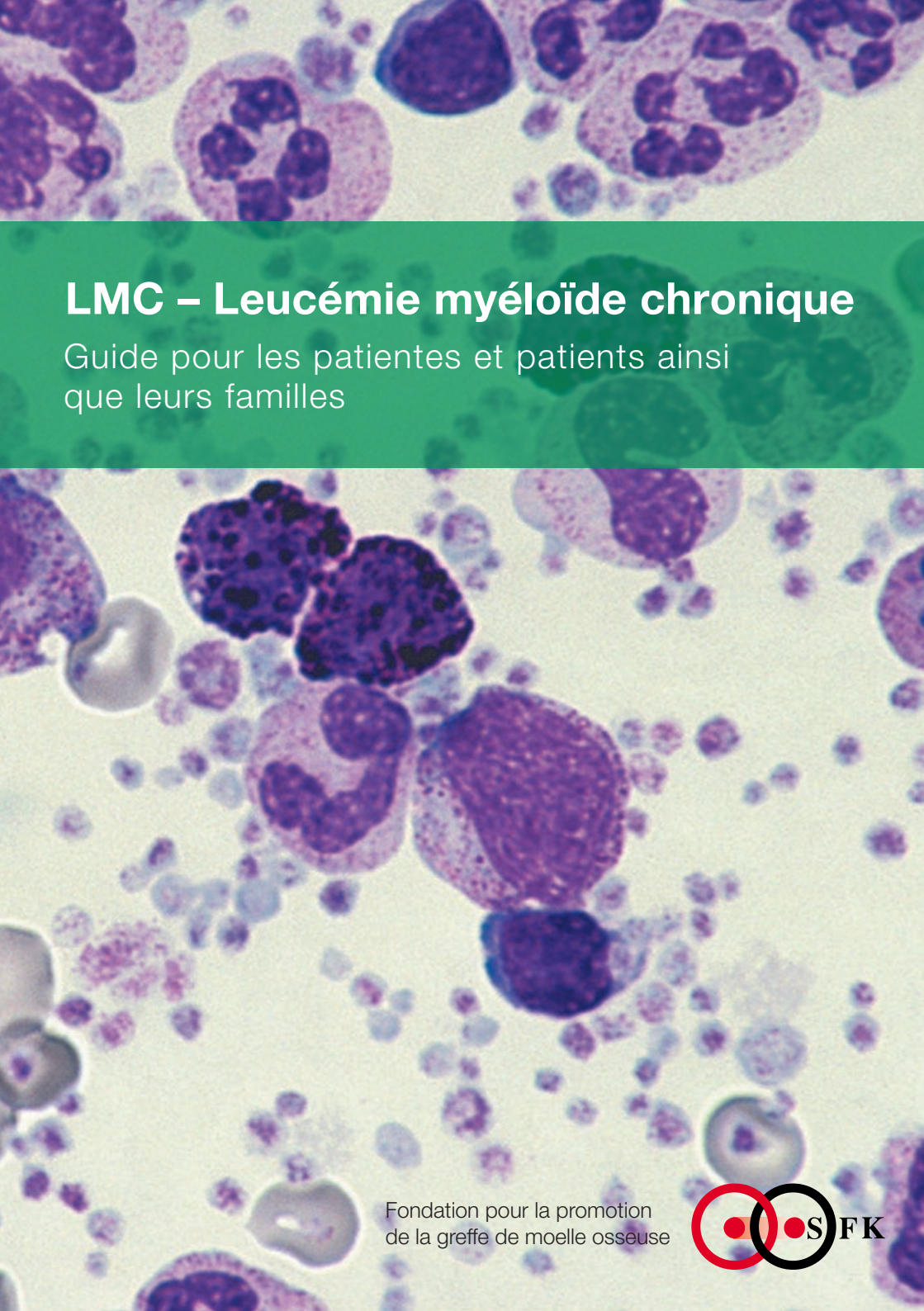
LMC – Leucémie myéloïde chronique

Guide pour les patientes et patients ainsi que leurs familles



Fondation pour la promotion
de la greffe de moelle osseuse

SFK

Crédits

Créé à la demande de la Fondation pour la promotion de la greffe de moelle osseuse (SFK)
Président PD Dr. med. Jeroen S. Goede
Eidmattstrasse 51 · 8032 Zurich
Tél.: +41 (0)44 383 04 00 · info@knochenmark.ch

Auteurs: Dr. Klaus Duffner, Fribourg/Br.,
PD Dr. med. Jeroen S. Goede, Winterthour,
Prof. Dr. med. Gabriela M. Baerlocher, Zurich
Dr. med. Kaveh Samii, Genève
Conception et graphisme: Bernd Uhlmann, Fribourg/Br.
Impression: DAZ - Druckerei Albisrieden AG, Zurich
1ère édition, avril 2025

La présente brochure a pu être réalisée grâce à l'aimable soutien des entreprises suivantes. Le texte reflète l'opinion des auteurs et n'a pas été influencé par les sponsors.

Avant-propos

Chères patientes, chers patients, chères familles

Cent à cent cinquante personnes sont affectées chaque année par la leucémie myéloïde chronique (LMC) en Suisse. Il s'agit d'une maladie acquise de la cellule souche sanguine de la moelle osseuse caractérisée par une production incontrôlée des globules blancs. Alors qu'avant les années 2000 encore, les personnes atteintes décédaient dans un délai relativement court, elles bénéficient aujourd'hui d'une espérance de vie normale dès lors qu'elles réagissent bien au traitement. La qualité de vie des patients s'est également considérablement améliorée; un grand nombre d'entre eux peut mener une vie tout à fait normale. La LMC est devenue une maladie chronique. Cette évolution impressionnante est principalement due aux progrès scientifiques en biologie de la LMC et au développement de médicaments adaptés sur mesure qui en résulte. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) suspendent l'approvisionnement en énergie des cellules cancéreuses, qui ne peuvent plus continuer de se diviser et se multiplier de façon exagérée, si bien que la formation du sang et l'état de la moelle osseuse se normalisent.
La prise précoce et continue du médicament constitue la condition préalable pour aboutir à un tel résultat satisfaisant. Il est donc particulièrement important d'instituer une coopération étroite entre les patient(e)s, le médecin de famille et les hématologues spécialisés dans la LMC ou encore les centres spécialisés.
Un plan de traitement et de suivi individuel est élaboré avec des objectifs définis pour chaque personne concernée, en collaboration avec les experts de la LMC. De nombreuses personnes affectées souhaitent obtenir plus de renseignements sur leur maladie. La Fondation pour la promotion de la greffe de moelle osseuse (SFK) avait déjà répondu à cette attente par une brochure sur la LMC il y a quelques années. Du fait des progrès et des options thérapeutiques qui sont venus enrichir les connaissances et les traitements, nous avons décidé de revoir totalement cette brochure. Elle vise d'une part à fournir des informations sur le tableau clinique de la LMC, à décrire les mécanismes fondamentaux du développement de la LMC et à présenter la progression de la maladie, et d'autre part à donner les informations sur l'état actuel des traitements, des modalités de suivi sur la base d'étapes définies, ainsi que des divers médicaments et leurs effets secondaires potentiels.
Cette brochure d'information n'entend pas seulement contribuer à une meilleure compréhension de la maladie, mais aussi encourager les personnes affectées et leurs proches dans leur lutte active contre la LMC et envisager l'avenir avec confiance.

Très cordialement,

PD Dr. med. Jeroen S. Goede
Hématologue, président de la SFK

Prof. Dr. med Gabriela M. Baerlocher
Hématologue, membre du conseil de la SFK

Un grand merci au Dr. med. Kaveh Samii, Genève, pour la revue médicale.

La LMC en bref

- La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une maladie qui affecte les cellules souches dans le sang. Chez la plupart des personnes il existe un remaniement de matériel génétique entre les deux chromosomes 22 et 9, qui induit l'anomalie dite «chromosome de Philadelphie». Le nouveau «gène de fusion» produit l'enzyme BCR-ABL1 tyrosine kinase. Cette protéine stimule la division incontrôlée des cellules souches sanguines affectées, ce qui entraîne une prolifération anormale des globules blancs. Sans traitement, la LMC engage le pronostic vital.

- Quelque 100 à 150 personnes sont affectées chaque année par la LMC en Suisse. Le pic de cette maladie se situe entre 55 et 60 ans. La LMC demeure très rare chez les enfants et les jeunes adultes.

