ont une LMC Ph- et ne portent pas le gène *BCR-ABL*. Ils peuvent recevoir un diagnostic de « LMC atypique ». Leur maladie peut aussi être causée par d'autres oncogènes inconnus. Ces patients répondent généralement moins bien au traitement et survivent moins longtemps.

Figure 2. Chromosomes des cellules de la moelle osseuse

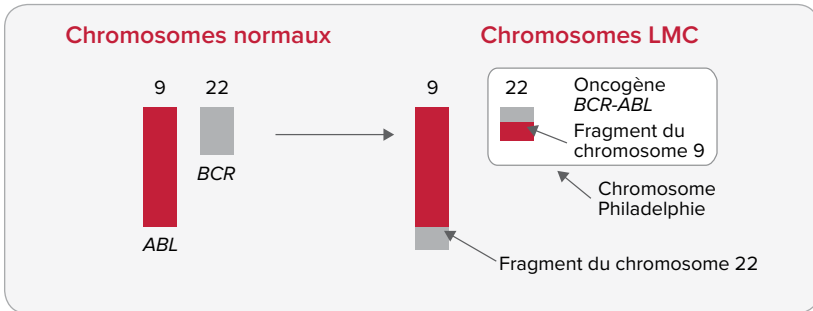


Cette figure montre l'ensemble des chromosomes contenus par une cellule de la moelle osseuse d'une patiente atteinte de LMC. Plus le numéro du chromosome est élevé, plus le chromosome est court. La flèche à la quatrième rangée montre le bras plus court du chromosome 22 (chromosome Ph), qui est caractéristique des cellules leucémiques de la moelle osseuse chez les patients atteints de LMC. La flèche à la deuxième rangée montre le bras allongé du chromosome 9. Ces deux modifications reflètent la translocation de matériel chromosomique entre les chromosomes 9 et 22.

Cette figure a été gracieusement fournie par Nancy Wang, Ph. D., University of Rochester Medical Center, Rochester, NY.

Figure 3. Phénomène responsable de la leucémie myéloïde chronique – Formation du gène *BCR-ABL* à l'origine du cancer (oncogène)

Translocation entre les chromosomes 9 et 22



- Une partie du gène *ABL*, situé sur le chromosome 9, subit une translocation et fusionne avec la partie restante du gène *BCR*, sur le chromosome 22. Le fragment transloqué du chromosome 9 donne naissance à un gène de fusion appelé *BCR-ABL*.
- Le gène de fusion *BCR-ABL* régule la production d'une protéine anormale (mutante), une enzyme nommée tyrosine kinase *BCR-ABL* (voir la figure 4 à la page 12).
- La protéine enzymatique anormale est le principal facteur responsable de la transformation d'une cellule souche de la moelle osseuse normale en cellule leucémique.

Signes et symptômes

Contrairement à d'autres formes de leucémies, la LMC est une maladie à évolution lente qui n'interfère pas complètement avec la production des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes. Par conséquent, les patients qui en souffrent peuvent ne présenter aucun signe ni symptôme. Dans le cas contraire, ils rapportent souvent les symptômes suivants :

- Faiblesse
- Fatigue
- Essoufflement pendant les activités quotidiennes courantes
- Fièvre
- Douleurs osseuses
- Perte de poids inexpliquée

- Douleur ou sensation de lourdeur sous les côtes du côté gauche causée par une augmentation de la taille de la rate
- Sueurs nocturnes

De nombreux signes et symptômes de la LMC surviennent en raison du remplacement des globules rouges, des plaquettes et des globules blancs normaux de la moelle osseuse par des cellules LMC. L'anémie se caractérise par une faible quantité de globules rouges, qui peut causer un état de faiblesse, de la fatigue et de l'essoufflement. Un manque de globules blancs normaux peut augmenter le risque d'infection chez les patients atteints de LMC, tandis qu'un manque de plaquettes peut être à l'origine d'ecchymoses ou de saignements excessifs. Les symptômes peuvent également être dus à l'accumulation de cellules LMC dans des organes comme la rate.

Diagnostic

Beaucoup de personnes atteintes de LMC ne présentent pas de symptômes au moment du diagnostic. Le signe le plus courant de LMC est un nombre anormal de globules blancs, qui est souvent décelé lors d'analyses sanguines effectuées dans le cadre d'un examen de routine ou de problèmes de santé n'ayant aucun lien avec la leucémie.

Pour diagnostiquer la LMC, les médecins utilisent une variété de tests permettant d'analyser le sang et les cellules de la moelle osseuse. Un anatomopathologiste, c'est-à-dire un médecin spécialisé dans l'identification des maladies par l'étude des cellules au microscope, examine les cellules sanguines et les cellules de la moelle osseuse. Les échantillons doivent également être examinés par un hématopathologiste, un spécialiste des maladies du sang et de la moelle osseuse.

Voici quelques tests qui sont effectués pour diagnostiquer la LMC.

Hémogramme avec numération différentielle. Cet examen sert à mesurer le nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes dans un échantillon de sang. Il permet également de mesurer la quantité d'hémoglobine dans les globules rouges et le pourcentage de globules rouges dans l'échantillon. L'hémogramme doit comprendre une numération différentielle, dont l'objectif est de dénombrer les différents types de globules blancs présents dans l'échantillon. Les personnes atteintes de LMC présentent souvent :

- une augmentation du nombre de globules blancs, souvent à des niveaux très élevés;
- une diminution du nombre de globules rouges;
- une éventuelle augmentation ou diminution du nombre de plaquettes, selon la gravité de la LMC.

Frottis de sang périphérique. Les cellules sanguines sont colorées et examinées au microscope optique. Ces échantillons mettent en évidence :

- le nombre, la taille, la forme et le type des cellules sanguines;
- une combinaison particulière de globules blancs;
- la proportion de cellules immatures (blastes) par rapport à la proportion de globules blancs en cours de maturation et pleinement matures.

Normalement, les blastes ne sont pas présents dans le sang des personnes en bonne santé.

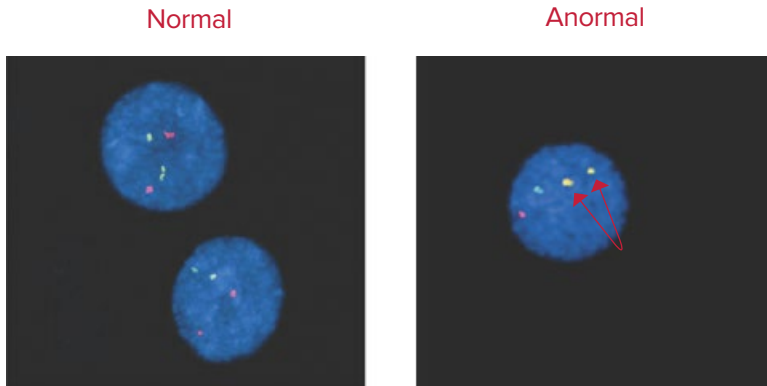
Ponction et biopsie de moelle osseuse. Ces actes médicaux sont réalisés pour déceler des anomalies dans les cellules de la moelle osseuse. Ils sont généralement pratiqués en même temps. La ponction de moelle osseuse consiste à prélever un échantillon de moelle liquide, habituellement de l'os de la hanche, après avoir administré au patient un anesthésique pour engourdir la région. Le médecin réalise la ponction à l'aide d'une aiguille creuse insérée dans l'os de la hanche jusqu'à la moelle. La biopsie de moelle osseuse consiste à retirer un fragment d'os contenant de la moelle à l'aide d'une aiguille plus grosse. Les deux échantillons sont examinés au microscope pour repérer des altérations chromosomiques et autres mutations cellulaires.

Analyse cytogénétique. La cytogénétique est l'étude des chromosomes et des anomalies chromosomiques. Des échantillons provenant de la moelle osseuse sont examinés au microscope pour déceler des altérations ou des anomalies chromosomiques, comme le chromosome Philadelphie (Ph). La présence du chromosome Ph dans les cellules de la moelle osseuse, associée à un nombre élevé de globules blancs ainsi qu'à d'autres résultats caractéristiques mis en évidence par les examens du sang et de la moelle osseuse, confirme le diagnostic de LMC. Les cellules de la moelle osseuse d'environ 95 % des personnes atteintes de LMC contiennent un chromosome Ph qu'il est possible de déceler par analyse cytogénétique. Chez un petit pourcentage de personnes présentant des signes cliniques de LMC, l'analyse cytogénétique ne permet pas de détecter ce chromosome Ph, mais d'autres types de tests parviennent presque toujours à révéler la présence du gène de fusion *BCR-ABL* sur le chromosome 22.

Hybridation in situ en fluorescence (FISH). FISH est un test de laboratoire utilisé pour examiner les gènes et les chromosomes présents dans les cellules. Il s'agit d'une méthode plus sensible pour détecter la LMC que les analyses cytogénétiques standard, qui visent à déceler le chromosome Ph. FISH permet de détecter la présence du gène *BCR-ABL* (voir la figure 4 à la page 12). Les gènes sont constitués de segments d'ADN. FISH utilise des sondes colorées qui se lient à l'ADN afin que l'on puisse localiser les gènes *BCR* et *ABL* sur les chromosomes. Les deux gènes *BCR* et *ABL* sont marqués avec des produits chimiques distincts, qui sont chacun à l'origine d'une couleur différente. La couleur apparaît sur le chromosome qui porte le gène (normalement le chromosome 9 pour *ABL* et le chromosome 22 pour *BCR*).

Par conséquent, FISH permet de détecter la partie du chromosome 9 qui s'est déplacée sur le chromosome 22 dans les cellules LMC. On repère le gène de fusion *BCR-ABL* par le chevauchement des couleurs des deux sondes.

Figure 4. Identification du gène *BCR-ABL* par la méthode FISH



L'hybridation in situ en fluorescence, ou FISH, est une méthode d'analyse utilisant des molécules fluorescentes qui marquent le gène *BCR-ABL* présent dans la LMC. Dans les cellules normales, deux signaux rouges et deux signaux verts indiquent respectivement l'emplacement des gènes *ABL* et *BCR* normaux. Dans les cellules anormales, le gène de fusion *BCR-ABL* est indiqué par la fusion des signaux rouges et verts, qui se présente souvent sous forme de fluorescence jaune (voir les flèches).

Réaction de polymérisation en chaîne quantitative (PCR quantitative).

La PCR quantitative est le test le plus sensible permettant de déceler le gène *BCR-ABL* et de mesurer sa quantité dans des échantillons de sang ou de moelle osseuse. Il peut détecter de très petites quantités de gène *BCR-ABL* (même lorsque le chromosome Ph n'est pas décelable dans les cellules sanguines ou de la moelle osseuse par analyse cytogénétique) correspondant à une proportion d'une cellule LMC pour 100 000 à 1 000 000 cellules normales.

L'hémogramme, les examens de moelle osseuse, la méthode FISH et la PCR quantitative peuvent également servir à vérifier la réponse d'une personne au traitement. Il est recommandé d'effectuer une PCR quantitative tous les trois mois pendant deux ans tant que la LMC répond au traitement. Au bout de deux ans, cette analyse doit être réalisée tous les trois à six mois.

Phases de la LMC

Les médecins attribuent un « stade » à la plupart des cancers en fonction de la taille de la tumeur et de la propagation ou non du cancer aux nœuds lymphoïdes ou à d'autres parties de l'organisme. Le docteur prend en compte le stade de la LMC du patient lorsqu'il établit un pronostic et planifie le traitement. Cependant, la LMC n'est pas divisée selon les mêmes stades que la plupart des cancers. Elle est composée de trois groupes, appelés « phases ». Connaître la phase de la LMC aide les médecins à définir un traitement approprié et à établir le pronostic du patient. Les trois phases de la LMC sont les suivantes :

- Phase chronique
- Phase accélérée
- Phase blastique (également appelée « phase de crise blastique »)

Les médecins ont recours à des tests diagnostiques pour déterminer la phase de la LMC d'un patient. Celle-ci repose principalement sur le nombre de globules blancs immatures (blastés) dans le sang et la moelle osseuse. Il existe quelques systèmes de classification distincts pour les phases d'une LMC. Chacun d'entre eux définit les phases selon des pourcentages légèrement différents de blastés. Ces différences touchent les définitions des phases accélérée et blastique, mais n'ont généralement pas de conséquences sur la prise en charge d'un point de vue pratique.

Phase chronique. Lorsqu'ils reçoivent un diagnostic de LMC, la plupart des patients se trouvent dans la phase chronique. Les personnes atteintes de LMC en phase chronique :

- peuvent présenter ou non des symptômes;
- ont un nombre accru de globules blancs;
- répondent habituellement bien au traitement standard (leurs symptômes disparaissent, le nombre de globules blancs revient à la normale, le taux d'hémoglobine s'améliore et la taille de la rate diminue).

Si elle n'est pas traitée, la LMC en phase chronique finit par évoluer vers une LMC en phase accélérée.

Phase accélérée. La phase accélérée s'accompagne d'une augmentation du nombre de blastés immatures et, parfois, de nouvelles altérations chromosomiques, qui s'ajoutent à la présence du chromosome Ph.

Les personnes atteintes d'une LMC en phase accélérée peuvent avoir :

- un taux sanguin de basophiles (type de globule blanc) de plus de 20 %;

- un nombre élevé de globules blancs;
- un nombre de plaquettes très élevé ou très faible;
- une augmentation de la taille de la rate;
- une anémie;
- des anomalies chromosomiques supplémentaires;
- de nouvelles altérations chromosomiques (mutations) dans les cellules LMC.

Dans la phase accélérée, le nombre de cellules LMC augmente plus rapidement et provoque des symptômes tels que de la fatigue, de la fièvre, une perte de poids et une augmentation de la taille de la rate. Si elle n'est pas traitée, la LMC en phase accélérée finit par évoluer vers une LMC en phase blastique.

Phase blastique (également appelée « phase de crise blastique »).

La phase blastique se manifeste et se comporte de la même façon que la forme aiguë de la leucémie myéloïde.

Les personnes souffrant d'une LMC en phase blastique peuvent présenter :

- une anémie;
- un nombre très élevé de globules blancs;
- un nombre de plaquettes très élevé ou très faible;
- des blastes qui ont quitté le sang ou la moelle osseuse pour se propager à d'autres tissus et organes;
- des cellules LMC porteuses de nouvelles anomalies chromosomiques;
- des symptômes tels que :
 - Fièvre
 - Fatigue
 - Essoufflement
 - Douleurs abdominales
 - Douleurs osseuses
 - Augmentation de la taille de la rate
 - Perte d'appétit et de poids
 - Saignements
 - Infections

Facteurs pronostiques. Outre les phases de la LMC, d'autres facteurs influent sur les décisions liées au traitement et sur l'établissement du pronostic (chance de guérison). Ils sont appelés « facteurs pronostiques ».

Voici des facteurs pronostiques pour les patients atteints de LMC au moment du diagnostic :

- Phase de la LMC – Le pronostic des patients souffrant de LMC en phase accélérée ou blastique est moins favorable que celui des patients en phase chronique.
- Âge – Le pronostic des patients de 60 ans ou plus est moins favorable.
- Taille de la rate – Le pronostic des patients présentant une augmentation de la taille de la rate est moins favorable.
- Nombre de plaquettes – Le pronostic des patients dont le nombre de plaquettes est très élevé ou très faible est moins favorable.
- Blastes dans le sang – Le pronostic des patients dont le taux sanguin de blastes est élevé est moins favorable.
- Augmentation du nombre de basophiles et d'éosinophiles dans le sang – Le pronostic des patients ayant un nombre accru de globules blancs de ce type est moins favorable.

Un grand nombre de ces facteurs sont utilisés dans les index pronostiques afin d'évaluer l'évolution de la maladie chez les patients atteints de LMC. Il existe actuellement trois index pronostiques permettant de déterminer le score de risque d'un patient :

- Le score de Sokal est basé sur l'âge du patient, la taille de la rate, le nombre de plaquettes et le pourcentage de blastes circulant dans le sang périphérique (sang circulant dans l'ensemble de l'organisme).
- Le score de Hasford est fondé sur les mêmes facteurs que le score de Sokal, mais il tient également compte du nombre d'éosinophiles et de basophiles circulant dans le sang périphérique.
- Le score EUTOS (European Treatment and Outcome Study) ne prend en considération que le pourcentage de basophiles circulant dans le sang périphérique et la taille de la rate.

Les médecins s'appuient sur les scores de risque pour prendre des décisions en matière de traitement. Les scores de Sokal et de Hasford classent les patients selon trois niveaux de risque (faible, modéré et élevé), tandis que le score EUTOS ne possède que deux niveaux (faible ou élevé). En général, un patient atteint de LMC à faible risque est plus susceptible de bien répondre au traitement.

Traitement

On appelle hémato-oncologues les médecins spécialisés dans le diagnostic et le traitement des patients atteints de cancers du sang, comme la leucémie, le lymphome et le myélome. Ces médecins peuvent déterminer les options de traitement les plus appropriées dans chaque cas.

Il semble que les traitements médicamenteux actuels ne permettent pas de guérir la LMC. Cependant, au fil du temps, de plus en plus de patients atteints de LMC obtiennent une rémission extrêmement profonde. Grâce aux traitements médicamenteux actuels, la plupart de ceux qui reçoivent un diagnostic de LMC en phase chronique peuvent s'attendre à une bonne qualité de vie pendant de nombreuses années.

Le traitement de la LMC s'est nettement amélioré depuis l'introduction en 2001 du mésylate d'imatinib (Gleevec®), un inhibiteur de la tyrosine kinase (TKI), et l'approbation en 2006 et 2007 respectivement du dasatinib (Sprycel®) et du nilotinib (Tasigna®), des TKI de deuxième génération. L'apparition des TKI a fait passer la LMC d'une affection potentiellement mortelle à une maladie contrôlable. Cependant, les patients ne répondent pas tous aux TKI et peuvent développer une résistance à ces médicaments. L'approche adoptée pour traiter chaque patient est basée sur la phase de la LMC au moment du diagnostic, les scores de risque, l'âge et les autres problèmes de santé du patient. Le tableau 1, à la page 25, contient une liste des médicaments utilisés pour traiter la LMC.

Abaissement du nombre de globules blancs. Certains patients ont un nombre très élevé de globules blancs au moment du diagnostic, ce qui peut parfois perturber la circulation sanguine vers le cerveau, les poumons, les yeux et d'autres organes, et causer des dommages aux petits vaisseaux sanguins.

L'hydroxyurée (Hydrea®) est parfois administrée pour abaisser rapidement un nombre très élevé de globules blancs en attendant la confirmation du diagnostic de LMC par les analyses sanguines et de la moelle osseuse. L'hydroxyurée se prend sous forme de capsule, par voie orale. La réduction du nombre de globules blancs peut contribuer à réduire la taille de la rate. Une fois le diagnostic de LMC confirmé, les patients commencent généralement un traitement par TKI et arrêtent l'hydroxyurée sur l'avis de leur médecin.

La leucophérèse est une procédure réalisée à l'aide d'une machine semblable à celle utilisée pour la dialyse; elle vise à éliminer les globules blancs du sang circulant. La leucophérèse est utilisée pour abaisser le nombre de globules blancs lorsque la LMC en phase chronique est diagnostiquée au cours des premiers mois de grossesse et que les autres traitements peuvent nuire au développement du fœtus. Pour en savoir plus sur la grossesse et la LMC, reportez-vous à la page 39.

Thérapie d'inhibition de la tyrosine kinase. Les TKI sont une sorte de thérapie ciblée. Ils se prennent par voie orale, sous forme de pilules. Une thérapie

ciblée identifie et attaque des types particuliers de cellules cancéreuses tout en causant des dommages restreints aux cellules normales. Dans le cas de la LMC, les TKI ciblent la protéine anormale *BCR-ABL*, qui est responsable de la croissance incontrôlée des cellules LMC, et bloquent sa fonction, provoquant la mort des cellules LMC.

Trois TKI sont approuvés comme traitement initial (traitement de première intention) pour la LMC en phase chronique. Ces médicaments sont les suivants :

- Mésylate d'imatinib (Gleevec®)
- Dasatinib (Sprycel®)
- Nilotinib (Tasigna®)

Le traitement initial d'une maladie est celui qui est administré en premier. S'il ne fonctionne pas en raison d'une intolérance (effets secondaires intolérables) ou d'une résistance (la LMC ne répond pas au traitement) à un médicament particulier, le patient essaie une deuxième option de traitement. Si le traitement initial et le traitement subséquent (de deuxième intention) sont inefficaces, une troisième option de traitement (traitement de troisième intention) peut être proposée au patient.

En cas de résistance ou d'intolérance aux traitements de deuxième intention, les autres options comprennent les TKI suivants :

- Bosutinib (Bosulif®)
- Ponatinib (Iclusig®)

Les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque ou de maladie vasculaire périphérique doivent faire l'objet d'un suivi étroit et fréquent pendant le traitement par TKI. Quoique rares, des effets secondaires cardiaques graves, notamment une insuffisance cardiaque congestive et une prolongation de l'intervalle QT (variation du rythme cardiaque), se manifestent chez certains patients traités par TKI. Un grand nombre des patients qui développent des effets cardiaques indésirables souffrent également d'autres problèmes de santé et présentent des facteurs de risque, comme un âge avancé et des antécédents de maladie cardiaque.

Mésylate d'imatinib (Gleevec)

- En 2001, Santé Canada a approuvé l'imatinib comme premier traitement par TKI pour la LMC. Comme l'imatinib était le premier TKI, il s'agit d'un TKI de « première génération ».
- Ce médicament très efficace, pris par voie orale, entraîne une rémission stable chez la plupart des gens.
- L'imatinib est le traitement initial (traitement de première intention) standard pour la LMC en phase chronique depuis 2001.
- Actuellement, l'imatinib doit être pris à vie ou jusqu'à ce qu'il cesse de fonctionner.

- Santé Canada a approuvé l'imatinib pour le traitement :
 - des adultes et des enfants ayant récemment reçu un diagnostic de LMC Ph+ en phase chronique;
 - des adultes atteints de LMC Ph+ en phase de crise blastique, en phase accélérée ou en phase chronique dont le traitement par interféron alpha a échoué.
- L'imatinib doit être pris au cours d'un repas, avec un grand verre d'eau.
- Il est généralement bien toléré par la majorité des patients de tous âges, bien que la plupart subissent des effets secondaires. Il est important que les patients informent leur médecin de tout effet secondaire, car la plupart peuvent être traités. Les effets secondaires courants de l'imatinib sont les suivants :
 - Nausées, vomissements et diarrhées
 - Crampes musculaires et douleurs osseuses
 - Fatigue
 - Éruptions cutanées
- Bien que rares, les effets secondaires graves de l'imatinib comprennent :
 - Faible nombre de cellules sanguines. Un faible nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes peut exposer un patient à un risque accru d'anémie, d'infection ou de saignements.
 - Œdème (rétention d'eau – gonflement autour des yeux, des pieds, des poumons ou du cœur).
 - Insuffisance cardiaque congestive (altération de la capacité du cœur à pomper le sang) et dysfonctionnement ventriculaire gauche (atteinte au fonctionnement du côté gauche du cœur), en particulier chez les patients présentant d'autres problèmes de santé et soumis à des facteurs de risque. Les personnes souffrant d'une maladie cardiaque ou exposées à des facteurs de risque de maladie cardiaque doivent être surveillées et traitées.
 - Problèmes graves au foie.
- Certains patients atteints de LMC n'arrivent pas à tolérer les effets secondaires de l'imatinib. Chez d'autres, l'imatinib cesse de fonctionner. On parle alors de « résistance à l'imatinib ». Dans certains cas, il est possible de vaincre la résistance à l'imatinib en augmentant la dose du médicament. Cependant, la prise d'un autre TKI peut s'avérer nécessaire. Heureusement, il existe d'autres traitements approuvés pour les personnes confrontées à une intolérance ou à une résistance à l'imatinib. Lorsque le traitement par imatinib est impossible, les médecins décident, en accord avec leurs patients, quelle serait la meilleure solution de rechange.

Dasatinib (Sprycel)

- Le TKI dasatinib a été approuvé initialement par Santé Canada en 2009. Étant donné qu'il a été conçu après l'imatinib, il est considéré comme un TKI de « deuxième génération ».
- Santé Canada a approuvé le dasatinib pour le traitement des adultes :
 - qui ont récemment reçu un diagnostic de LMC Ph+ en phase chronique;
 - atteints de LMC Ph+ en phase chronique, accélérée ou blastique qui présentent une résistance ou une intolérance à d'autres traitements, y compris l'imatinib.
- Le dasatinib se prend une fois par jour, le matin ou le soir, avec ou sans nourriture. Les patients ne doivent pas boire de jus de pamplemousse pendant le traitement. Ceux sous antiacides doivent prendre leur médicament deux heures avant ou deux heures après le dasatinib.
- Des études sur le dasatinib ont montré que ce médicament est plus puissant que l'imatinib et qu'il induit des réponses moléculaires plus rapides et plus profondes. À ce jour, il n'a pas été démontré que le dasatinib augmente les chances de survie par rapport à l'imatinib.
- Les effets secondaires courants du dasatinib comprennent les suivants :
 - Nausées
 - Diarrhées
 - Maux de tête
 - Fatigue
 - Essoufflement
 - Éruptions cutanées
 - Fièvre
- Le dasatinib peut causer des effets secondaires graves, notamment les suivants :
 - Faible nombre de cellules sanguines. Un faible nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes peut exposer un patient à un risque accru d'anémie, d'infection ou de saignements.
 - Rétention d'eau autour des poumons, du cœur ou de l'estomac. Les patients doivent appeler leur médecin immédiatement s'ils présentent l'un des symptômes suivants : gonflement de l'ensemble du corps, prise de poids, essoufflement et toux (surtout en cas de faible activité physique ou au repos), et douleur thoracique lors de respirations profondes.
 - Risque accru, mais rare, d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), une affection grave qui cause de l'hypertension artérielle dans les poumons. Un médecin doit vérifier le cœur et les poumons du patient avant et pendant le traitement par dasatinib. Si le patient présente de l'HTAP au cours du

traitement, il doit arrêter ce médicament de façon permanente. L’HTAP peut disparaître après l’arrêt du dasatinib.