- Au début, la maladie peut être asymptomatique ou se manifester par des signes non spécifiques tels que la fatigue, le manque d'entrain, l'inconfort, la sensation de ballonnement ou la perte de poids chez la majorité des personnes concernées. Ensuite peuvent survenir des sueurs nocturnes, des douleurs osseuses, de la fièvre, une pâleur, des ecchymoses et des saignements de nez. L'augmentation du nombre de globules blancs, la diminution des globules rouges et un excès ou manque de plaquettes sont des signes biologiques caractéristiques. La production très abondante de globules blancs entraîne souvent une hypertrophie de la rate et une sensation de pesanteur dans la partie supérieure gauche de l'abdomen. La LCM peut être catégorisée en phase chronique ou accélérée, selon le stade de gravité.

- Le diagnostic de la LMC est confirmé par la mise en évidence du transcrit de fusion BCR-ABL1 (ADNc). Pratiquement l'ensemble des patient(e)s ayant une LMC présente également le chromosome de Philadelphie. Des tests d'hématologie, de biologie moléculaire et de cytogénétique sont réalisés en laboratoire. Afin de déterminer la phase d'évolution de la maladie, il est nécessaire de pratiquer une ponction biopsie de la moelle osseuse. Les analyses de biologie moléculaire sont essentielles à cet égard.

- Avec le diagnostic, la grande majorité des patient(e)s se situe dans une phase chronique de la maladie dont le traitement débouche souvent sur de très bons résultats. Le traitement vise à obtenir une réponse hématologique, moléculaire et cytogénétique (rémission) aussi complète que possible. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) BCR-ABL1 constituent aujourd'hui le traitement de base de la LMC. Ils s'attaquent à la tyrosine kinase BCR-ABL1 pathogène à divers endroits. Le traitement s'avère si efficace chez beaucoup de patient(e)s que la maladie n'est ensuite détectée qu'à l'échelle moléculaire. Grâce au traitement de la LMC, la greffe allogénique des cellules souches sanguines, les médicaments de chimiothérapie et les interférons alpha ont cédé le pas aux ITK du fait de leur très grande efficacité de ces derniers.

- Même si la majorité des patient(e)s a une réponse tout à fait satisfaisante et très profonde, la maladie peut parfois encore être détectée au niveau moléculaire à des taux très faible et sans que cela ait une incidence sur l'espérance de vie.

Sommaire

Notre sang 6

Principaux types de la leucémie 8

Symptômes 11

Diagnostic 12
- Examen de biologie moléculaire 13
- Examen cytogénétique (génétique cellulaire) 14
- Classification des risques en prévision de l'évolution de la maladie 14
- Évolution de la maladie 15
- Étapes clés 17

Traitements 18
- Rémission 18
- Possibilités du traitement 19
- Traitement de première, deuxième et troisième ligne 20
- Suivi du traitement 22
- Effets secondaires 23
- Observance du traitement 23
- Greffe des cellules souches dans le sang 24
- Arrêt des médicaments 25
- Enfants et adolescents 26
- Grossesse et fertilité 26
- Espérance de vie 27

Médicaments pour le traitement de la LMC 28

Participation des personnes affectées elles-mêmes 33
- L'utilité des entretiens 33

Glossaire 34

Notre sang

Notre sang est composé de plasma (55%) et de cellules sanguines (45%). Il existe trois principaux types de cellules sanguines: les globules rouges (érythrocytes), les plaquettes (thrombocytes) et les globules blancs (leucocytes). Alors que les globules rouges sont en charge du transport de l'oxygène et du CO_2, et les plaquettes sanguines de la coagulation du sang, les globules blancs ont pour mission de repousser les agents pathogènes et les propres cellules tumorales de l'organisme. La survenue d'une infection, par exemple d'origine bactérienne, active toute une série de différents processus en cascade destinés à éliminer les intrus. Les leucocytes ont une fonction essentielle à cet égard. Ces leucocytes sont divisés quant à eux en trois sous-groupes

- **les granulocytes,** qui jouent un rôle avant tout dans la défense contre les bactéries. On distingue alors les granulocytes neutrophiles des basophiles et des éosinophiles, qui se démarquent dans leurs fonctions.
- **les monocytes**, qui en tant que macrophages sont par exemple capables de détruire des pathogènes et des corps étrangers.
- **les lymphocytes,** qui luttent principalement contre les infections virales et peuvent produire des anticorps spécialisés.

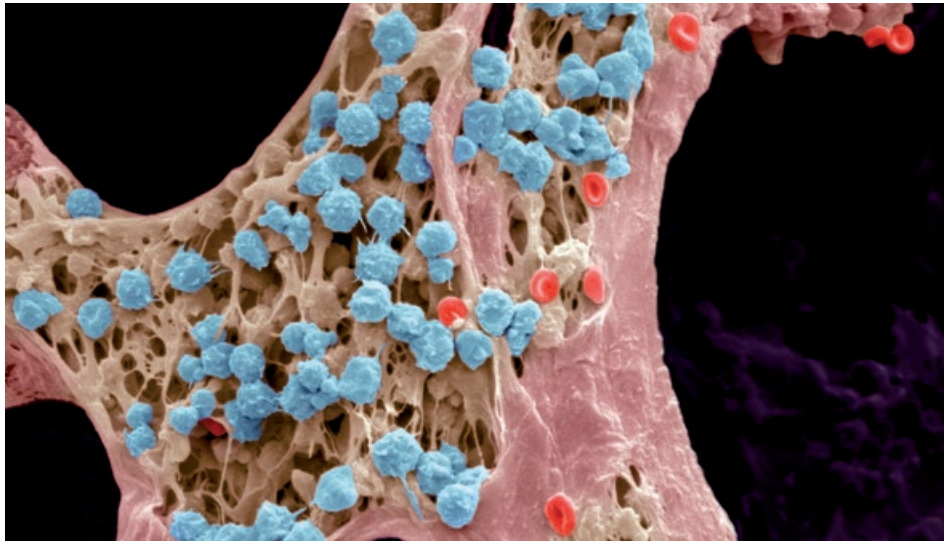


Image 1: détail de la moelle osseuse avec des globules blancs (en bleu) et des globules rouges (en rouge) fixés sur des fibres en forme de grille (en brun).

Prise au microscope électronique par Steve Gschmeissner

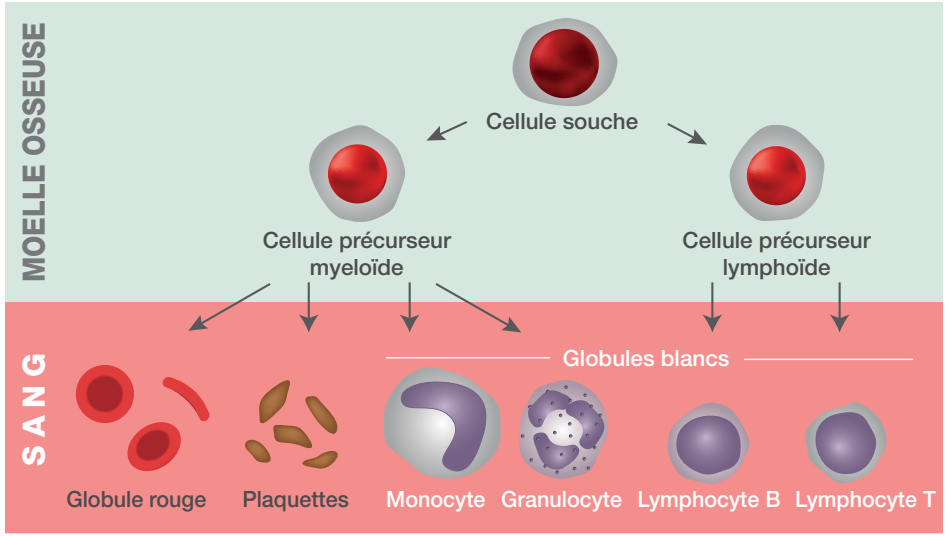


Image 2: L'évolution des cellules sanguines à partir d'une cellule souche.

La LMC concerne principalement les différents granulocytes (neutrophiles, éosinophiles, basophiles) et monocytes, de même que leurs stades précurseurs. Ils font partie de la défense immunitaire dite non spécifique et migrent, peu après leur maturation dans la moelle osseuse, vers le sang dans les différentes zones de divers tissus, et en particulier les muqueuses.

Formation du sang (hématopoïèse)

La plupart des cellules sanguines se forment dans la moelle osseuse, c'est-à-dire à l'intérieur des os, quand une proportion nettement plus faible est formée dans le système lymphatique. Ils se développent à partir de cellules précurseurs communes, c'est-à-dire les cellules souches du sang. Ces cellules souches sont dites multipotentes, ce qui signifie qu'elles ont la capacité de former tous les différents types de cellules sanguines. Les cellules souches peuvent ainsi produire aussi bien des globules rouges que blancs, de même que des thrombocytes.