Nilotinib (Tasigna)

- Le nilotinib est un TKI de deuxième génération approuvé par Santé Canada en 2011 pour traiter la LMC chez :
 - les adultes qui ont récemment reçu un diagnostic de LMC Ph+ en phase chronique;
 - les adultes atteints de LMC Ph+ en phase chronique et accélérée qui sont résistants ou intolérants à un traitement antérieur, y compris l’imatinib.
- Les produits contenant du pamplemousse augmentent la quantité de nilotinib dans l’organisme, ce qui peut augmenter le risque qu’un patient manifeste des effets secondaires graves et potentiellement mortels. Les personnes sous traitement par nilotinib doivent donc éviter le pamplemousse, le jus de pamplemousse et tout supplément contenant de l’extrait de pamplemousse.
- Le nilotinib se prend généralement deux fois par jour, à jeun. Les patients doivent éviter de manger pendant au moins deux heures avant et une heure après la prise du médicament.
- Des études sur le nilotinib ont montré que ce médicament est plus puissant que l’imatinib et qu’il induit des réponses moléculaires plus rapides et plus profondes. À ce jour, il n’a pas été démontré que le nilotinib augmente les chances de survie par rapport à l’imatinib.
- Les problèmes de rythme cardiaque rencontrés chez certains patients font partie des effets secondaires graves du nilotinib. Cet effet indésirable est parfois dû à l’interaction du nilotinib avec d’autres médicaments ou suppléments; il est donc très important que les patients informent leur médecin de tous les médicaments qu’ils prennent, y compris les médicaments en vente libre.
- Les personnes sous antiacides (médicaments pour les brûlures d’estomac) ne doivent pas prendre le nilotinib en même temps. Les patients sous antagonistes des récepteurs H2 (antagonistes/inhibiteurs des récepteurs à l’histamine de type 2) doivent prendre ces médicaments environ dix heures avant ou deux heures après le nilotinib. Ceux qui consomment des antiacides contenant de l’hydroxyde d’aluminium, de l’hydroxyde de magnésium ou de la siméthicone doivent prendre ces médicaments environ deux heures avant ou après le nilotinib.
- Les effets secondaires courants comprennent les suivants :
 - Nausées, vomissements et diarrhées
 - Éruptions cutanées
 - Maux de tête
 - Fatigue

- Démangeaisons
- Toux
- Constipation
- Douleurs musculaires et articulaires
- Congestion ou écoulement nasal, éternuements, mal de gorge
- Fièvre
- Sueurs nocturnes
- Les effets secondaires graves du nilotinib comprennent les suivants :
 - Faible nombre de cellules sanguines. Un faible nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes peut exposer un patient à un risque accru d'anémie, d'infection ou de saignements.
 - Prolongation de l'intervalle QT, problème cardiaque grave provoquant des variations du rythme cardiaque. Ce trouble peut être fatal; les patients doivent contacter leur médecin immédiatement s'ils se sentent étourdis, s'évanouissent ou ont un rythme cardiaque irrégulier pendant le traitement par nilotinib. Avant de commencer et pendant le traitement par nilotinib, les médecins doivent examiner le cœur des patients à l'aide d'un test appelé « électrocardiogramme » (ECG).
 - Diminution de la circulation sanguine vers la jambe, le cœur ou le cerveau.
 - Symptômes témoignant d'une atteinte au foie, notamment le jaunissement de la peau et des yeux.
 - Inflammation du pancréas. Les symptômes comprennent des douleurs à l'estomac accompagnées de nausées et de vomissements.
 - Hyperglycémie. Il s'agit d'un taux de glucose (sucre) dans le sang plus élevé que la normale.
 - Rétention d'eau. Les symptômes comprennent un essoufflement, un gain de poids rapide et un gonflement.

Bosutinib (Bosulif)

- Le bosutinib est un TKI de deuxième génération approuvé par Santé Canada en 2014 pour le traitement des adultes atteints de LMC en phase chronique, accélérée ou blastique qui présentent une résistance ou une intolérance à un traitement antérieur. Ce médicament n'est autorisé pour le traitement de la LMC que si les patients prenaient auparavant un autre TKI qui a cessé de fonctionner ou a entraîné de très graves effets secondaires.
- Les effets secondaires comprennent les suivants :
 - Douleurs à l'estomac, diarrhées, nausées et vomissements
 - Rétention d'eau

- Éruptions cutanées
- Fatigue
- Les effets secondaires graves incluent les suivants :
 - Faible nombre de cellules sanguines. Un faible nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes peut exposer un patient à un risque accru d'anémie, d'infection ou de saignements.
 - Problèmes au foie.
 - Rétention d'eau autour des poumons, du cœur ou de l'estomac.
 - Problèmes aux reins.

Ponatinib (Iclusig)

- En 2017, Santé Canada a émis une autorisation de mise sur le marché avec conditions pour le ponatinib (Iclusig). Actuellement, les patients canadiens n'ont donc accès à ce médicament que par l'intermédiaire du Programme de distribution contrôlée d'Iclusig. Le ponatinib est approuvé pour :
 - les adultes atteints de LMC en phase chronique, accélérée ou blastique pour qui aucun autre TKI n'est indiqué;
 - les adultes porteurs de la mutation *T315I* souffrant de LMC en phase chronique, accélérée ou blastique.
- Le ponatinib peut être pris avec ou sans nourriture.
- Il cible toutes les altérations (mutations) sur la protéine *BCR-ABL* qui sont résistantes à l'imatinib et à d'autres TKI. Néanmoins, ce médicament peut causer de graves effets secondaires et ne convient pas à tous les patients.
- Voici les effets secondaires courants :
 - Éruptions cutanées
 - Douleurs à l'estomac (abdomen)
 - Fatigue
 - Maux de tête
 - Peau sèche
 - Fièvre
 - Constipation
 - Hypertension artérielle
- Les risques graves ou potentiellement mortels comprennent les suivants :
 - Caillots sanguins ou obstruction des vaisseaux sanguins (artères et veines). Les patients doivent immédiatement aller chercher de l'aide médicale s'ils présentent l'un des symptômes suivants : douleur ou pression thoracique; douleur dans les bras, les jambes, le dos, le cou ou la mâchoire; essoufflement;

engourdissement ou faiblesse d'un côté du corps; gonflement des jambes; maux de tête; douleur aiguë à l'estomac; étourdissements; diminution ou perte de vision; difficultés à parler.

- Problèmes cardiaques, notamment insuffisance cardiaque, pouls irrégulier, lent ou rapide, et crise cardiaque. Les médecins vérifient la fonction cardiaque des patients, avant et pendant le traitement par ponatinib. Les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire doivent être adressés à un cardiologue. Allez chercher de l'aide médicale immédiatement si vous manifestez l'un des symptômes suivants : essoufflement, douleur thoracique, pouls rapide ou irrégulier, étourdissements ou sensation d'évanouissement.
- Problèmes au foie, y compris insuffisance hépatique. Les symptômes peuvent inclure le jaunissement de la peau ou de la partie blanche des yeux, des urines foncées, des saignements ou des ecchymoses, une perte d'appétit et de la somnolence.
- Voici d'autres effets secondaires graves :
 - Hypertension artérielle
 - Pancréatite (inflammation du pancréas)
 - Neuropathie (atteinte des nerfs des bras, du cerveau, des mains, des jambes ou des pieds)
 - Problèmes oculaires graves pouvant entraîner la cécité ou une vision floue
 - Saignements importants
 - Rétention d'eau

Résistance aux TKI. « Réponse au traitement » est le terme utilisé pour désigner une amélioration (obtenue grâce au traitement) de la maladie. « Résistance aux médicaments » est celui qui sert à décrire la raison pour laquelle une maladie n'a pas répondu au traitement. Dans le cas de la LMC, la résistance aux médicaments survient lorsque les cellules cancéreuses ne répondent pas à un médicament employé pour les tuer ou les affaiblir. « Résistance primaire » est le terme auquel on a recours pour parler de la résistance à un médicament pris pour la première fois dans le processus pathologique. Ce type de résistance est rare chez les patients atteints de LMC. La forme la plus courante de résistance à laquelle ils font face survient lorsque les cellules cancéreuses répondent initialement à un traitement, mais que le médicament cesse ensuite de fonctionner. Cette réponse est appelée « résistance secondaire ». Dans le cas de la LMC, elle est souvent due à des mutations du gène *BCR-ABL*. Ces mutations modifient la forme de la protéine *BCR-ABL*, ce qui peut nuire à l'action bloquante du TKI sur *BCR-ABL* et permettre aux cellules cancéreuses de croître à nouveau. Parfois, il est possible de contrer la résistance à un TKI en augmentant la dose du médicament ou en le remplaçant par un autre type de TKI. Les TKI de deuxième génération peuvent être

efficaces chez les patients porteurs de mutations résistantes à l'imatinib. L'analyse de la mutation du gène *BCR-ABL* est un test qui permet de détecter les mutations du gène *BCR-ABL* responsables de la résistance aux TKI. Cette information peut aider un médecin à décider quel médicament prescrire.

Interactions médicamenteuses. Certains médicaments, suppléments à base de plantes et même aliments peuvent influencer sur la façon dont les TKI agissent sur notre organisme. Les corticostéroïdes, les antiépileptiques, les antiacides et les suppléments à base de millepertuis peuvent rendre certains TKI moins efficaces. D'autre part, certains antibiotiques et antifongiques, de même que certains produits contenant du pamplemousse, peuvent augmenter le taux de TKI dans le sang à des niveaux élevés et dangereux.

Des interactions graves, voire mortelles, peuvent se produire entre les TKI et d'autres médicaments sur ordonnance, des médicaments en vente libre, des suppléments et même certains aliments. Les patients doivent toujours fournir à leur médecin une liste de tous les médicaments, suppléments à base de plantes et vitamines qu'ils prennent afin de s'assurer qu'il n'y a pas de risque d'interaction avec les TKI. En outre, il est important de demander au médecin les aliments à éviter.

Observance du traitement par TKI. Il est important que les patients prennent leurs TKI selon les modalités prescrites par leur médecin. L'observance d'un traitement oral signifie qu'un patient :

- prend la bonne dose de médicaments;
- prend le médicament au bon moment;
- ne manque jamais une dose;
- ne prend jamais de dose supplémentaire;
- ne prend pas le médicament avec des aliments, des liquides ou d'autres médicaments qui ne sont pas autorisés.

Chez la plupart des patients, les TKI permettent de contrôler la LMC. Les patients ne doivent pas sauter de doses pour essayer de réduire les effets secondaires du médicament. Ils doivent chercher de l'aide pour soulager ces effets secondaires auprès de leur médecin, qui pourra leur prescrire un traitement de soutien.

Les patients doivent respecter la prescription de manière à obtenir la meilleure réponse possible au traitement. La mauvaise observance du traitement est la principale cause d'une réponse inadéquate aux médicaments prescrits. Les patients ne doivent pas arrêter de prendre leurs médicaments ni en prendre moins que la quantité prescrite, à moins qu'ils suivent les instructions de leur médecin. La prise d'une quantité réduite de médicaments peut nuire à l'efficacité du traitement et entraîner des résultats défavorables.

Tableau 1. Médicaments utilisés dans le traitement de la LMC

| Appellation générique (nom de marque) | Classe de médicament | Approuvé pour les personnes suivantes : |
|--|--|--|
| Mésylate d'imatinib (Gleevec®) | Inhibiteur de la tyrosine kinase (TKI) | <ol style="list-style-type: none">1. Adultes et enfants ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique2. Adultes en phase chronique, accélérée ou blastique après échec d'un traitement par interféron alpha |
| Dasatinib (Sprycel®) | TKI | <ol style="list-style-type: none">1. Adultes ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique2. Adultes en phase chronique, accélérée ou blastique présentant une résistance ou une intolérance à un traitement antérieur |
| Nilotinib (Tasigna®) | TKI | <ol style="list-style-type: none">1. Adultes ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique2. Adultes en phase chronique ou accélérée présentant une résistance ou une intolérance à un traitement antérieur |
| Bosutinib (Bosulif®) | TKI | Adultes en phase chronique, accélérée ou blastique présentant une résistance ou une intolérance à un traitement antérieur |
| Ponatinib (Iclusig®) | TKI | Adultes pour lesquels aucun autre TKI n'est indiqué ou porteurs de la mutation <i>T315I</i> |

Les médicaments suivants étaient utilisés comme traitement initial avant l'introduction des TKI. Il se peut qu'ils soient toujours prescrits à certains patients.

Interféron alpha (Roferon-A®, Intron A®)
Hydroxyurée (Hydrea®)
Cytarabine (Cytosar-U®)
Busulfan (Myleran®)

Chimiothérapie. La chimiothérapie n'est généralement utilisée que chez les patients atteints de LMC en phase blastique en vue de refaire passer la maladie en phase chronique. Le protocole visant à préparer les patients pour une greffe allogénique de cellules souches implique parfois une chimiothérapie à très fortes doses.

Le mépésuccinate d'omacétaxine (Synribo®) est un médicament de chimiothérapie qui peut être utilisé pour traiter les adultes atteints de LMC en phase chronique ou accélérée présentant une résistance ou une intolérance à deux TKI ou plus. L'omacétaxine peut servir à combattre toutes les mutations résistantes aux TKI, y compris la mutation *T315I*. En général, il est réservé aux patients qui ont épuisé toutes les autres options de traitement par TKI et ne sont pas candidats à une greffe allogénique.

L'omacétaxine est administré par injection sous-cutanée. Les effets secondaires les plus courants comprennent les suivants :

- Faible nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes
- Diarrhées
- Nausées
- Fatigue
- Fièvre
- Infection
- Réaction au site d'injection

Immunothérapie. L'immunothérapie est un type de traitement médicamenteux qui stimule le système immunitaire. L'interféron est une substance naturellement produite par le système immunitaire, mais elle peut aussi être fabriquée en laboratoire. Elle réduit la croissance et la division des cellules cancéreuses.

Avant l'introduction des TKI, l'interféron était considéré comme un traitement de première intention pour les patients qui ne pouvaient pas recevoir de greffe allogénique de cellules souches. Il est maintenant moins utilisé pour traiter la LMC, car les TKI sont généralement plus efficaces et entraînent moins d'effets secondaires. Bien que l'interféron ne soit plus le traitement de première intention contre la LMC, il reste une option pour certains patients qui ne tolèrent pas les effets secondaires du traitement par TKI ou pour les femmes enceintes.

L'interféron peut causer des effets secondaires importants, notamment les suivants :

- Problèmes de concentration et de mémoire
- Changements d'humeur

- Symptômes pseudo-grippaux, tels que douleurs musculaires, fatigue, fièvre, frissons, maux de tête, nausées et vomissements
- Faible nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes

Ces effets secondaires durent aussi longtemps que le patient prend le médicament, mais, avec le temps, peuvent devenir plus faciles à tolérer. Cependant, de nombreux patients n'arrivent pas à supporter ces effets secondaires au quotidien et doivent interrompre le traitement par interféron.

Greffe de cellules souches hématopoïétiques. La transplantation est une option pour certains patients atteints de LMC.

Greffe allogénique de cellules souches. À l'heure actuelle, la greffe allogénique de cellules souches (transfusion de cellules souches provenant d'un donneur à un patient) est le traitement curatif le mieux documenté pour certains patients souffrant de LMC. Cependant, ce type de greffe peut entraîner des complications et des effets secondaires graves, voire mortels, et n'est souvent pas une bonne solution pour les patients âgés ou ceux ayant d'autres problèmes de santé. Les résultats pour les donneurs compatibles apparentés et non apparentés sont très similaires.

La décision d'effectuer une greffe allogénique est devenue plus compliquée, car un grand nombre de patients répondent très bien aux TKI. D'une part, la greffe est un traitement curatif éprouvé pour certains patients atteints de LMC. D'autre part, les TKI peuvent permettre de contrôler la maladie pendant de très longues périodes et de préserver la qualité de vie sans entraîner les effets secondaires graves de la transplantation.

Un médecin tient compte de nombreux facteurs importants pour décider si une greffe allogénique est le meilleur choix de traitement pour un patient. Ces facteurs comprennent l'âge du patient, son état de santé global, la phase de la LMC, la mauvaise réponse aux autres traitements et la disponibilité d'un donneur présentant une compatibilité élevée. La transplantation est envisagée chez les patients qui manifestent une résistance à au moins deux types de TKI, chez ceux dont la LMC est en phase accélérée ou blastique, et chez ceux qui ne tolèrent aucun TKI.

Le facteur pronostique le plus important pour la survie post-transplantation est la phase de la LMC. Environ 90 % des patients atteints de LMC en phase chronique guérissent pendant cinq ans. Chez les patients en phase accélérée, environ 40 à 50 % guérissent au bout de cinq ans. Quant à ceux en phase blastique, seuls 10 à 20 % sont en vie et guéris après cette période.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur tous les types de greffes de cellules souches, consultez la publication gratuite de la SLLC intitulée *La greffe de cellules souches de sang et de moelle osseuse*.

Traitement de la LMC en fonction de la phase de la maladie

Chaque phase de la LMC nécessite un traitement différent.

Traitement de la phase chronique de la LMC. Le traitement par TKI est le traitement standard pour la LMC en phase chronique. Les TKI permettent souvent de gérer la LMC pendant de longues périodes. Les trois TKI suivants sont approuvés comme traitement principal pour la LMC en phase chronique :

- Imatinib 400 mg une fois par jour
- Dasatinib 100 mg une fois par jour
- Nilotinib 300 mg deux fois par jour

Lors du choix d'un TKI de première intention, les médecins peuvent tenir compte de facteurs comme les problèmes de santé préexistants du patient, son âge, le score de risque, la posologie et le coût.

Après le début du traitement, le médecin surveille le patient afin de déterminer s'il répond bien au médicament. Si tel est le cas, le patient continue le traitement médicamenteux. S'il ne répond pas au traitement aussi bien que prévu, le médecin doit découvrir pourquoi. Une analyse de la mutation du gène *BCR-ABL* doit être réalisée pour vérifier si ce gène a subi des mutations. Le médecin s'assure également que le patient respecte le plan de traitement. Si le traitement actuel du patient ne fonctionne pas, il existe plusieurs options, notamment les suivantes :

- Faire comprendre aux patients qui n'ont pas pris leurs TKI selon les modalités prescrites l'importance de respecter consciencieusement la posologie du traitement.
- Augmenter la dose du médicament actuel (si possible).
- Changer de TKI. Par exemple, remplacer l'imatinib par du dasatinib, du nilotinib, du bosutinib ou du ponatinib.
- Essayer une chimiothérapie (telle que l'omacétaxine, qui est une option pour les patients présentant une résistance ou une intolérance à deux TKI ou plus).
- Évaluer la possibilité d'une greffe allogénique de cellules souches.

Traitement de la phase accélérée. L'objectif du traitement de la LMC en phase accélérée, tout comme celui de la phase chronique, est d'éliminer toutes les cellules qui contiennent le gène *BCR-ABL* en vue d'obtenir une rémission. Si c'est impossible, on cherche alors à ramener la maladie en phase chronique. Il est recommandé aux patients en phase accélérée de se faire soigner dans un centre spécialisé, où les médecins possèdent une expertise dans le traitement des patients atteints de LMC.

En phase accélérée, les cellules cancéreuses subissent souvent de nouvelles mutations génétiques qui peuvent rendre les traitements moins efficaces. Il est nécessaire de réaliser une analyse de la mutation du gène *BCR-ABL* chez les patients avant qu'ils commencent un traitement afin de déterminer quelle serait l'option la plus appropriée pour eux.

Les options de traitement pour la LMC en phase accélérée dépendent des traitements antérieurs du patient. Si la LMC est diagnostiquée en phase accélérée et que le patient n'a pas encore essayé de traitement par TKI, ce type de thérapie est une solution. Elle comprend les possibilités suivantes :

- Imatinib 600 mg une fois par jour
- Dasatinib 140 mg une fois par jour
- Nilotinib 400 mg deux fois par jour
- Bosutinib 500 mg une fois par jour

Si la LMC a évolué de la phase chronique à la phase accélérée pendant le traitement par TKI, le patient peut essayer d'augmenter la dose du TKI actuel (si possible) ou prendre un autre TKI qu'il n'a pas déjà essayé. Les autres options sont les suivantes :

- Le TKI ponatinib pour les patients qui n'ont pas répondu à deux TKI ou plus, et pour ceux porteurs de la mutation *T315I*
- Le médicament chimiothérapeutique omacétaxine (seulement pour les patients qui ont présenté une résistance ou une intolérance à deux TKI ou plus)
- La greffe allogénique de cellules souches

Une autre option pour les patients atteints de LMC en phase accélérée consiste à recevoir un traitement dans le cadre d'un essai clinique. Un essai clinique est une étude menée par des médecins pour l'essai de nouveaux médicaments, de nouveaux traitements ou de nouvelles utilisations de médicaments et traitements approuvés. C'est un moyen pour les patients d'obtenir un traitement de pointe contre le cancer. L'objectif des essais cliniques liés à la LMC est d'améliorer le traitement et la qualité de vie des patients ainsi que de trouver un remède à la maladie. Les patients doivent discuter avec leur médecin des avantages et des risques potentiels relatifs à la participation à un essai clinique.

Traitement de la phase blastique. Les patients atteints de LMC en phase blastique ont des cellules leucémiques encore plus anormales. Cette phase ressemble davantage à une leucémie aiguë : elle s'accompagne d'un nombre élevé de cellules sanguines et de symptômes plus graves. Il est recommandé aux patients en phase blastique de se faire soigner dans un centre spécialisé, où les médecins possèdent une expertise dans le traitement des patients souffrant de LMC.

Deux examens importants sont requis avant de commencer un traitement pour la LMC en phase blastique. Le premier vise à déterminer si la maladie est liée à la présence de blastes myéloïdes ou lymphoïdes, car le type de blastes influe sur le

choix du traitement. Le deuxième, une analyse de la mutation du gène *BCR-ABL*, permet de vérifier si la partie du gène *BCR-ABL* qui produit la protéine *BCR-ABL* a subi des mutations. Selon les mutations, la protéine *BCR-ABL* est plus ou moins résistante à certains TKI.

L'une des options des patients atteints de LMC en phase blastique consiste à recevoir un traitement dans le cadre d'un essai clinique. Les patients doivent discuter avec leur médecin des avantages et des risques potentiels relatifs à la participation à un essai clinique.

Le traitement par TKI constitue une autre solution. Il peut être accompagné ou non d'une chimiothérapie, et conduire à une greffe allogénique de cellules souches. Pour la LMC en phase blastique, on s'oriente généralement vers les TKI de deuxième génération les plus puissants. Les patients qui répondent à ces médicaments peuvent toujours envisager une greffe allogénique de cellules souches. Ce type de greffe a plus de chances de réussir si la LMC en phase blastique peut repasser en phase chronique avant la transplantation.

Mesure de la réponse au traitement

Après le début du traitement, les médecins demandent périodiquement aux patients de subir des examens sanguins et de moelle osseuse afin de déterminer s'ils répondent au traitement. La réponse au traitement désigne une amélioration liée au traitement du patient. La surveiller est l'une des principales stratégies pour gérer la LMC. En général, la maladie peut être contrôlée d'autant plus longtemps que la réponse au traitement est bonne. Le tableau 2, à la page 34, montre les différents types de réponses au traitement pour la LMC.

Il en existe trois : hématologique, cytogénétique et moléculaire.

Réponse hématologique. Cette réponse est qualifiée soit de « partielle », soit de « complète » selon les résultats d'un hémogramme avec numération différentielle. Cet examen permet de mesurer le nombre de globules rouges, de globules blancs (y compris les différents types de globules blancs) et de plaquettes dans le sang.

- Réponse hématologique partielle – Le nombre de chaque type de cellules sanguines commence à revenir à un niveau normal.
- Réponse hématologique complète (RHC) – Le nombre de cellules sanguines est revenu à la normale. La plupart des patients sous traitement par TKI présentent une réponse hématologique complète dans les trois mois suivant le début du traitement.

Réponse cytogénétique. Il s'agit de mesurer le nombre de cellules de la moelle osseuse qui contiennent le chromosome Ph. Pour ce faire, on a recours soit à un test cytogénétique, soit à un test FISH.

- Réponse cytogénétique complète (RCyC) – Aucune cellule de la moelle osseuse ne contient le chromosome Ph.
- Réponse cytogénétique partielle (RCyP) – De 1 à 35 % des cellules de la moelle osseuse contiennent le chromosome Ph.
- Réponse cytogénétique majeure (RCyM) – De 0 à 35 % des cellules contiennent le chromosome Ph. Ce terme est parfois utilisé pour désigner une réponse cytogénétique complète ou partielle.
- Réponse cytogénétique mineure (RCym) – Plus de 35 % des cellules de la moelle osseuse contiennent le chromosome Ph. Des tests cytogénétiques de la moelle osseuse sont réalisés lors des visites de suivi organisées au bout de trois et six mois pour vérifier la réponse du patient au traitement s'il n'est pas possible d'effectuer une PCR quantitative (voir *Réaction de polymérisation en chaîne quantitative* à la page 12).

Réponse moléculaire. Une réponse moléculaire correspond à une diminution du nombre de cellules porteuses du gène *BCR-ABL*. La PCR quantitative permet de mesurer le nombre de cellules qui contiennent ce gène et circulent dans le sang périphérique. La réponse moléculaire initiale d'un patient au traitement est essentielle pour prédire les résultats de ce traitement et déterminer les options suivantes.

- Réponse moléculaire précoce – Trois et six mois après le début du traitement, le niveau de *BCR-ABL* est de 10 % ou moins. Cela signifie qu'au plus 10 % des cellules (10 cellules sur 100) portent le gène *BCR-ABL*.
- Réponse moléculaire majeure (RMM) – Le niveau de *BCR-ABL* a diminué à 0,1 %. Cela signifie que 1 cellule sur 1 000 porte le gène *BCR-ABL*. On parle aussi de « réduction de 3 log ».
- Réponse moléculaire complète (RMC) – La PCR quantitative ne permet de détecter aucune cellule contenant le gène *BCR-ABL*. On parle également de « réponse moléculaire profonde ».

Échelle internationale (IS). Il s'agit d'une échelle standardisée utilisée pour mesurer les résultats d'une PCR quantitative, qui permet de dénombrer les cellules porteuses du gène *BCR-ABL*. Elle sert à déterminer l'efficacité du traitement. L'échelle internationale définit la norme de référence comme étant *BCR-ABL* 100 %. Cela signifie que 100 cellules sur 100 portent le gène *BCR-ABL*. Une réduction de log indique que le niveau de *BCR-ABL* a diminué d'une certaine quantité par rapport à la norme de référence.

- Une réduction de 1 log indique que les niveaux de *BCR-ABL* sont dix fois inférieurs à la norme de référence. Cela signifie que 10 % des cellules (10 cellules sur 100) contiennent le gène *BCR-ABL*. On peut aussi écrire cette réduction sous la forme « *BCR-ABL* 10 % ». Elle équivaut à une réponse moléculaire précoce.