À l'issue de sa division, une cellule fille peut conserver les capacités multipotentes de la cellule souche sanguine ou se différencier en un type spécifique de cellule sanguine au cours d'un processus complexe qui donne lieu, assez tôt, à une bifurcation en deux directions d'évolution, à savoir vers une série de cellules sanguines respectivement myéloïdes et lymphoïdes.

Tandis que les globules rouges, les plaquettes et une partie des globules blancs (granulocytes, monocytes) se forment par des étapes intermédiaires

à partir des cellules souches de la série des myéloïdes, les lymphocytes B et T proviennent quant à eux des cellules souches de la série des lymphoïdes. Ces derniers ne parviennent à maturité non pas dans la moelle osseuse, mais seulement dans le tissu lymphatique. La durée de vie des cellules sanguines est variable à l'état de maturité: alors que les globules rouges survivent pendant environ 120 jours, les plaquettes et les granulocytes ne subsistent que durant huit à douze jours.

Le renouvellement de ces cellules est incroyablement élevé puisque plus de deux millions de globules meurent à chaque seconde, soit plus de 200 milliards par jour. De nouvelles cellules sanguines provenant de la moelle osseuse se déversent en même temps dans le sang. Cela se produit dans une proportion pondérée dans laquelle il y a toujours précisément autant de cellules en formation qu'en disparition.

Principaux types de la leucémie

Le terme de «leucémie» (autrement dit un cancer des cellules sanguines) signifie littéralement «sang blanc».

En effet, certains patients présentent une augmentation significative du nombre de globules blancs (leucocytes) qui résulte de la prolifération excessive de telles cellules pathologiquement modifiées. Comme pour tout cancer, les cellules tumorales perdent le contrôle de la division, de la croissance et de la mort cellulaire.

Cela est dû à une altération du matériel génétique de ces cellules malades, acquise par une mutation. En lieu et place des cellules immunitaires matures se forment des globules blancs plus ou moins immatures. Leur nombre augmente rapidement, si bien qu'ils ne sont plus en mesure d'accomplir pleinement leurs missions dans l'organisme. Dans le même temps, le nombre des cellules fonctionnelles normales diminue à mesure que la maladie progresse. Cela peut entraîner par exemple de l'anémie, de la fatigue, un risque accru d'hémorragie (comme le saignement du nez), des hématomes ou une augmentation des infections. Certains organes peuvent également être affectés.

Selon les cellules sanguines concernées et leur stade de développement, la «leucémie» ne se réduit pas à une seule maladie car le terme désigne tout un groupe très diversifié de cancers du sang. Les leucémies lymphoïdes proviennent ainsi des cellules précurseurs des lymphocytes, et les leucémies myéloïdes généralement des précurseurs des granulocytes ou des monocytes. En outre, on distingue les formes aiguës à évolution rapide qui nécessitent un traitement intensif, et les formes chroniques qui évoluent souvent très lentement et peuvent être asymptomatiques pendant des mois voire des années. Il existe quatre principaux types de la leucémie: **LMA** – leucémie myéloïde aiguë; **LLA** – leucémie lymphoïde aiguë; **LMC** – leucémie myéloïde chronique et **LLC** – leucémie lymphoïde chronique. Selon les indications de la Société allemande du cancer, les nouvelles leucémies des principaux types sont réparties telles que représentées dans elles-mêmes l'image 3. La Ligue contre le cancer rapporte qu'environ 1200 personnes en Suisse développent chaque année une leucémie, ce qui correspond à 2,7% de tous les cas de cancer.

«Au début, j'attribuais mon état de fatigue fréquente à mon nouvel emploi et à mes précédentes maladies liées au Covid. À l'occasion d'une consultation, mes analyses de sang ont révélé des anomalies et mon médecin m'avait informé que quelque chose n'allait pas.»
(Katarina R.)

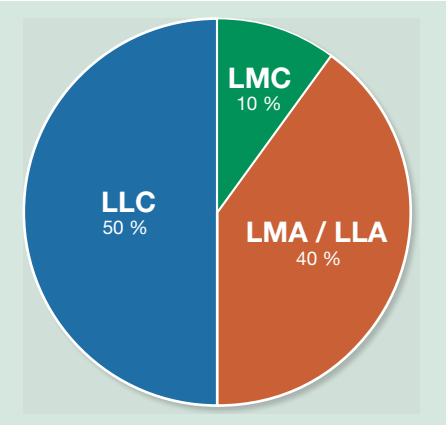


Image 3: Répartition des principaux types de leucémie. Source: Deutsche Krebsgesellschaft

La leucémie myéloïde chronique

Dans le cas de la LMC, ce sont certains globules blancs, notamment les granulocytes et les monocytes et leurs

Des chromosomes et des gènes

Chaque personne porte l'intégralité de son matériel génétique dans chacune des cellules de son corps. Et chaque division cellulaire relaie une copie complète du matériel génétique aux deux cellules filles.
L'information génétique est stockée sur les chromosomes sous la forme d'un code de «lettres» contenu dans l'acide désoxyribonucléique (ADN). Les chromosomes sont de longues structures en forme de brins enroulés dans le noyau cellulaire.
Ils contiennent les gènes et donc les plans de fabrication de certaines protéines. Les enzymes que sont les protéines contrôlent pratiquement tous les processus physiologiques de l'organisme.

Chaque chromosome comporte plusieurs centaines voire milliers de gènes qui contiennent l'ensemble des instructions de construction et d'utilisation de chaque organisme.
L'être humain possède normalement 22 paires de chromosomes (numérotées de 1 à 22 selon leur taille) plus les deux chromosomes sexuels. Lorsque le matériel génétique subit des modifications spontanées, on parle de mutation. Lors de la division cellulaire, ces mutations sont alors transmises aux cellules filles du tissu en question. Dans le cas de la LMC, cela n'affecte que les globules.

précurseurs, qui se multiplient de façon incontrôlée et progressive dans la moelle osseuse hématopoïétique. Ceci entraîne au fil du temps une forte augmentation de ces cellules malades dans le sang et le refoulement des cellules sanguines normales. La LMC n'est pas une maladie héréditaire. Elle survient spontanément dans le patrimoine génétique des personnes affectées du fait d'un défaut biologique. Bien qu'il existe des éléments indiquant que des rayonnements ionisants et des produits chimiques tels que le benzène favorisent la modification génétique des cellules souches sanguines, les causes définitivement admises de la survenue spontanée de la LMC restent inconnues. Cette forme de leucémie demeure rare dans l'ensemble. En Suisse, 1,2 à 1,5 personne par 100'000 habitants et par an développe une LMC, ce qui correspond à environ 120 à 150 patient(e)s. Les hommes sont un peu plus souvent affectés que les femmes. La LMC peut certes survenir à tout â#ge, elle est rare cependant chez les enfants et les jeunes adultes. Son pic de fréquence chez les personnes âgées se situe entre 55 à 60 ans.

Le chromosome de Philadelphie

La LMC procède d'une modification spécifique du matériel génétique et par conséquence de la prolifération incontrôlée d'une seule cellule précurseur. Chez plus de 95% des patient(e)s atteint(e)s de LMC, c'est un échange (ou translocation réciproque) du matériel génétique entre les chromosomes 22 et 9 qui en est responsable. À cet égard, deux segments qui normalement sont éloignés l'un de l'autre entraine une fusion entre les gènes *BCR* et *ABL1* du chromosome 22. Il en résulte alors le «chromosome de Philadelphie», considérablement raccourci. Ce nom s'explique par le lieu de sa découverte aux États-Unis. Le nouveau «gène de fusion» *BCR-ABL1* produit alors la protéine tyrosine kinase BCR-ABL1, qui émet un signal erroné à l'hématopoïèse. Cette enzyme incite les cellules souches à se diviser de façon incontrôlée, ce qui induit la prolifération pathologique des globules blancs. Les enzymes participent à produire certains processus biochimiques. Bien que la LMC ait des causes génétiques, elle ne se transmet pas d'une génération à l'autre.

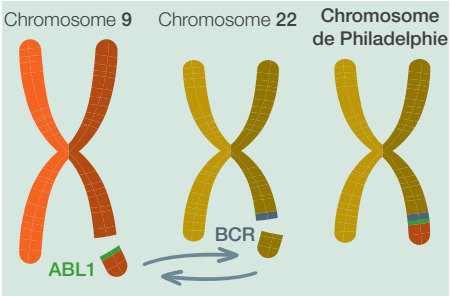


Image 4: La genèse du chromosome de Philadelphie.

«Quand j'ai dû me faire retirer l'appendice, ils ont découvert que quelque chose n'allait pas dans mes valeurs sanguines. C'était simplement un coup du hasard, car je n'avais pas de symptômes.» (Sebastian R.)