- Une réduction de 2 log signifie que les niveaux de *BCR-ABL* sont 100 fois inférieurs à la norme de référence. Cela veut dire que 1 % des cellules (1 cellule sur 100) contiennent le gène *BCR-ABL*. On peut aussi exprimer cette réduction sous la forme « *BCR-ABL* 1 % ».
- Une réduction de 3 log indique que les niveaux de *BCR-ABL* sont 1 000 fois inférieurs à la norme de référence. Cela veut dire que 0,1 % des cellules (1 cellule sur 1 000) portent le gène *BCR-ABL*. On l'écrit « *BCR-ABL* 0,1 % ». Cette réduction équivaut à une « réponse moléculaire majeure (RMM) ».
- Une réduction de 4,5 log est appelée « réponse moléculaire complète (RMC) » ou « réponse moléculaire profonde ». Les médecins peuvent parler de « RM4,5 ». Une réduction de 4,5 log indique que 0,0032 % des cellules (1 cellule sur 32 000) portent le gène *BCR-ABL*. Une réponse moléculaire profonde est un signe de rémission. Les patients qui obtiennent et conservent une réponse moléculaire profonde pendant une longue période peuvent éventuellement être candidats à un essai clinique visant l'arrêt du traitement médicamenteux. Voir la section *Recherche et essais cliniques* à la page 40.

Il se peut que les PCR quantitatives ne soient pas normalisées d'un laboratoire à l'autre. Les laboratoires peuvent établir leurs propres normes de référence. Par conséquent, les résultats d'un même échantillon analysé dans des laboratoires distincts peuvent être légèrement différents. Il est donc préférable de toujours envoyer les échantillons au même laboratoire afin de recevoir des résultats cohérents. Cette démarche aide les patients et les membres de leur équipe de soins à effectuer un suivi plus efficace de la réponse au traitement.

Il est recommandé de réaliser une PCR quantitative tous les trois mois pendant deux ans tant que la LMC du patient répond au traitement. Au bout de deux ans, cette analyse doit être menée tous les trois à six mois.

Analyse de la mutation du gène *BCR-ABL*

Il arrive que des mutations se produisent dans la partie du gène *BCR-ABL* responsable de la fabrication de la protéine *BCR-ABL*. Ces mutations modifient la forme de la protéine *BCR-ABL*, ce qui peut influencer sur la façon dont les TKI se lient à cette protéine pour bloquer les signaux favorisant la croissance des cellules cancéreuses.

L'analyse de la mutation du gène *BCR-ABL* est un test qui vise à détecter les mutations du gène *BCR-ABL* susceptibles de rendre certains TKI inefficaces. Elle doit être effectuée dans les cas suivants :

- Réponse inadéquate au traitement initial par TKI
- Jalon du traitement non atteint
- Perte de réponse hématologique ou cytogénétique, augmentation des niveaux de *BCR-ABL* de 1 log, ou perte de réponse moléculaire majeure
- Évolution vers la phase accélérée ou blastique

Il n'est pas nécessaire d'effectuer une analyse de la mutation du gène *BCR-ABL* chez les patients qui changent de médicament en raison des effets secondaires.

Tableau 2. Réponses au traitement pour la leucémie myéloïde chronique (LMC)

| Type de réponse | | Caractéristiques | Test utilisé pour mesurer la réponse |
|----------------------|--|---|--|
| Hématologique | Réponse hématologique complète (RHC) | <ul style="list-style-type: none"> • Retour complet à la normale du nombre de cellules sanguines • Aucun blaste dans le sang périphérique • Aucun signe ni symptôme de la maladie – la rate retrouve sa taille normale | Hémogramme avec numération différentielle |
| | Réponse cytogénétique complète (RCyC) | Aucun chromosome Philadelphie (Ph) détecté | |
| Cytogénétique | Réponse cytogénétique partielle (RCyP) | De 1 à 35 % des cellules porteuses du chromosome Ph | Test cytogénétique de la moelle osseuse ou FISH |
| | Réponse cytogénétique majeure (RCyM) | De 0 à 35 % des cellules porteuses du chromosome Ph | |
| | Réponse cytogénétique mineure (RCym) | Plus de 35 % des cellules porteuses du chromosome Ph | |
| | | | |
| Moléculaire | Réponse moléculaire complète (RMC) | Aucun gène <i>BCR-ABL</i> détecté | PCR quantitative à l'aide de l'échelle internationale (IS) |
| | Réponse moléculaire majeure (RMM) | Réduction des niveaux de <i>BCR-ABL</i> d'au moins 3 log* ou <i>BCR-ABL</i> 0,1 % | |

* Une réduction de 3 log correspond à une réduction de 1/1 000 ou à une division par 1 000 du niveau de cellules porteuses du gène *BCR-ABL* présentes au début du traitement.

Source : The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology^{MC} for Chronic Myelogenous Leukemia, 2016.

Pour les personnes dont la réponse à un TKI s'affaiblit ou qui n'obtiennent pas la réponse prévue dans une période donnée (voir le tableau 3 aux pages 35 à 37), les solutions les plus courantes consistent à passer à un autre TKI approuvé ou à participer à un essai clinique.

Tableau 3. Jalons de la réponse au traitement de la LMC et recommandations en matière de suivi

| Temps écoulé depuis le diagnostic | Réponse optimale | Recommandations en matière de suivi | |
|-----------------------------------|---|---|---|
| | | Jalon atteint | Jalon non atteint |
| 3 mois | <i>BCR-ABL</i> ≤ 10 % par PCR quantitative | <ul style="list-style-type: none"> Continuer le traitement à la même dose Surveiller par PCR quantitative tous les 3 mois | <ul style="list-style-type: none"> Évaluer l'observance du traitement par le patient Effectuer une analyse de la mutation du gène <i>BCR-ABL</i> <p>PUIS</p> <p>Augmenter la dose de TKI (si possible)</p> <p>OU</p> <p>Changer de TKI</p> <p>OU</p> <p>Participer à un essai clinique</p> <p>OU</p> <p>Évaluer la possibilité d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)</p> |
| | Réponse cytogénétique partielle (RCyP) | | |
| | Réponse hématologique complète (RHC) | | |
| 6 mois | <i>BCR-ABL</i> ≤ 10 % par PCR quantitative | <ul style="list-style-type: none"> Continuer le traitement à la même dose Surveiller par PCR quantitative à tous les 3 mois | <ul style="list-style-type: none"> Évaluer l'observance du traitement par le patient Effectuer une analyse de la mutation du gène <i>BCR-ABL</i> <p>PUIS</p> <p>Augmenter la dose de TKI (si possible)</p> <p>OU</p> <p>Changer de TKI</p> <p>OU</p> <p>Participer à un essai clinique</p> <p>OU</p> <p>Évaluer la possibilité d'une GCSH</p> |
| | Réponse cytogénétique partielle (RCyP) ou mieux | | |
| | Réponse hématologique complète (RHC) continue | | |

Tableau 3 (suite). Jalons de la réponse au traitement de la LMC et recommandations en matière de suivi

| Temps écoulé depuis le diagnostic | Réponse optimale | Recommandations en matière de suivi | |
|-----------------------------------|---------------------------------------|---|---|
| | | Jalon atteint | Jalon non atteint |
| 12 mois | Réponse cytogénétique complète (RCyC) | <ul style="list-style-type: none"> Continuer le traitement à la même dose Une fois une RCyC obtenue, surveiller par PCR quantitative tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 3 à 6 mois par la suite | <ul style="list-style-type: none"> Évaluer l'observance du traitement par le patient Effectuer une analyse de la mutation du gène <i>BCR-ABL</i> <p>PUIS Augmenter la dose de TKI (si possible)</p> <p>OU Passer à un autre TKI ou à l'omacétaxine</p> <p>OU Participer à un essai clinique</p> <p>OU Évaluer la possibilité d'une GCSH</p> |
| | | <ul style="list-style-type: none"> Continuer le traitement à la même dose Continuer la surveillance par PCR quantitative tous les 3 à 6 mois ou selon les recommandations du médecin | <ul style="list-style-type: none"> Évaluer l'observance du traitement par le patient Effectuer une analyse de la mutation du gène <i>BCR-ABL</i> <p>PUIS Changer de TKI et répéter l'analyse de la moelle osseuse au bout de 3 mois</p> <p>ET Évaluer la possibilité d'une GCSH</p> <p>OU Participer à un essai clinique</p> |
| 18 mois | Réponse moléculaire majeure (RMM) | | |

Tableau 3 (suite). Jalons de la réponse au traitement de la LMC et recommandations en matière de suivi

| Temps écoulé depuis le diagnostic | Réponse optimale | Recommandations en matière de suivi | |
|-----------------------------------|---|--|--|
| | | Jalon atteint | Jalon non atteint |
| 18 mois et plus | Stabilité ou amélioration de la réponse moléculaire majeure (RMM) | Continuer le traitement et les soins de suivi selon les recommandations du médecin | <ul style="list-style-type: none"> Évaluer l'observance du traitement par le patient Effectuer une analyse de la mutation du gène <i>BCR-ABL</i> <p>PUIS Changer de TKI et répéter l'analyse de la moelle osseuse et la PCR quantitative selon les recommandations</p> <p>ET Évaluer la possibilité d'une GCSH</p> <p>OU Participer à un essai clinique</p> |

Les jalons optimaux pour les 18 premiers mois de traitement de la LMC et les recommandations de suivi générales sont récapitulés dans ce tableau. L'incapacité d'atteindre un jalon à un moment donné après le début du traitement peut signifier qu'il faut changer le traitement. Les recommandations de suivi sont basées sur la réponse de chaque patient au traitement. Parlez à votre médecin des jalons de votre traitement et demandez-lui si vous avez atteint une réponse appropriée.

Source : *The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology^{MC} for Chronic Myelogenous Leukemia, 2016.*

Chaque patient répond différemment aux médicaments utilisés pour traiter la LMC. Ces recommandations générales concernant le traitement de cette maladie sont disponibles en ligne par l'intermédiaire du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et du European LeukemiaNet (ELN). La réponse d'une personne aux médicaments prescrits en cas de LMC est mesurée par rapport à ses propres résultats au début du traitement, que l'on appelle « résultats de référence ». Par conséquent, si cette personne présente un nombre élevé de globules blancs au début du traitement, il se peut qu'il faille plus de trois mois pour obtenir une « réponse hématologique complète et une certaine amélioration cytogénétique ». Une réponse moléculaire complète est optimale, mais elle n'arrive que chez certains patients. Même sans réponse moléculaire complète, la LMC peut être bien contrôlée par le traitement médicamenteux.

Enfants et jeunes adultes atteints de LMC

Un petit pourcentage des patients souffrant de LMC sont des enfants et de jeunes adultes. La LMC représente environ 3 % des leucémies infantiles nouvellement diagnostiquées. Cette maladie affectant rarement les enfants, l'utilisation du traitement par TKI chez eux n'a fait l'objet que de peu d'études pédiatriques. Par conséquent, le traitement des enfants atteints de LMC n'est pas normalisé. Il suit souvent les directives élaborées pour les adultes, bien que l'apparition et l'évolution de la LMC chez les enfants soient différentes. Les enfants souffrant de LMC doivent être suivis par des médecins spécialisés dans le traitement des enfants atteints de cancers du sang.

Malgré le peu d'études axées sur le traitement des enfants atteints de LMC, il est prouvé que l'imatinib peut ralentir la croissance, en particulier chez les enfants qui n'ont pas encore atteint la puberté. D'autres effets secondaires rares de l'imatinib observés chez les adultes, comme la cardiotoxicité et le dysfonctionnement de la glande thyroïde, semblent se manifester très rarement chez les enfants. Comme les enfants atteints de LMC peuvent recevoir un traitement par TKI bien plus long que celui des adultes, et ce, pendant des périodes de croissance active, les soins de suivi sont d'une grande importance. En plus de surveiller la réponse au traitement de leurs patients, les médecins doivent également faire un suivi des aspects suivants :

- Taille et poids – Les médecins doivent envisager une scintigraphie osseuse et une ostéodensitométrie si les enfants présentent des signes de croissance anormale.
- Puberté – Les médecins doivent adresser les patients à un endocrinologue en cas de retard de puberté.
- Fonction thyroïdienne.
- Fonction cardiaque – Les patients doivent passer un échocardiogramme annuel.

Une mauvaise observance du traitement, en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes, constitue une préoccupation supplémentaire. En ce qui concerne les TKI par voie orale, il est important de suivre les directives du médecin et de continuer à les prendre aussi longtemps qu'indiqué. La non-observance du traitement par TKI peut réduire l'efficacité du traitement, voire entraîner son échec.

Prenant en compte les inquiétudes potentielles liées à la prise de TKI à vie, les chercheurs étudient les conséquences de l'arrêt des TKI après une période de réponse moléculaire profonde. À l'heure actuelle, il existe peu d'information sur les répercussions à long terme de l'arrêt de l'imatinib chez les patients atteints de LMC. La prise de doses intermittentes de TKI est une autre possibilité pour réduire les effets secondaires à long terme chez les enfants atteints de LMC, mais davantage d'études sont nécessaires pour évaluer cette approche. La greffe allogénique de cellules souches constitue une autre option de traitement. Étant donné l'absence

d'essais cliniques aléatoires permettant de comparer la greffe de cellules souches au traitement par imatinib chez les enfants, absence due au petit nombre d'enfants touchés par la LMC, le choix de traitement se fait au cas par cas. La possibilité d'une greffe de cellules souches doit être évaluée en comparant les complications de cette approche à celles associées à une prise à vie de TKI.

Demandez au médecin de votre enfant quel est le meilleur traitement et parlez-lui de toute préoccupation concernant les risques qui y sont associés. Il est important que votre enfant soit suivi par un médecin spécialisé dans la leucémie infantile. Pour en savoir plus, consultez la publication gratuite de la SLLC intitulée *Faire face à la leucémie et au lymphome infantile*.

Fertilité, grossesse et TKI

Les patients en âge d'avoir des enfants (ou les parents d'enfants atteints d'un cancer) doivent demander à leur équipe soignante de leur expliquer comment le traitement peut affecter leur capacité d'avoir des enfants. Les patients souffrant de LMC doivent aborder le sujet de la préservation de la fertilité avec leur médecin avant de commencer un traitement par TKI.

Un nombre croissant de patients atteints de LMC en âge de devenir parents sont en rémission stable; ils envisagent d'avoir un enfant tout en continuant leur traitement par TKI. Chez certains hommes sous TKI, les chercheurs ont observé un faible nombre de spermatozoïdes ainsi qu'une faible motilité de ces spermatozoïdes. Les hommes souffrant de LMC doivent donc songer à faire évaluer leur fertilité avant d'essayer de concevoir un enfant. En outre, avant de commencer le traitement, les hommes peuvent envisager d'avoir recours à la cryoconservation (entreposage de sperme). Selon le TKI, leur médecin peut recommander l'arrêt du traitement pendant les trois à quatre semaines précédant une conception planifiée. Les enfants nés d'hommes prenant de l'imatinib au moment de la conception ne courent pas le risque de transmettre des anomalies liées au chromosome Ph à leurs enfants.

Pour les patientes souhaitant avoir des enfants, les problèmes sont plus complexes et les données, limitées. L'imatinib, le dasatinib et le nilotinib sont connus pour leur toxicité embryonnaire et fœtale dans les études sur les animaux. Dans certains cas, les femmes sous traitement par TKI au moment de la conception font une fausse-couche ou donnent naissance à des bébés présentant des anomalies congénitales. Les patientes doivent consulter leur hémato-oncologue ainsi qu'un obstétricien spécialisé dans les grossesses à haut risque afin de discuter des risques potentiels liés à l'interruption des TKI pendant la grossesse et de ceux pour le fœtus en cas de poursuite du traitement.

L'une des options consiste à arrêter le traitement par TKI pendant la grossesse. Les médecins peuvent conseiller de planifier la grossesse lorsque la réponse

au traitement est très profonde et qu'elle correspond au moins à une réponse moléculaire majeure. Dans ce cas, la patiente arrête le traitement avant la conception et pendant la grossesse. Elle reprend ensuite le traitement par TKI immédiatement après l'accouchement. Pendant la grossesse, elle doit être étroitement surveillée à l'aide d'analyses sanguines afin de détecter tout signe d'évolution de la maladie. Si la patiente opte pour cette solution, elle doit obligatoirement faire l'objet d'une surveillance étroite par un hémato-oncologue et un obstétricien spécialisé dans les grossesses à haut risque. À l'heure actuelle, aucune donnée n'indique que l'imatinib ou les autres TKI ne présentent pas de risque pour la grossesse. Des services de consultation sont actuellement recommandés afin que les parents potentiels comprennent :

- le risque de rechute chez les mères qui arrêtent le traitement pendant la grossesse;
- le risque d'anomalies congénitales chez les bébés exposés aux TKI pendant la grossesse;
- la nécessité pour les femmes sous TKI de s'abstenir d'allaiter leur bébé;
- les options de traitement, pendant et après la grossesse.

Recherche et essais cliniques

Les patients atteints de LMC sont encouragés à explorer les essais cliniques. Ces essais cliniques évaluent de nouveaux médicaments et traitements avant qu'ils ne soient approuvés comme traitements standard.

Chaque nouveau médicament ou plan de traitement doit d'abord faire l'objet d'une série d'études appelées « essais cliniques » avant d'être intégré au schéma de traitement usuel. Les essais cliniques sont conçus avec soin et examinés par des experts cliniciens et des chercheurs pour assurer une sécurité et une précision scientifique optimales. La participation à un essai clinique rigoureux peut offrir le meilleur traitement possible pour un patient. La participation de patients aux essais cliniques passés est à la base des traitements d'aujourd'hui.

Les essais cliniques sont conçus de façon très sécuritaire et précise. Il en existe pour les patients ayant nouvellement reçu un diagnostic de LMC, pour ceux à un stade avancé et pour ceux qui sont intolérants ou résistants à leurs médicaments actuels. Parfois, les essais cliniques sont la meilleure option qui s'offre à un patient. Ils sont très prometteurs pour augmenter les taux de rémission et vaincre la LMC.

Les spécialistes de l'information de la SLLC peuvent vous conseiller sur la façon de collaborer avec votre médecin afin de déterminer si un essai clinique en particulier conviendrait comme option de traitement. Ces spécialistes font des recherches d'essais cliniques pour les patients, les membres de leur famille et les professionnels

de la santé. Au besoin, des infirmières qualifiées peuvent vous orienter dans votre recherche d'essais cliniques.

Stratégies de recherche. Les objectifs actuels de la recherche sur la LMC sont les suivants :

- Développer des traitements curatifs
- Mettre au point des traitements capables de fonctionner là où d'autres ont échoué
- Réduire les effets secondaires du traitement

Les stratégies suivantes sont à l'étude dans le cadre d'essais cliniques pour le traitement des patients atteints de LMC.

Amélioration des traitements actuels. Malgré les excellents résultats des TKI sur les LMC en phase chronique, de nombreux essais tentent d'optimiser ce traitement encore davantage. La recherche est axée sur les éléments suivants :

- Déterminer quel TKI prescrire aux patients en phase chronique comme traitement initial
- Déterminer quel est le meilleur moment pour faire passer les patients à un traitement de deuxième intention
- Évaluer si l'ajout d'autres agents aux TKI permet d'obtenir des réponses plus profondes
- Éviter ou prévoir les effets secondaires à long terme des TKI
- Déterminer quels patients peuvent se permettre d'interrompre le traitement par TKI

Nouveaux traitements médicamenteux. Les TKI traitent la LMC en ciblant la protéine *BCR-ABL*, qui régule la croissance des cellules leucémiques. Cependant, il n'est pas rare que la LMC ne réponde pas, réponde partiellement ou devienne résistante à ces médicaments. ABL001 est un médicament expérimental conçu pour inhiber la protéine *BCR-ABL*. Les TKI actuels ciblent déjà cette protéine, mais ABL001 vise un autre site de celle-ci. Les chercheurs étudient également le médicament rebastinib. Il s'agit d'un nouveau TKI qui est également conçu pour vaincre la résistance à l'imatinib en se liant à un site différent de la protéine *BCR-ABL*. Le rebastinib peut agir contre les mutations résistantes, y compris la *T315I*.

Stratégies d'éradication de la maladie. Même après que la LMC semble avoir été éradiquée, un très petit nombre de cellules souches leucémiques peuvent rester dans le sang et la moelle du patient. On parle alors de « maladie résiduelle minime (MRM) ». Ces cellules souches paraissent résistantes aux TKI. Des stratégies visant à cibler les voies de signalisation des cellules souches qui sont impliquées dans la survie des cellules ont donc été élaborées. Les chercheurs tentent de mieux comprendre les mécanismes à l'origine de la survie des cellules souches leucémiques

LMC. L'un des domaines de recherche porte sur les inhibiteurs d'une protéine appelée « Smoothened » (SMO). Ces inhibiteurs sont censés cibler la protéine SMO se trouvant sur les cellules souches LMC, mais épargner les cellules souches du sang normales. Un certain nombre de voies supplémentaires sont à l'étude, et des efforts continus sont déployés pour évaluer leur importance chez les patients atteints de LMC.

Études portant sur l'arrêt des TKI. Le traitement de la LMC par TKI a progressé à un point tel que de nombreux patients atteignent des niveaux sanguins très bas ou indétectables du gène *BCR-ABL*. Les chercheurs tentent d'évaluer si certains patients ayant obtenu des réponses moléculaires profondes et durables peuvent arrêter le traitement par TKI sans risque et connaître une rémission sans traitement.

Dans le cadre d'un essai clinique, environ 40 % des patients souffrant de LMC qui avaient atteint une réponse moléculaire complète depuis au moins deux ans ont pu interrompre leur traitement par TKI sans connaître de rechute. De plus, les personnes ayant rechuté ont été en mesure d'obtenir de nouveau une rémission en reprenant leurs TKI. Des recherches supplémentaires sont encore nécessaires en vue d'établir les critères permettant d'arrêter sans risque un traitement par TKI. Pour le moment, l'interruption de ces médicaments ne doit se faire que dans le cadre d'un essai clinique.

Vaccinothérapie. Diverses formes de vaccinothérapie sont actuellement à l'étude pour voir s'il est possible de réduire ou d'éliminer les cellules leucémiques résiduelles chez les patients atteints de LMC. Les TKI détruisent la plupart des cellules leucémiques présentes dans l'organisme, mais certaines d'entre elles subsistent chez la majorité des patients. Ces cellules peuvent provoquer une rechute, en particulier en cas d'interruption du traitement par TKI. Les chercheurs tentent de trouver des moyens d'aider le système immunitaire à faire la différence entre les cellules normales et les cellules LMC afin qu'il puisse s'attaquer aux cellules cancéreuses qui résistent au traitement par TKI.

Greffe de cellules souches d'intensité réduite. Une forme dérivée de greffe allogénique de cellules souches, qualifiée « d'intensité réduite » ou de « non myéloablative », peut constituer une option pour les patients atteints de LMC qui ne répondent pas aux autres traitements. La préparation d'une greffe d'intensité réduite consiste à administrer des doses plus faibles de médicaments chimiothérapeutiques ou de rayonnements que lors d'une allogreffe. On utilise des médicaments immunosuppresseurs pour empêcher le rejet des cellules souches du donneur. La prise de greffe des cellules immunitaires du donneur peut permettre à ces cellules d'attaquer les cellules LMC du patient (un résultat que l'on appelle

« effet du greffon contre la tumeur »). La greffe d'intensité réduite repose sur la théorie que l'organisme est davantage en mesure de supporter la greffe s'il subit un traitement préalable moins toxique. Cependant, ce type de transplantation permet tout de même une prise de greffe complète des cellules du donneur et produit l'effet désiré du greffon contre la leucémie.

D'autres médicaments visant à renforcer l'effet du greffon contre la leucémie, qui survient lors d'une greffe de cellules souches, et à réduire les risques de la maladie du greffon contre l'hôte sont à l'étude dans le cadre d'essais cliniques.

En outre, des recherches sont en cours en vue d'évaluer l'utilisation de sang de cordon ombilical comme source de cellules souches pour la greffe chez les enfants et les adultes. Le sang de cordon constitue une autre source potentielle de cellules souches compatibles et non apparentées pour les patients qui ne disposent pas d'un donneur compatible et apparenté. Les résultats des greffes de cellules souches de sang de cordon ombilical sont prometteurs, et il semble que les risques de maladie aiguë du greffon contre l'hôte soient moins élevés chez les jeunes patients. Pour obtenir de plus amples renseignements sur tous les types de greffes de cellules souches, consultez la publication gratuite de la SLLC intitulée *La greffe de cellules souches de sang et de moelle osseuse*.

Soins de suivi

Les soins de suivi pour la LMC varient d'un patient à l'autre. Voici quelques recommandations à l'intention des patients atteints de LMC :

- Les patients doivent consulter leur médecin régulièrement afin qu'il évalue leur état de santé, leur nombre de cellules sanguines et leur réponse moléculaire au traitement à l'aide de PCR quantitatives et, éventuellement, d'analyses de la moelle osseuse.
- On conseille aux patients de se faire vacciner, notamment contre la grippe et la pneumonie à pneumocoques. Il existe deux types de vaccins pneumococciques pour les adultes : un vaccin antipneumococcique polysaccharidique (PPSV23) et un vaccin antipneumococcique conjugué (PCV13). Il ne faut pas administrer de vaccins à base d'organismes vivants ou dont la charge virale est élevée, tels que le vaccin contre l'herpès zoster ou le zona. Votre médecin pourra vous renseigner davantage à ce sujet.
- Il faut toujours bien tenir un dossier et consigner par écrit les notes sur les traitements, en incluant les éléments suivants :
 - Le nom et les coordonnées des médecins
 - Les antécédents médicaux
 - Le diagnostic de LMC

- Les copies de tous les rapports de pathologie
- Tous les traitements reçus
- Le nom des médicaments
- Les renseignements sur la greffe
- Toute autre information importante

Sang et moelle osseuse normaux

Sang. Le sang est le liquide biologique qui circule dans les artères et les veines de l'organisme. Il transporte l'oxygène et les nutriments vers les poumons et les tissus. Il achemine également les déchets vers les reins et le foie, qui nettoient le sang.

Le sang est composé de plasma et de cellules.