Symptômes

La LMC est souvent dépistée par hasard à l'occasion d'un examen sanguin. À ce stade, beaucoup de patient(e)s ne présentent encore aucun symptôme, ou seulement des symptômes légers et non spécifiques, qui pourraient éventuellement faire penser à d'autres pathologies. Parmi ces symptômes, on peut citer de la fatigue, des accès de faiblesse, de l'apathie, de la perte de poids, une sensation de ballonnement ou une dégradation de la performance physique. On constate également des effets secondaires possibles de la LMC manifestés par une pâleur, des ecchymoses, un saignement persistant du nez ou des gencives, de l'essoufflement, de la fièvre inexpliquée, des sueurs nocturnes, des douleurs osseuses et articulaires.
La rate est l'organe qui s'hypertrophie en particulier à mesure que la maladie progresse. De tels symptômes et signes cliniques peuvent s'expliquer par les modifications dans le sang: le déficit de globules rouges produit de la pâleur, une chute de la performance et de la fatigue. L'hypertrophie de la rate (splénomégalie) s'observe souvent en cas de LMC et peut provoquer des douleurs ou une sensation de pression dans la partie supérieure gauche de l'abdomen. Des examens sanguins en laboratoire confirment d'ailleurs ce tableau clinique et présentent une augmentation du nombre de globules blancs (leucocytose), de l'anémie (diminution des globules rouges), mais aussi souvent trop ou pas assez de plaquettes sanguines (thrombocytose ou thrombocytopénie).

«Pour moi, ce qui a été le plus difficile c'était la période entre le premier soupçon et le diagnostic, et j'ai beaucoup ressassé. Mais quand j'ai su que j'avais une LMC, j'ai savais enfin où j'en étais, d'autant que le pronostic est très bon avec les médicaments.» (Alexander L.)

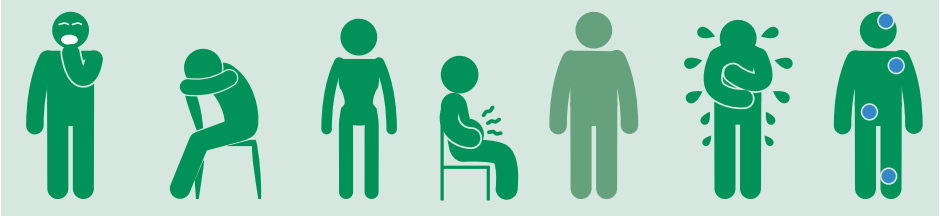


Image 5: Quelques symptômes typiques de la LMC: fatigue, manque de tonus et apathie, perte de poids, sensation de ballonnement, pâleur, sueurs nocturnes, ecchymoses.

Diagnostic

Les examens diagnostiques permettent de déterminer la phase de la maladie et le profil de risque de la LMC, de même que de prédire sa possible évolution et donc de décider du traitement à adopter.
Ce diagnostic est réalisé de nos jours par des examens de biologie moléculaire des transcrits *BCR-ABL1* (voir encadré page 13) du sang. Il convient de pratiquer des examens complémentaires de la moelle osseuse afin de définir la phase de la maladie et le profil de risque. En présence du chromosome de Philadelphie, on parle de LMC Philadelphie positive (LMC Ph+).
Le dépistage comprend également un entretien détaillé avec le médecin et un examen clinique. En outre, il s'agit de consigner des symptômes plus généraux tels que la léthargie, le manque de tonus, la perte d'appétit, la perte de poids, des douleurs osseuses ou une gêne en haut de l'abdomen, et d'examiner la taille de la rate et du foie sur le plan clinique et par échographie. S'ensuit alors le résultat diagnostique en labo, composé d'examens d'hématologie, de biologie moléculaire et de cytogénétique.
Examen hématologique Du sang est prélevé dans la veine du bras en vue de déterminer la formule sanguine, puis analysé afin de vérifier si le nombre de certains types de cellules sanguines dévie de la formule sanguine normale. En présence d'une LMC, le nombre des leucocytes et en partie celui des thrombocytes sont fortement accrus. De plus, des cellules précurseurs blanches et des blastes (stade précoce le plus immature des cellules précurseurs myéloïdes) ainsi que davantage d'éosinophiles et de basophiles peuvent être observés. Le nombre de globules rouges peut également s'avérer réduit.
De tels tests sanguins donnent un très bon aperçu de la composition du sang. Cependant, il n'est pas possible d'évaluer l'état de la moelle osseuse en tant que site de formation sanguine et les modifications génétiques avec cette méthode, de sorte qu'une ponction de la moelle s'avère nécessaire. D'une part, on peut évaluer la quantité et la proportion de cellules souches et précurseurs du sang, et également la teneur en fibres de la moelle osseuse d'autre part. Les deux méthodes sont importantes pour évaluer la phase de la maladie.

	En bonne santé	Patient(e) LMC* (exemple)
Érythrocytes	4.0 – 5.7 T/l	3.1 T/l
Hémoglobines	123–165 g/l	90 g/l
Thrombocytes	140–400 G/l	2488 G/l
Leucocytes	3.0–9.6 G/l	38.43 G/l

Tableau: Taux sanguins chez une personne en bonne santé (colonnes de gauche pour hommes et femmes) et taux sanguins (exemples) chez une personne ayant une LMC (à droite).

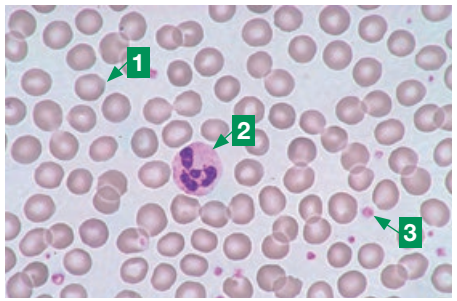
«J'ai reçu le diagnostic de LMC lorsque j'étais à Hong Kong en 2004. Mon médecin m'avait dit qu'il me restait encore cinq ans à vivre. Mais j'étais sûre à l'époque que je vivrais plus longtemps.»
(Melissa H.)

Examen de biologie moléculaire

L'amplification en chaîne par polymérase (PCR) permet en général de détecter les transcrits BCR-ABL1 (ADNc) à partir d'un échantillon de sang (éventuellement de moelle osseuse) (voir encadré ci-dessous). La méthode PCR très sensible est capable de détecter une unique cellule leucémique parmi cent mille cellules saines. Cela se produit par la détection d'un «transcrit» du gène altéré sous forme d'un minuscule ARN messager (ARNm, voir encadré). Outre la présence du gène de fusion *BCR-ABL1*, on peut également connaître la quantité de ses transcrits ADNc (voir encadré ci-dessous) par analyse quantitative, ce qui permet une bien meilleure estimation de l'activité de la maladie et du succès du traitement. En d'autres termes, moins il y a de *BCR-ABL1*, plus le traitement est prometteur. Le nombre de tels transcrits *BCR-ABL1* peut ainsi s'approcher de 0% au cours d'un traitement efficace. Toutefois, si un traitement se montre peu efficace, il est possible que d'autres changements génétiques puissent en être à l'origine. De telles

ARNm et ADNc

Les acides nucléiques ADN et ARN sont porteurs de l'information génétique et passent pour être les «molécules-clés de la vie». Les informations stockées dans l'ADN sont d'abord transférées dans une séquence d'ARN (=transcription). L'ADN sert de modèle à cet égard.
La molécule intermédiaire ARN qui est engendrée est appelée l'ARN messager (ARNm). Ces molécules messagères ARNm courtes migrent du noyau cellulaire vers le cytoplasme cellulaire et contiennent le modèle de fabrication de certaines protéines. L'ARNm peut également comporter des informations sur des gènes défectueux qui jouent par exemple un rôle dans le développement du cancer. Cependant, l'ARNm est relativement sensible et se dégrade facilement. Les scientifiques utilisent une astuce pour contourner ce problème: l'ARNm est retranscrit en une «copie d'ADN» ou un «ADN complémentaire» (ADNc) plus stable au moyen d'une enzyme.
Ce transcrit de l'ADNc parvient ensuite à fournir des informations sur le type, l'activité et la quantité de certaines séquences génétiques. Dans le contexte de la LMC, la détermination des transcrits BCR-ABL1 (ADNc) est un outil diagnostique très important pour évaluer l'activité de la maladie.