Plasma. Le plasma est composé en grande partie d'eau, dans laquelle sont dissoutes de nombreuses substances chimiques qui jouent chacune un rôle particulier. En voici quelques exemples :

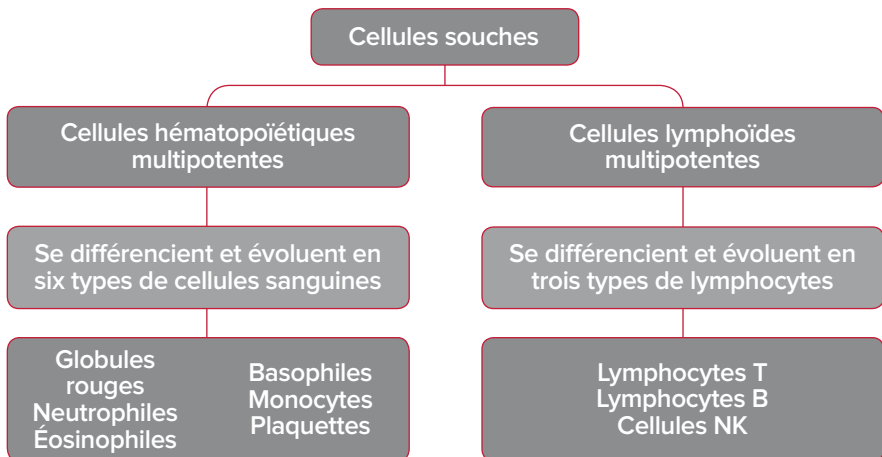
- Protéines
 - Albumine, principale protéine circulant dans le sang.
 - Protéines de coagulation sanguine, fabriquées par le foie.
 - Érythropoïétine, protéine produite par les reins qui stimule la production de globules rouges.
 - Immunoglobulines, protéines qui aident l'organisme à lutter contre les infections.
- Hormones (comme l'hormone thyroïdienne et le cortisol)
- Minéraux (comme le fer et le magnésium)
- Vitamines (comme l'acide folique et la vitamine B12)
- Électrolytes (comme le calcium, le potassium et le sodium)

Cellules sanguines. Les cellules sanguines sont en suspension dans le plasma. Il en existe trois sortes :

- Les globules rouges, qui transportent l'oxygène.
 - Ils représentent un peu moins de la moitié du volume sanguin total de l'organisme.
 - Ils contiennent de l'hémoglobine, une protéine qui capte l'oxygène dans les poumons pour le transporter vers les cellules de tout l'organisme. L'hémoglobine absorbe ensuite le dioxyde de carbone des cellules et le réachemine vers les poumons, où il est éliminé lors de l'expiration.

- Les plaquettes.
 - Ce sont de petites cellules (dix fois plus petites que les globules rouges).
 - Elles aident à arrêter le saignement causé par une blessure. Par exemple, quand une personne se coupe, les vaisseaux sanguins sont déchirés. Les plaquettes s'attachent à la surface déchirée, s'agglomèrent à l'endroit de la coupure et arrêtent le saignement avec l'aide de protéines de coagulation sanguine, comme la fibrine, et d'électrolytes, comme le calcium.
- Les globules blancs, qui combattent les infections. Il en existe plusieurs types, notamment les suivants :
 - Les neutrophiles et les monocytes. Il s'agit de « phagocytes » (cellules mangeuses) qui absorbent et tuent les bactéries et les champignons. Contrairement aux globules rouges et aux plaquettes, les monocytes sortent du sang et pénètrent dans les tissus pour attaquer les organismes étrangers et aider à combattre les infections.
 - Les éosinophiles et les basophiles. Ces globules blancs réagissent aux allergènes et aux parasites.
 - Les lymphocytes. Ce type de globules blancs se trouve principalement dans les nœuds lymphoïdes, la rate et les canaux lymphatiques. Les lymphocytes sont un élément essentiel du système immunitaire. Il en existe trois principaux types :
 - Les lymphocytes T (cellules T)
 - Les lymphocytes B (cellules B)
 - Les cellules tueuses naturelles (natural killer ou NK)

Figure 5. Formation des cellules sanguines et des lymphocytes



Les **cellules souches** se transforment en cellules sanguines (hématopoïèse) et en cellules lymphoïdes.

La moelle consiste en un tissu spongieux dans lequel se forment les cellules sanguines. Elle occupe la cavité centrale des os. Tous les os des nouveau-nés contiennent de la moelle active. Quand une personne atteint l'âge adulte, les os de ses mains, de ses pieds, de ses bras et de ses jambes ne contiennent plus de moelle fonctionnelle. On ne trouve alors la moelle active que dans la colonne vertébrale, les os des hanches et des épaules, les côtes, le sternum et le crâne. L'hématopoïèse est le processus de formation des cellules sanguines. Un petit groupe de cellules, les cellules souches, se transforment et donnent naissance à toutes les cellules sanguines de la moelle par le processus de différenciation (voir la figure 5).

Les personnes en bonne santé ont suffisamment de cellules souches pour produire de nouvelles cellules sanguines de façon continue. Le sang circule dans la moelle, où il recueille les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes matures et fonctionnels pour les distribuer dans l'ensemble de l'organisme.

Certaines cellules souches pénètrent dans le sang et y circulent. On les retrouve en si faible quantité qu'il est impossible de les dénombrer ou de les déceler par un hémogramme usuel. Leur présence dans le sang est importante, car on peut les prélever par une technique spéciale. Il existe aussi des méthodes permettant d'augmenter le nombre de cellules souches qui passent de la moelle vers le sang et, ainsi, d'en recueillir davantage. Si on prélève une quantité suffisante d'entre elles à un donneur compatible, il est alors possible de les greffer à un receveur.

La circulation des cellules souches, de la moelle au sang et vice-versa, se produit également chez le fœtus. Après la naissance, on peut prélever du sang du placenta et du cordon ombilical, le conserver et l'utiliser par la suite pour une greffe de cellules souches.

Glossaire

Analyse cytogénétique. Processus d'analyse du nombre et de la taille des chromosomes présents dans les cellules. Ce processus permet de détecter les altérations chromosomiques et, dans certains cas, d'identifier les gènes qui sont effectivement touchés. Ces informations aident les professionnels de la santé à diagnostiquer des types précis de cancers du sang, à déterminer les approches thérapeutiques et à surveiller la réponse du patient au traitement. Le cytogénéticien est la personne qui prépare et examine les chromosomes, et interprète les résultats.

Anatomopathologiste. Médecin qui détecte et identifie les maladies en examinant les tissus et les fluides corporels au microscope.

Anémie. Trouble qui se caractérise par un nombre de globules rouges inférieur à la normale. Ce faible taux d'hémoglobine réduit la capacité du sang à transporter l'oxygène. Une anémie grave peut causer un teint pâle, de la fatigue et un essoufflement. Voir Hématocrite.

Aphérèse. Opération consistant à prélever à l'aide d'un appareil certains éléments sanguins du donneur, puis à lui réinjecter les éléments non requis. Cette technique permet de séparer et de prélever en grande quantité certains éléments sanguins, dont les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes.

Basophile. Type de globule blanc doté de granulations (petites particules) contenant des enzymes qui sont libérées lors de réactions allergiques.

Biopsie de moelle osseuse. Test visant à examiner les cellules de la moelle osseuse pour déceler les anomalies cellulaires. Cet examen diffère de la ponction de moelle osseuse en ce sens qu'un petit fragment d'os rempli de moelle est prélevé, habituellement de l'os de la hanche (bassin). Après avoir administré au patient un anesthésique pour engourdir la région, on utilise une aiguille creuse à biopsie pour retirer un fragment d'os contenant de la moelle. La ponction et la biopsie peuvent être réalisées au cabinet du médecin ou à l'hôpital. Ces deux tests sont presque toujours réalisés ensemble.

Blaste. Cellule sanguine jeune (ou immature).

Cellule souche. Cellule primitive de la moelle osseuse qui évolue en globule rouge, en globule blanc ou en plaquette lorsqu'elle parvient à maturité. Les cellules souches se trouvent principalement dans la moelle osseuse, mais certaines quittent la moelle pour circuler dans le sang. Elles peuvent être prélevées et conservées par congélation afin d'être utilisées par la suite dans le cadre d'un traitement par cellules souches. Voir Hématopoïèse.

Cellules souches de sang de cordon. Cellules souches prélevées du placenta et du cordon ombilical après la naissance d'un enfant. Ces cellules souches peuvent reconstituer la moelle osseuse et produire des cellules sanguines chez les patients subissant une greffe de cellules souches.

Chimiothérapie. Traitement qui arrête la croissance des cellules cancéreuses, soit en les tuant, soit en les empêchant de se diviser.

Chromosome. Structure filiforme qui se trouve dans les cellules et qui porte les gènes dans un ordre linéaire. Chez l'homme, les cellules contiennent 23 paires de chromosomes.

Chromosome Philadelphie (chromosome Ph). Anomalie du chromosome 22 présente dans les cellules de la moelle osseuse et du sang de la plupart des patients atteints de leucémie myéloïde chronique et de certains patients souffrant de leucémie lymphoblastique aiguë. Il se forme lorsque des fragments se détachent des chromosomes 9 et 22 et échangent de place. Il en résulte un chromosome 22 plus court que la normale. L'échange d'ADN entre les chromosomes 9 et 22 entraîne la création d'un nouveau gène (un oncogène), appelé « *BCR-ABL* », sur le chromosome 22.

Différenciation. Processus par lequel les cellules souches se développent pour devenir des cellules matures qui rempliront de nouvelles fonctions. Les cellules

souches deviennent des globules rouges, des plaquettes ou des globules blancs. Voir Hématopoïèse.

Effet du greffon contre la tumeur (effet du greffon contre la leucémie).

Effet obtenu lorsque les cellules souches du sang transplantées (greffon) perçoivent les cellules leucémiques présentes dans l'organisme du patient ayant reçu la greffe comme étrangères et les attaquent.

Éosinophile. Type de globule blanc qui favorise l'inflammation en cas de réaction allergique et aide à lutter contre certaines infections parasitaires.

Gène ABL. Gène du chromosome 9 qui se détache et migre vers le chromosome 22. Le gène *ABL* se lie au gène *BCR* situé sur le chromosome 22, ce qui donne naissance au gène de fusion *BCR-ABL*. On trouve ce gène de fusion chez la plupart des patients atteints de LMC ainsi que chez certaines personnes souffrant de leucémie lymphoblastique aiguë. Le sigle *ABL* vient du nom du scientifique qui a découvert ce gène en étudiant les virus causant le cancer chez les souris, Harvey Abelson.

Globule blanc. Type de cellule sanguine qui participe au système immunitaire. On distingue cinq sortes de cellules sanguines qui combattent les infections : les neutrophiles, les éosinophiles, les basophiles, les monocytes et les lymphocytes. Les globules blancs sont aussi appelés « leucocytes ».

Globule rouge. Type de cellule sanguine (érythrocyte) contenant de l'hémoglobine, qui transporte l'oxygène vers les tissus de l'organisme. Chez les personnes en santé, les globules rouges constituent environ 40 à 45 % du volume sanguin.

Granulocyte. Type de globule blanc dont le corps cellulaire contient un grand nombre de particules (granulations). Les neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles sont des types de granulocytes.

Grefe allogénique de cellules souches. Traitement qui permet de rétablir les cellules endommagées ou malades de la moelle osseuse d'un patient à partir des cellules souches d'un donneur sain. Voir la publication gratuite de la SLLC intitulée *La greffe de cellules souches de sang et de moelle osseuse*.

Grefe allogénique de cellules souches non myéloablativ. Voir Grefe de cellules souches d'intensité réduite.

Grefe de cellules souches. Voir Grefe allogénique de cellules souches.

Grefe de cellules souches d'intensité réduite. Type de greffe allogénique. Dans la greffe de cellules souches d'intensité réduite (également appelée « greffe de cellules souches non myéloablativ »), les patients reçoivent des doses réduites de chimiothérapie ou de radiothérapie en préparation d'une greffe d'intensité réduite. La chimiothérapie et la radiothérapie ne tuent pas toutes les cellules leucémiques, mais les nouvelles cellules immunitaires que le patient reçoit lors de la greffe peuvent attaquer les cellules cancéreuses restantes. Ce type de transplantation peut

être plus sûr qu'une greffe allogénique standard, en particulier pour les patients âgés. Voir la publication gratuite de la SLLC intitulée *La greffe de cellules souches de sang et de moelle osseuse*.

Greffe de moelle osseuse. Voir Greffe allogénique de cellules souches.

Hémaphérèse. Voir Aphérèse.

Hématocrite. Pourcentage du sang total composé de globules rouges. Il se situe normalement entre 40 et 54 % pour les hommes, et entre 35 et 47 % pour les femmes. L'anémie est causée par un taux d'hématocrite inférieur à la normale.

Hématologique. Du sang ou relatif au sang.

Hématologue. Médecin spécialisé dans les maladies du sang.

Hématopathologiste. Médecin spécialisé capable d'identifier les maladies du sang en procédant à l'examen du sang, de la moelle osseuse, de la lymphe et d'autres tissus au microscope.

Hématopoïèse. Formation et croissance des cellules sanguines dans la moelle osseuse. Voir la section *Sang et moelle osseuse normaux* à la page 44.

Hybridation in situ en fluorescence (FISH). Technique permettant d'étudier les chromosomes anormaux dans les cellules et les tissus. Des fragments d'ADN contenant des molécules fluorescentes sont ajoutés aux cellules ou aux tissus sur une lame. Lorsque les fragments d'ADN se lient à des gènes ou à des chromosomes particuliers, ils émettent une lumière visible au microscope.

Hyperleucocytose. Nombre très élevé de globules blancs que l'on trouve souvent chez les personnes à qui on diagnostique une leucémie, en particulier chez celles atteintes de leucémie myéloïde chronique.

Immunothérapie. Traitement qui tire profit du système immunitaire de l'organisme pour traiter le cancer et d'autres maladies.

Inhibiteur de la tyrosine kinase *BCR-ABL*. Voir Inhibiteur de la tyrosine kinase.

Inhibiteur de la tyrosine kinase (TKI). Type de médicament qui bloque l'action des enzymes nommées « tyrosine kinase », produites par le gène *BCR-ABL*, de sorte qu'elles ne peuvent pas demander aux cellules leucémiques de se développer. Cette approche particulière de la cancérothérapie est appelée « thérapie moléculaire ciblée », puisque le médicament est conçu pour bloquer l'effet d'une protéine précise qui est la cause fondamentale de la transformation leucémique.

Injection de lymphocytes du donneur. Traitement souvent utilisé après une greffe allogénique de moelle osseuse. Il consiste à injecter des lymphocytes (type de globules blancs) du donneur afin de mieux attaquer les cellules cancéreuses résiduelles.

Intolérance aux médicaments. Incapacité de tolérer les effets secondaires d'un médicament.

Leucocyte. Type de cellule sanguine qui fait partie du système immunitaire de l'organisme. Il défend l'organisme contre les infections et autres maladies. Les leucocytes comprennent les granulocytes (neutrophiles, éosinophiles et basophiles), les monocytes et les lymphocytes (cellules T et cellules B). Ils sont aussi appelés « globules blancs ». Voir Globule blanc.

Lymphocyte. Type de globule blanc qui joue un rôle essentiel dans le système immunitaire. Il existe trois principaux types de lymphocytes :

- Les lymphocytes B, qui produisent des anticorps pour combattre les infections;
- Les lymphocytes T, qui aident l'organisme à se protéger contre les infections et à combattre le cancer;
- Les cellules tueuses naturelles (natural killer ou NK), qui attaquent les cellules infectées par un virus ou les cellules cancéreuses.

Maladie du greffon contre l'hôte (MGCH). Maladie qui survient lorsque les cellules souches du donneur (greffon) ayant été transplantées perçoivent les cellules du receveur (hôte) comme étrangères et attaquent les cellules normales et saines du receveur.

Maladie résiduelle minime (MRM). Petit nombre de cellules cancéreuses qui peuvent survivre au traitement et ne sont pas détectables dans le sang ou la moelle osseuse à l'aide des tests habituels, tels que l'examen au microscope. Cependant, ces cellules peuvent être mises en évidence grâce à des analyses moléculaires plus sensibles, comme la réaction de polymérisation en chaîne quantitative (PCR quantitative).

MGCH. Voir Maladie du greffon contre l'hôte.

Moelle osseuse. Tissu spongieux qui occupe la cavité centrale creuse des os et constitue le site de formation des cellules sanguines. À la puberté, c'est dans les vertèbres, les côtes, le sternum, les hanches, les épaules et le crâne que la moelle osseuse est la plus active dans la formation de cellules sanguines. Lorsque les cellules de la moelle osseuse se transforment en cellules sanguines, elles pénètrent dans le sang, qui circule dans la moelle osseuse, et sont transportées dans tout l'organisme.

Monocyte et macrophage. Un monocyte est un type de globule blanc fabriqué dans la moelle osseuse; il circule dans le sang pour atteindre les tissus de l'organisme, où il devient un macrophage. Il représente environ 5 à 10 % des cellules du sang humain normal. Les macrophages sont des monocytes en action. Ils peuvent lutter contre les infections dans les tissus, ingérer des cellules mortes (dans ce cas, on les appelle « phagocytes ») et aider les lymphocytes à accomplir leurs fonctions immunitaires.

Mutation. Altération de l'ADN d'une cellule. Une mutation peut être causée par une erreur lors de la division cellulaire ou par un contact avec des substances endommageant l'ADN présentes dans l'environnement.

Myélocyte. Cellule de la moelle osseuse précurseur des granulocytes matures trouvés dans le sang. Les myélocytes ne sont pas présents dans le sang des personnes en bonne santé.

Neutrophile. Type de globule blanc et principal phagocyte (cellule mangeuse de microbes) trouvé dans le sang. Il s'agit du principal type de cellules qui combat les infections. Le nombre de neutrophiles est souvent faible chez les personnes atteintes de certains cancers du sang ou ayant reçu un traitement anticancéreux (comme la chimiothérapie). Un faible taux de neutrophiles rend plus vulnérable aux infections.

Nœud lymphoïde. Structure de la taille d'un haricot qui fait partie du système immunitaire de l'organisme. Des centaines de nœuds lymphoïdes contenant des lymphocytes, les globules blancs qui contribuent à lutter contre les infections et les maladies, sont présents dans l'ensemble de l'organisme.

Oncogène. Gène altéré (muté) qui contribue au développement du cancer. Plusieurs sous-types de leucémies myéloïdes aiguës, de leucémies lymphoblastiques aiguës et de lymphomes, et presque tous les cas de leucémies myéloïdes chroniques sont associés à un oncogène. Voir Mutation.

Oncologue. Médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement des cancers.

Phagocyte. Type de globule blanc qui protège l'organisme des infections en mangeant et en tuant les micro-organismes comme les bactéries et les champignons. Les deux principaux types de phagocytes sont les neutrophiles et les monocytes. Lorsqu'une infection se développe, les phagocytes migrent du sang aux tissus infectés. La chimiothérapie et la radiothérapie peuvent réduire le nombre de ces cellules, ce qui rend les patients plus vulnérables aux infections.

Plaquette. Petite cellule sanguine incolore qui participe à la coagulation. Les plaquettes se rendent jusqu'aux plaies et s'y accumulent. Grâce à leur surface « agglutinante », elles forment un caillot à l'endroit de la blessure afin d'arrêter le saignement. Les plaquettes représentent environ un dixième des globules rouges. Elles sont aussi appelées « thrombocytes ».

Ponction de moelle osseuse. Analyse qui permet d'examiner les cellules de la moelle osseuse et de détecter celles qui sont anormales. Un échantillon de moelle osseuse liquide est généralement prélevé sur l'os de la hanche à l'aide d'une aiguille spéciale. Cet acte est normalement effectué en même temps que la biopsie de moelle osseuse.

Pronostic. Évolution probable ou cours attendu d'une maladie. Probabilité de guérison ou de rechute.

Rate. Organe servant à filtrer le sang qui est situé dans la partie supérieure gauche de l'abdomen, juste sous le côté gauche du diaphragme.

Réaction de polymérisation en chaîne quantitative (PCR quantitative).

Technique permettant de copier en grand nombre une faible quantité d'ADN afin d'analyser ce type précis d'ADN. Elle sert à déceler une concentration infime de cellules sanguines cancéreuses résiduelles qu'il n'est pas possible d'observer au microscope. La PCR quantitative permet de détecter la présence d'une cellule sanguine cancéreuse parmi 500 000 à 1 000 000 cellules sanguines saines.

Rechute. Retour de la maladie après une période d'amélioration.

Réfractaire. Se dit d'une maladie qui ne répond pas au traitement initial. Une maladie réfractaire peut désigner une affection qui s'aggrave ou ne s'améliore pas (maladie stable).

Rémission. Disparition des signes d'une maladie, habituellement à la suite d'un traitement. Les adjectifs « complète » et « partielle » sont parfois utilisés pour qualifier le terme « rémission ». Une rémission complète signifie que tous les signes de la maladie ont disparu. Une rémission partielle signifie que l'état du patient s'est nettement amélioré à la suite du traitement, mais que des signes résiduels de la maladie sont toujours présents.

Réponse au traitement. Amélioration liée au traitement.

Résistance au traitement. Capacité des cellules cancéreuses de continuer à croître malgré l'administration de médicaments puissants ou de traitements intensifs. Les cellules cancéreuses peuvent être résistantes au médicament au début du traitement ou peuvent le devenir au fil du temps.

Résistance aux médicaments. Inefficacité du médicament visant à combattre la maladie.

Sang périphérique. Sang qui circule dans l'ensemble de l'organisme dans les artères, les capillaires et les veines.

Score de Hasford. Index permettant d'estimer les chances de survie des patients atteints de LMC. Il classe les patients selon un niveau de risque faible, modéré ou élevé. Les scores sont basés sur les marqueurs diagnostiques suivants :

- La taille de la rate
- Le nombre de plaquettes sanguines
- L'âge du patient
- Le pourcentage de blastes circulant dans le sang périphérique
- Le nombre d'éosinophiles et de basophiles circulant dans le sang périphérique

Score de Sokal. Index utilisé pour estimer les chances de survie des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. En fonction de la taille de la rate, du nombre de plaquettes, de l'âge et du pourcentage de blastes dans le sang périphérique, on évalue si le risque pour les patients est faible, modéré ou élevé.

Score EUTOS (European Treatment Outcome Study). Index permettant d'estimer les chances de survie des patients atteints de LMC. Les malades sont classés dans une catégorie « à risque élevé » ou « à faible risque » en fonction du pourcentage de basophiles dans le sang périphérique et de la taille de la rate.

Soins palliatifs. Soins médicaux spécialisés visant à soulager les symptômes et la souffrance causés par le cancer et d'autres maladies graves.

Thrombocyte. Plaquette.

Translocation. Anomalie génétique qui survient lorsqu'un fragment de chromosome se détache (clivage) et s'attache à un autre chromosome. Parfois, deux chromosomes différents s'échangent du matériel génétique. Lorsqu'une translocation survient, le gène où le clivage s'est produit est modifié. Voir Mutation.

Tyrosine kinase. Type d'enzyme qui joue un rôle clé dans la fonction cellulaire, notamment dans la croissance et la division cellulaire. Elle est normalement présente dans les cellules, et sa production est régulée par le gène *ABL*, situé sur le chromosome 9. Dans la LMC, la modification de l'ADN donne lieu à la formation d'un gène de fusion mutant, le gène *BCR-ABL*, qui produit une tyrosine kinase anormale, dite elle aussi mutante. Cette enzyme anormale envoie des signaux aux cellules souches du sang en vue de leur faire produire trop de granulocytes (globules blancs). Ces granulocytes particuliers portent le gène *BCR-ABL* : on les nomme « cellules leucémiques ».

Références

Abruzzese E, Trawinska MM, Perrotti AP, et collab. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2014;6(1):e2014028.

Alemán JO, Farooki A, Girotra M. Effects of tyrosine kinase inhibitors on bone metabolism: untargeted consequences of targeted therapies. *Endocrine-Related Cancer*. 2014;21(3):R247-259.

Andolina JR, Neudorf SM, Corey SJ. How I treat childhood CML. *Blood*. 2012;119(8):1821-1830.

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et collab. The 2016 revision to the world health organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405.

Burchert A, Saussele S, Eigendorff E, et collab. Interferon alpha 2 maintenance therapy may enable high rates of treatment discontinuation in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2015;29(6):1331-1335.

Carella A, Branford S, Deininger M, et collab. What challenges remain in chronic myeloid leukemia research? *Haematologica*. 2013;98(8):1168-1172.

Cortes J, Kantarjian H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. *Blood*. 2012;120(7):1390-1397.

Cortes J. Managing chronic myeloid leukemia. Teleconference of The Leukemia & Lymphoma Society, Past Patient Education Programs, Leukemia. 22 septembre 2015. <https://www.lls.org/patient-education-webcasts/managing-chronic-myeloid-leukemia>. Consulté le 16 janvier 2017.

Hijiya N, Millot F, Suttorp M. Chronic myeloid leukemia in children: clinical findings, management, and unanswered questions. *Pediatric Clinics of North America*. 2015;62(1):107-119.

Hijiya N, Schultz KR, Meltzer M, et collab. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood*. 2016;127(4):392-399.

Hirji I, Gupta S, Goren A, et collab. Chronic myeloid leukemia (CML): association of treatment satisfaction, negative medication experience and treatment restrictions with health outcomes, from the patient's perspective. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2013;11:167.

Howlader N, Noone AM, Krapcho M et collab. (éd.). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013*, Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2016. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, d'après la soumission de données de novembre 2015 de SEER, affichée sur le site Web de SEER en avril 2016. Consulté le 24 janvier 2017.

Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *American Journal of Hematology*. 2016;91(2):252-265.

Jaeger BA, Tauer JT, Ulmer A, et collab. Changes in bone metabolic parameters in children with chronic myeloid leukemia on imatinib treatment. *Medical Science Monitor*. 2012;18(12):CR721-CR728.

Larson RA. Is there a best TKI for chronic phase CML? *Blood*. 2015;126(21):2370-2375.

Liesveld JL, Lichtman MA. Chronic myelogenous leukemia and related disorders. Dans : Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U et collab. (éd.). *Williams Hematology*. 8^e éd. AccessMedicine:2010.

Nazha A, Kantarjian H, Cortes J, et collab. Omacetaxine mepesuccinate (synribo)—newly launched in chronic myeloid leukemia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2013;14(14):1977-1986.

National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology—v.1.2016. Chronic myelogenous leukemia. www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Consulté le 16 janvier 2017.

PDQ® Adult Treatment Editorial Board. *PDQ Chronic Myelogenous Leukemia Treatment*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2016. Mis à jour le 09/03/2016. Disponible à l'adresse : <http://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cml-treatment-pdq>. Mis à jour le 9 mars 2016. Consulté le 16 janvier 2017.

Radich J. How I monitor residual disease in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009;114(16):3376-3381.

Radich J. Stem cell transplant for chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Seminars in Hematology*. 2010;47(4):354-361.

Santos FP, Ravandi F. Advances in treatment of chronic myelogenous leukemia—new treatment options with tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia & Lymphoma*. 2009;50(suppl2):16-26.

Parlez à un spécialiste de l'information. N'hésitez pas à nous joindre afin de connaître les modalités d'accès à un spécialiste de l'information (travailleurs sociaux, infirmières et éducateurs en matière d'oncologie hautement qualifiés). Ils peuvent notamment vous renseigner sur votre type de cancer du sang, sur les traitements ainsi que sur les essais cliniques et la façon d'y accéder. Ce service est offert sans frais, du lundi au vendredi de 9 h à 21 h (HNE).

Pour communiquer avec nous :

- 514 875-1000 (Montréal)
- 1 866 637-0281 (numéro sans frais)

Pour plus d'information
1 866 637-0281
sllcanada.org

Bureau régional (Québec)
740, rue St-Maurice, bureau 602
Montréal QC H3C 1L5
PatientQuebec@lls.org

Notre mission :

Trouver un remède contre la leucémie, le lymphome, la maladie de Hodgkin et le myélome, tout en améliorant la qualité de vie des patients et de leur famille.