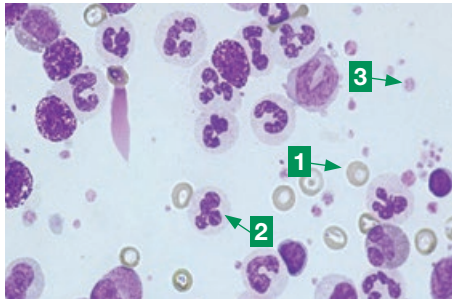


Image 6: Frottis sanguin chez une personne en bonne santé (gauche) et chez une personne ayant une LMC (droite). **1** Globule rouge, **2** Granulocyte, **3** Thrombocyte.
Photos (Image 6 et 8): Prof. Dr. Georg Stüssi, EOC Bellinzona

mutations, on en connaît désormais plus de cent, sont détectées à l'aide de méthodes récentes en biologie moléculaire comme le séquençage de nouvelle génération (NGS). Les résultats conduisent alors souvent à un changement de traitement.

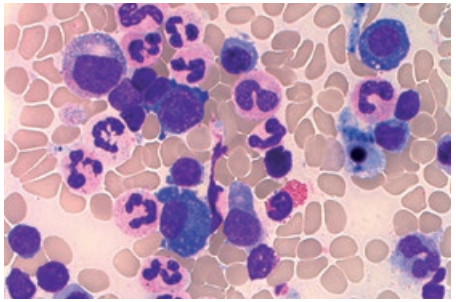
Examen cytogénétique (génétique cellulaire)

Afin de détecter le chromosome de Philadelphie (Ph+) et d'éventuelles autres anomalies chromosomiques et ainsi de confirmer en dernier lieu le diagnostic de LMC, il est nécessaire de procéder à une analyse cytogénétique sur un échantillon de sang (ou cellules) de la moelle osseuse. Ce diagnostic permet non seulement de dépister directement le chromosome de Philadelphie à partir des cellules de la moelle osseuse, mais aussi d'observer la série des chromosomes (caryotype) au complet et d'autres modifications chromosomiques. Ces résultats fournissent des informations cruciales sur la phase de la maladie, sa dynamique, et les traitements ultérieurs à réaliser.

Image 7: Caryotype d'une personne ayant une LMC. Vert: les deux paires de chromosomes qui participent à la formation du chromosome de Philadelphie (22)

Classification des risques en prévision de l'évolution de la maladie

L'évolution prédictible (également appelée pronostic) d'une LMC dépend de divers facteurs.
Le souci de trouver un traitement qui soit le mieux adapté à chaque patient(e) requiert d'établir une classification des risques en intégrant différents résultats dans une évaluation («score») de risque. Ces scores, comme celui de Sokal, d'EURO, d'EUTOS ou d'ELTS, prennent en compte différents facteurs d'influence.
Pour estimer le pronostic à long terme, il est aujourd'hui recommandé de recourir au score ELTS qui prend en compte l'âge, la taille, le nombre des blastes et celui des plaquettes.



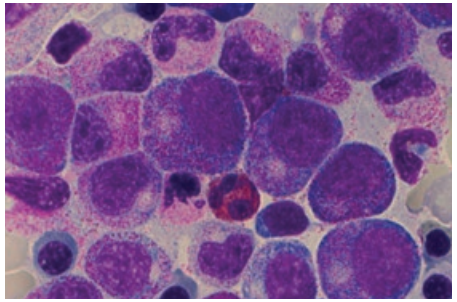


Image 8: Frottis de moelle osseuse chez une personne en bonne santé et une personne ayant une LMC. Gauche: Taux cellulaire avec maturation normale de la formation du sang. Droite: Augmentation du taux cellulaire et forte prolifération des cellules précurseurs blanches et des globules blancs.

Évolution de la maladie

Avant l'administration de l'ITK BCR-ABL1, les patient(e)s diagnostiqué(e)s LMC sans traitement ou avec un traitement inadéquat passaient généralement par trois étapes: la phase chronique, la phase accélérée et la crise blastique. La crise blastique constituait à cet égard le stade final et entraînait presque certainement le décès des malades.

Prélèvement de moelle osseuse

La ponction (ou aspiration) de la moelle osseuse consiste à aspirer du liquide hors de la moelle osseuse à l'aide d'une aiguille creuse. Une biopsie de la moelle osseuse pratiquée par la suite consiste à prélever une carotte de tissu de la moelle osseuse à l'aide d'une aiguille creuse. Les patient(e)s sont alors le plus souvent en position couchée. Le sang et l'échantillon de moelle osseuse sont prélevés depuis la crête iliaque postérieure, rarement du sternum ou de la crête iliaque antérieure. Une anesthésie locale est pratiquée pour prévenir la douleur, et peut être complétée par des somnifères.

L'intervention dure dans son ensemble environ 20 à 30 minutes, après quoi la zone de ponction est encore bien comprimée. Les cellules et fragments de moelle osseuse sont ensuite étalés sur une lame de microscope, et les cellules et chromosomes sont examinés au microscope. La biopsie de la moelle osseuse est en outre incorporée dans une résine synthétique, décalcifiée, coupée en tranches très fines, colorée et examinée au microscope. Le cas échéant, il est nécessaire de prélever d'autres échantillons de moelle osseuse afin d'évaluer la progression de la maladie.

De nos jours cependant, on distingue avant tout la phase chronique de la phase accélérée (avancée). Sous traitement avec des médicaments de plus en plus efficaces, la LMC est devenue une maladie chronique dans laquelle l'espérance de vie des patients s'est considérablement améliorée. La phase accélérée et la crise blastique ne sont pratiquement plus rencontrées.

La phase chronique

La LMC débute en général par la phase chronique, au cours de laquelle le diagnostic est posé généralement. Environ 97% des patient(s)s adultes se trouvent en phase chronique au moment du premier diagnostic, et la plupart de ces personnes restent en phase chronique au cours de leur vie. Elles ne présentent souvent aucun symptôme, ou alors légers, et mènent le plus souvent une vie normale. Dans la phase chronique de la LMC, le nombre de globules blancs augmente dans le sang. Un nombre relativement important de personnes révèle déjà une hypertrophie de la rate. Les traitements s'avèrent plus efficaces au cours de la phase chronique. Si le traitement de la LMC vise à normaliser la formule sanguine, un traitement plus ciblé refoule les cellules de la moelle osseuse qui portent le chromosome de Philadelphie ou le transcrit *BCR-ABL1* défectueux. Par définition, il y a au cours de cette phase moins de 2% de jeunes cellules, incomplètement différenciées (blastes), dans le sang périphérique, et moins de 5% dans le cas de la moelle osseuse. Le pronostic est très bon chez la plupart des patient(e)s en phase chronique.

«Durant la première phase, je n'étais pas bien au niveau du mental. Mon médecin m'a beaucoup aidé, il était toujours là pour moi, je pouvais toujours l'appeler et il m'a remonté le moral.» (Sebastian R.)

Vidéo: entretien avec des patients de LMC

La phase accélérée

La phase accélérée, qui se produit rarement aujourd'hui, se caractérise par une résistance croissante aux médicaments administrés ainsi que par la détérioration de la formule sanguine et de l'état général. Le nombre des globules blancs malades dans le sang et la moelle osseuse augmente sensiblement. La très importante prolifération de ces leucocytes modifiés a pour conséquence d'entraver la formation de cellules sanguines normales en charge du transport de l'oxygène (globules rouges), de la coagulation sanguine (plaquettes) et de la défense contre les infections (globules blancs sains). Des symptômes tels que l'hypertrophie croissante de la rate, l'extension de l'anémie ou de la fièvre apparaissent plus souvent. On note une augmentation des blastes dans la moelle osseuse ou le sang. D'autres changements chromosomiques sont également envisageables. Le traitement des personnes concernées est adapté voire intensifié durant la phase accélérée. À partir de ce stade, la LMC peut de nouveau involuer vers la phase chronique dans la plupart des cas. Le terme «crise blastique» correspond au final à la forme de la leucémie aiguë (LA). À défaut d'un traitement, cette situation survient généralement quelques années après le diagnostic initial. De façon caractéristique, le nombre de globules blancs immatures (blastes) dans la moelle osseuse augmente fortement. Il se produit un déficit d'oxygène, une tendance aux saignements et des infections plus fréquentes. C'est une phase durant laquelle la maladie progresse rapidement et l'état général se détériore. Sans traitement, les personnes affectées décèdent en quelques semaines.

«J'avais du mal à accepter la situation. J'ai une famille, et deux enfants, et je suis une personne qui aime la vie. Après avoir appris qu'il s'agissait de la LMC et que ce type de leucémie était traitable, je me suis sentie plus rassurée.» (Katarina R.)

Étapes clés

Pour parvenir à une rémission durable, il est nécessaire de respecter certaines étapes clés tout au long du traitement par inhibiteurs de la tyrosine kinase. Elles indiquent si le cours du traitement avec l'ITK BCR-ABL1-TKI répond positivement. À cet égard, une équipe internationale composée d'experts et d'institutions de premier plan (European LeukemiaNet, ELN) dans le domaine de la LMC a révisé ses critères en 2020 :

Étape clé	Réponse optimale *Taux de BCR::ABL1(%)*	Alerte *Taux de BCR::ABL1(%)*	Échec *Taux de BCR::ABL1(%)*
Pour Diagnostic		Haut risque ACA, haut risque score ELTS	
3 mois	≤ 10%	>10%	>10% si ceci est confirmé au 2e test en l'espace de 1–3 mois
6 mois	≤ 1%	>1–10%	>10%
12 mois	≤ 0,1%	>0.1–1%	>1%
Toujours	≤ 0,1%	>0.1–1% perte ≤ 0.1% (RMM)	>1%, mutations résistantes, haut risque ACA

ACA: anomalies chromosomiques additionnelles, score ELTS:: EUTOS Long Term Survival Score, RMM: rémission moléculaire majeure (MR3 ≤ 0.1%)

Les patient(e)s qui visent une rémission sans traitement (RST) doivent avoir un BCR::ABL1 de ≤ 0,01% à tout moment pendant au moins trois ans, et les personnes concernées doivent avoir été traitées avec un ITK pendant au moins cinq ans (réponse optimale MR4).

Source: European LeukemiaNet (ELN) 2020

Traitements

Le but du traitement de la LMC est de diminuer les cellules malades le plus rapidement et le plus profondément possible, et de parvenir à une rémission complète. À ce stade, la maladie devrait pratiquement ne plus être détectable. Les meilleurs résultats thérapeutiques sont obtenus chez les patient(e)s qui se trouvent dans la phase chronique de la LMC. Pour les personnes en phase accélérée, le premier objectif du traitement vise le retour à la phase chronique. La réponse au traitement médicamenteux et le pronostic des patient(e)s sont évalués sur la base de la rémission hématologique et moléculaire, et le cas échéant aussi cytogénétique.

Rémission hématologique

Dans une réponse hématologique complète (RHC), la formule sanguine et la taille de la rate sont normalisées (lors de l'examen clinique) et il n'y a plus aucun signe de maladie. Cela signifie aussi et surtout que les cellules précurseurs immatures et les blastes ne sont plus détectables dans le sang. De plus, les symptômes de la LMC devraient tous avoir disparu. Sous traitement approprié, la majorité des patients atteints de LMC et nouvellement diagnostiqués en phase chronique parviennent à une rémission hématologique complète au plus tard au bout de trois mois. Si la RHC n'est pas atteinte après ce délai, c'est qu'on a à faire à un échec thérapeutique primaire. Fort heureusement, cela arrive rarement.

Rémission moléculaire

L'analyse génétique moléculaire des transcrits *BCR-ABL1* par ACP quantitative permet d'évaluer la réponse au traitement. Une réponse ou rémission moléculaire majeure (RMM) se produit lorsque le nombre de cellules qui contiennent le transcrit *BCR-ABL1* est réduit d'au moins un facteur 1000 par rapport à la valeur initiale. Cette valeur est dite MR3 (*BCR-ABL1* ≤ 0,1% IS). Cependant, l'objectif thérapeutique (réponse thérapeutique optimale) devrait être de MR4 ou MR4.5, soit une réponse moléculaire stable, profonde voire très profonde (*BCR-ABL1* ≤ 0,01% – 0.0032% IS). Le seuil de détection avec cette technique est généralement de MR4.5 (*BCR-ABL1* ≤ 0,0032% IS) à MR5 (*BCR-ABL1* ≤ 0.001%). Ces taux doivent être indiqués par des laboratoires d'essais standardisés conformément aux normes internationales. Leurs résultats sont marqués à l'échelle internationale par «IS» (= International Scale). Si un nombre suffisant de transcrits a été examiné et qu'ils ne sont plus du tout détectables, on parle de rémission moléculaire complète. Si le traitement de la LMC se déroule de façon optimale, on constate chez les patient(e)s une rémission hématologique au bout de trois mois, et une rémission moléculaire significative (MR3) au bout de douze mois.

Rémission cytogénétique

En cas de rémission cytogénétique complète (RCC), le chromosome de Philadelphie n'est plus détectable dans les échantillons cellulaires de la moelle osseuse. Si au maximum 35% des cellules de moelle osseuse examinées portent un chromosome de Philadelphie, on peut admettre une rémission cytogénétique partielle. Afin de statuer clairement sur l'analyse chromosomique, il faut examiner au moins 20 métaphases (cellules en division) sur le plan cytogénétique. Une fois la rémission complète acquise, il n'est plus nécessaire de procéder à d'autres prélèvements de moelle osseuse jusqu'à nouvel ordre. Il convient de noter toutefois que la maladie peut dans de rares cas progresser malgré le traitement. Il arrive souvent que des changements chromosomiques complètement nouveaux surviennent.

Possibilités du traitement

En cas de diagnostic de LMC, il est requis de débuter rapidement le traitement car la maladie est plus difficile à traiter dans sa phase accélérée. Alors que d'autres leucémies chroniques sans troubles symptomatiques autorisent à temporiser le traitement, tout en les surveillant régulièrement («watch and wait»), cette approche doit être évitée dans le cas de la LMC. Jusqu'à la fin du 20e siècle, les principaux médicaments employés étaient l'hydroxyurée et l'interféron alpha (IFN). En effet, l'IFN permettait d'obtenir pour la première fois des rémissions cytogénétiques et une espérance de vie plus longue chez une minorité de patients. Une amélioration notable de la survie à long terme des patients atteints de LMC a toutefois été obtenue il y a plus de deux décennies grâce à l'introduction d'inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) BCR-ABL1 comme traitement standard dans toutes les phases de la LMC. Leur emploi a révolutionné le traitement de la LMC. Dans la mesure où les IKT BCR-ABL1 ciblent directement les cellules leucémiques tout en protégeant les cellules saines, on parle également d'une «thérapie ciblée». Les ITK bloquent certaines zones de tyrosine kinases. Autrement dit, l'approvisionnement des cellules cancéreuses en énergie se trouve interrompu si bien qu'elles ne peuvent plus se diviser ni proliférer. En plus des ITK BCR-ABL1 de première génération (imatinib), les ITK de deuxième (dasatinib, nilotinib, bosutinib), troisième (ponatinib) et quatrième génération (inhibiteur STAMP de l'asciminib) sont désormais également

«Mon traitement par ITK a immédiatement agi. Je n'avais aucun effet secondaire. Aujourd'hui, j'ai arrêté de prendre le médicament et ça me réussit; pour le moment, je me rends aux contrôles tous les trois mois.» (Alexander L.)

Tyrosine kinases

Les tyrosine kinases sont des enzymes capables d'activer ou d'inhiber des protéines, et qui sont naturellement présentes dans les cellules humaines, animales et végétales. Elles jouent un rôle essentiel dans de nombreux processus de l'organisme. Rien que dans l'organisme humain, il y a près de 90 tyrosine kinases différentes.
En présence de tyrosine kinases BCR-ABL1 hyperactives, occasionnées par l'échange de deux fragments de chromosomes dans le cas de la LMC, il peut cependant arriver que cela provoque un cancer.

disponibles et promettent une rémission moléculaire encore plus rapide et plus profonde. Ils s'attaquent à la tyrosine kinease BCR-ABL1 à différents endroits. Beaucoup de patient(e)s réagissent si bien au traitement que la maladie n'est plus ou à peine détectable après plusieurs mois ou quelques années, ce qui se traduit par une rémission moléculaire très profonde (RMP).
En revanche, les cytostatiques classiques (chimiothérapie) ne sont plus que rarement utilisés, notamment quand on note la présence de nombreuses cellules sanguines anormales dès le début du traitement. L'IFN-alpha est également peu utilisé aujourd'hui dans le traitement de la LMC, sauf chez les femmes enceintes et dans les études. La greffe allogénique de cellules souches sanguines constitue une autre approche thérapeutique dans laquelle les propres cellules souches hématopoïétiques des patients sont remplacées par des cellules étrangères (voir page 24). Elle est cependant utilisée que très rarement, et uniquement lorsque le traitement n'a aucun effet ou en cas d'intolérance importante au médicament.

«De fortes douleurs musculaires et osseuses ainsi que des altérations cutanées se sont manifestées pendant le premier mois de traitement. Ensuite, nous avons changé de médicament, et les effets secondaires ont disparu si bien que j'étais sur la voie de la rémission.»
(Melissa H.)

Traitement de première ligne

Si le but du traitement de la LMC était par le passé avant tout de permettre «une survie prolongée», on s'efforce aujourd'hui s'assurer avant tout «une survie prolongée avec la meilleure qualité de vie possible». C'est pourquoi on essaie de trouver un traitement personnalisé aussi optimal que possible pour toutes les personnes concernées, en fonction de leur situation et de leurs besoins respectifs. Il s'agit alors de mettre en balance les avantages et inconvénients des différentes alternatives de traitement. On appelle traitement de première ligne celle qui est instaurée au diagnostic de la maladie. Le choix du traitement de première ligne dépend de certains facteurs tels que l'efficacité et les effets secondaires du médicament, la situation individuelle de la maladie au moment du diagnostic (y compris les caractéristiques génétiques des cellules leucémiques), les comorbidités existantes, l'âge des personnes atteintes, les coûts (ou leur prise en charge par les caisses d'assurance maladie), et enfin et surtout les souhaits des patient(e)s. La décision finale est en concertation entre le médecin et les patients/ tes.
À l'exception des LMC nouvellement diagnostiquées pendant la grossesse (voir page 26), il est recommandé de recourir à un ITK BCR-ABL1 comme traitement de première ligne en phase chronique (voir page 20). En suisse, les IKT qui possèdent actuellement l'agrément pour le traitement de première ligne de la LMC sont l'imatinib (Glivec®), le nilotinib (Tasigna®), le dasatinib (Sprycel®) et le bosutinib (Bosulif®). Entretemps l'imatinib, le dasatinib et les bosutinib disposent de génériques. Des génériques sont également prévus pour le nilotinib.

Le traitement de deuxième ligne en cas d'échec du premier traitement

Les cellules leucémiques ont différentes stratégies de survie pour éviter leur destruction. Certaines de ces cellules sont très sensibles au traitement, d'autres sont davantage résistantes. Chez un certain nombre de patient(e)s, la LMC répond mal au premier traitement dès le début, par exemple si celui-ci n'a été lancé qu'à un stade assez avancé de la maladie. Par ailleurs, il est possible que des résistances aux ITK apparaissent au fur et à mesure. La cause en est souvent un changement génétique du gène *BCR-ABL1*- dans les cellules souches de la moelle osseuse. Si bien que les ITK ne peuvent plus lutter efficacement et que le nombre de cellules leucémiques augmente de nouveau dans le sang. Nous connaissons aujourd'hui toute une série de mutations de ce genre qui finissent par annihiler l'efficacité du traitement avec un médicament particulier. Le traitement peut également être accompagné d'effets secondaires graves, et représenter une contrainte physique trop forte pour les personnes concernées. Il y a cela dit de fortes chances que l'effet secondaire apparu avec le premier ITK ne se reproduise pas avec le nouveau médicament.
Si le traitement répond mal dès le début, si une résistance ou encore des effets secondaires trop invalidants apparaissent, alors il faut envisager dans ce cas un traitement de deuxième ligne avec un autre ITK. L'option de ce médicament dépend quant à elle de la réponse cytogénétique et biologique moléculaire, des comorbidités, du spectre des effets secondaires et de la présence des mutations ABL1.

«J'ai reçu des médicaments très tôt à l'issue du diagnostic. J'ai eu la chance qu'ils aient eu un très bon effet sur moi, ce qui m'a beaucoup aidé sur le plan du mental.»
(Sebastian R.)

Traitement de troisième ligne

Même après l'échec du traitement de deuxième ligne, il reste des options thérapeutiques efficaces. On dispose ainsi d'autres ITK de deuxième génération, ou des ITK de génération ultérieure que sont le ponatinib (Iclusig®) ou l'asciminib (Scemblix®), si au moins deux traitements précédents ont échoué. La dernière option est un ITK appartenant à un tout nouveau groupe de principes actifs. Elle fonctionne également en cas de développement d'une résistance ou d'une intolérance aux ITK plus anciens. Des études ont signalé des résultats extrêmement prometteurs également sur l'utilisation de l'asciminib dans le traitement de première ligne.
Une crise blastique (à savoir une leucémie aiguë, LA) doit être évitée à tout prix, car les options de traitement dans cette phase sont nettement compromises. On s'efforce donc d'identifier et de traiter à un stade précoce les patient(e)s qui ont un risque élevé de développer un état de fait aussi difficile. Si une crise blastique se produit tout de même, il s'agit alors de parvenir en tout premier lieu à la rémission. Ceci peut être effectué par un traitement combiné de chimiothérapie et d'ITK. Il s'agit ensuite de vérifier s'il est possible de pratiquer une allogreffe de cellules souches chez la personne affectée. Heureusement, de telles situations ne se produisent que rarement de nos jours.

En cas de mutations de résistance spéciales

Le ponatinib est un ITK qui n'est pas uniquement mais tout de même principalement employé en présence de la mutation de résistance spéciale *BCR-ABL1*-T315I.

Suivi du traitement

La réponse en cours de traitement est contrôlée à intervalles réguliers au moyen d'examens de tests moléculaires et hématologiques. Dans certaines situations, une nouvelle ponction de moelle osseuse est requise pour la cytogénétique. Fondamentalement, les contrôles de suivi sont plus fréquents dans la première période après le diagnostic voire jusqu'à ce que les objectifs thérapeutiques soient atteints.

- **Contrôle hématologique** (hémogramme): au cours des trois premiers mois toutes les deux semaines, puis tous les trois mois, et plus fréquemment en cas d'effets secondaires hématologiques (toxicité).
- **Contrôle cytogénétique** (chromosome de Philadelphie issu du sang et/ou de la moelle osseuse): en cas d'échec ou de résistance au traitement, afin d'exclure les anomalies chromosomiques additionnelles (ACA) et en cas de progression vers une phase accélérée.
- **Contrôle moléculaire** (transcrits BCR-ABL1 ADNc): tous les trois mois jusqu'à la rémission moléculaire significative ou profonde, puis tous les trois à six mois. Dans des cas particuliers, des contrôles mensuels sont recommandés par exemple chez des femmes souhaitant avoir des enfants et qui ont suspendu leurs ITK.

Effets secondaires

Les divers ITK peuvent avoir différents effets secondaires. (voir les descriptions spéciales à partir de la page 28). Beaucoup d'entre eux apparaissent au cours de la première phase du traitement et sont généralement très faciles à contrôler. Cependant, il se peut que le traitement doit être interrompu temporairement ou que la dose soit réduite provisoirement afin de maîtriser d'abord les effets secondaires. Dans de rares cas, le traitement est arrêté complètement ou modifié en raison des symptômes. On observe notamment au cours de la première phase du traitement une forte dégradation des globules blancs qui libèrent des substances nombreuses et diverses. Les symptômes classiques peuvent être la nausée, des vomissements, la diarrhée, des douleurs musculaires ou des altérations cutanées. La myélosuppression (réduction de la formation de sang dans la moelle osseuse), l'augmentation des enzymes hépatiques, des modifications électrolytiques et des changements de l'électrocardiogramme font également partie des effets secondaires généraux. Les personnes atteintes de LMC ne présentent pas toutes les effets secondaires. Certaines ne présentent

«J'ai eu des effets secondaires sévères au début, et ça a été très difficile. Je me sentais fatigué, j'avais la nausée et de la diarrhée. Mais ça s'est bien arrangé avec le temps.» (Sebastian R.)

Observance du traitement

Même le meilleur des médicaments ne fait aucun effet s'il n'est pas pris. L'observance (respect) du traitement est donc absolument impérative dans le traitement de la LMC, au risque de ne pas pouvoir refouler efficacement la maladie et de favoriser l'apparition de formes plus résistantes. Le mieux est de planifier la prise du médicament dans la routine quotidienne; d'où l'intérêt de toujours respecter la posologie complète aux heures fixes telles que prescrites.
On peut par exemple utiliser différents moyens de rappel, comme la fonction automatique de rappel sur le téléphone portable, pour être incité à prendre son médicament à l'heure indiquée. Même si le traitement aboutit et ne produit pratiquement aucuns symptômes, il est impératif de ne jamais suspendre la prise du médicament sans consulter le médecin.
À ce propos, le contact direct entre les patient(e)s et les médecins ainsi que la surveillance du traitement demeurent des éléments importants afin de garantir l'observance de la thérapie. La prise régulière et sur le long terme des médicaments est le prérequis nécessaire d'avoir une vie prolongée pour les patient(e)s atteint(e)s de LMC.

pratiquement aucun symptôme, tandis que d'autres en souffrent beaucoup. De plus, certains taux de laboratoire peuvent changer; raison pour laquelle les taux du sang, du foie et des reins doivent être étroitement surveillés, surtout au début. Il existe de nos jours de bons médicaments (dits de soutien) qui aident à soulager les symptômes. Aussi, l'activité physique et une alimentation équilibrée permettent à tout un chacun de contribuer à rendre les symptômes plus supportables. D'un autre côté, les antibiotiques, les anticoagulants ou certains psychotropes par exemple peuvent entraîner des interactions. Le pamplemousse et la carambole peuvent également influer sur l'efficacité de médicaments. Toute personne susceptible de prendre de nouveaux médicaments prescrits par le médecin de famille pour d'autres maladies pendant le traitement par ITK doit informer celui-ci du traitement contre la LMC.

Greffe de cellules souches dans le sang

Du fait des énormes progrès réalisés dans le traitement médicamenteux de la LMC, l'importance de la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCS) n'a cessé de diminuer ces dernières années. Cette thérapie risquée et complexe s'adresse par conséquent notamment aux patient(e)s qui réagissent insuffisamment au traitement par ITK ou qui se trouvent à un stade accéléré de la maladie. Tout cela nécessite d'évaluer avec soin les risques aussi bien que les avantages. Dans le cadre d'une GCS allogénique, il s'agit de greffer des cellules souches étrangères, saines et hématopoïétiques par perfusion. Les cellules souches saines doivent provenir de la moelle osseuse d'un parent ou d'une autre personne, à condition de trouver un donneur avec un tissu aussi similaire que possible. Le don de cellules souches à proprement parler peut se faire de deux différentes façons: soit sous forme de don sanguin (appelé don de cellules souches périphériques), soit de moelle osseuse. Aujourd'hui, environ 90% des dons de cellules souches se font sous forme de dons de cellules souches périphériques. Quelques jours avant le don, le donneur reçoit un facteur de croissance (G-CSF) qui produit la multiplication et l'élimination des cellules souches et précurseurs dans le sang. Elles sont filtrées et collectées à l'extérieur de l'organisme dans le cadre d'une aphérèse de cellules souches. La GCS implique pour les patient(e)s atteint(e)s de LMC une contrainte physique importante. Ces personnes sont traitées par chimiothérapie intensive (et le cas échéant par radiothérapie complémentaire) dont les doses de médicaments de chimiothérapie utilisées sont plus élevées.

L'objectif de cette thérapie de conditionnement est de détruire ou à tout le moins de réduire les cellules malignes ou la moelle osseuse malade. Dans le même temps, le système immunitaire doit être affaibli afin d'éviter le rejet des cellules souches saines. Les nouvelles cellules souches saines du donneur s'installent, après la greffe, dans la moelle osseuse et commencent à se multiplier. Idéalement, le retour à une formule sanguine normale intervient en quelques semaines. Le système immunitaire qui se développe de nouveau se met alors à lutter contre les cellules malignes éventuellement encore présentes, par un effet dit de «greffon contre la leucémie». Les frères et sœurs des personnes affectées par la LMC assurent les meilleures chances d'obtenir une concordance des caractéristiques tissulaires (typage HLA). La probabilité d'une concordance se situe à environ 25% chez chaque membre de la fratrie. Des cellules souches adéquates se trouvent également dans des banques de données internationales, dans lesquelles sont enregistrés des millions de donneurs tiers. L'âge et l'état général de la personne affectée ainsi que la phase de la maladie sont également des facteurs importants pour le succès de la GCS. Les patient(e)s jeunes qui sont dans la phase chronique de la LMC ont en effet de meilleures chances de rémission que les patients plus âgé(e)s dans la phase accélérée. En cas de disponibilité de cellules souches provenant d'un donneur adéquat, les chances de survivre à long terme sans ITK sont relativement bonnes.

La GCS a perdu de sa pertinence notamment en raison des très bons traitements médicamenteux qui existent aujourd'hui.

«J'ai pris mes médicaments pendant 14 ans. Je les ai complètement arrêtés il y a trois ans et demi. Mais je me rends tous les six mois en consultation de contrôle pour faire analyser mes taux sanguins. Je suis en rémission profonde jusqu'à aujourd'hui.» (Sebastian R.)

Arrêt des médicaments

Il est possible d'envisager l'arrêt des traitements par ITK dans certaines conditions avec une surveillance stricte. À condition toutefois que les personnes affectées soient parvenues à une rémission moléculaire de long terme et profonde (MR4 ou MR4.5). Plus précisément, elles doivent avoir suivi un traitement par ITK pendant au moins cinq ans (ou quatre ans avec des ITK de 2e génération) et bénéficié d'une rémission moléculaire profonde pendant plus de trois ans, autrement dit un taux de *BCR-ABL1* très bas de ≤ 0,01% (MR4 ou inférieur, voir page 18). En cas de tentative d'arrêt, il convient d'effectuer des contrôles des transcrits *BCR-ABL1* tous les mois pendant la première moitié de l'année, puis tous les trois mois. À la suite de l'arrêt des ITK de première ou de deuxième génération en traitement de première ligne, environ 40 à 60% des patient(e)s conservent leur rémission sans traitement (RST) à long terme. Une étude récente confirme ainsi que la grande majorité des gens peuvent maintenir ce taux de *BCR-*

«Ma vie professionnelle a été impactée par la maladie. Comme je suis pilote, je n'ai pas pu voler du tout pendant les six premiers mois et ensuite seulement sous des conditions très strictes. La situation est revenue à la normale après l'arrêt des médicaments.» (Alexander L.)

ABL1 très faible sans médication. Environ un tiers d'entre eux peuvent connaître un syndrome de discontinuation après l'arrêt du traitement, qui se traduit par des douleurs articulaires et musculaires. Chez la plupart des personnes cependant, ces symptômes se résorbent au bout de quelques semaines.

Beaucoup de patient(e)s sans traitement se trouvent toujours en rémission moléculaire profonde, même des années plus tard. Et pourtant, il existe un risque de rechute qu'il est possible d'endiguer. Il est aussi possible de normaliser les taux en administrant de nouveau des ITK à ces patient(e)s. L'arrêt du traitement doit être envisagé avec soin et toujours soumis à une surveillance étroite par un spécialiste de la LMC. Cela implique des contrôles génétiques moléculaires réguliers, dont les résultats doivent être produits le plus rapidement possible.

Enfants et adolescents

La LMC survient très rarement chez les enfants et les adolescents. Selon certaines estimations, on peut parler de 1 à 2,2 cas par million de personnes dans la tranche d'âge comprise entre 1 et 19 ans. Parmi les symptômes typiques de la phase chronique chez les enfants, on rapporte entre autres de la fatigue et de l'asthénie, des douleurs abdominales, une perte d'appétit et de poids et des infections récurrentes. À un stade accéléré apparaissent des ecchymoses, de l'anémie, des infections graves, des douleurs osseuses et articulaires et des ganglions lymphatiques enflés. Des études cliniques indiquent chez les adolescents des différences génétiques et biologiques cellulaires par rapport à la LMC chez les adultes. De plus, les symptômes cliniques semblent plus agressifs chez les enfants et les adolescents. La proportion des stades avancés est plus élevée chez les adolescents que chez les personnes plus âgées. Les médicaments existants peuvent affecter la croissance des enfants. Pour autant, le traitement par ITK constitue également le traitement de prédilection chez les adolescents. Cela dit, on dispose de moins de données empiriques sur le traitement de long terme avec ces médicaments, tant sur le plan de l'efficacité durable que sur celui des effets secondaires. Afin d'éviter un traitement à vie par ITK, il conviendrait d'envisager une GCS allogénique le cas échéant.

Grossesse et fertilité

En principe, il est également possible aux femmes atteintes de LMC d'avoir des enfants en bonne santé. Il faut toutefois tenir compte d'un certain nombre de choses, comme le fait que la rémission moléculaire profonde et stable (MR4 ou MR4.5) est généralement la condition préalable à une grossesse.

Dans la mesure où les ITK, en plus des kinases BCR-ABL1, inhibent aussi d'autres tyrosine kinases importantes pour le développement embryonnaire, il existe un risque de dommages pour l'enfant à naître, en particulier au cours du premier trimestre. C'est pourquoi les patientes sous traitement par ITK devraient renoncer à tomber enceintes. Si cela devait tout de même se produire inopinément, l'administration de l'ITK doit être suspendu immédiatement en concertation avec le spécialiste de la LMC.

Dans certains cas, le traitement par IFN-alpha peut être poursuivi après l'interruption du traitement par ITK. Si le nombre de leucocytes est trop élevé, il peut s'avérer temporairement utile de réaliser une leucaphérèse (technique par laquelle les globules blancs en excès sont retirés du sang). Le traitement par ITK avant la grossesse ne restreint pas pour autant le futur planning familial.

Dans l'état actuel des connaissances, le traitement par ITK ne pose aucun problème de fertilité chez les hommes, si bien qu'il peut être poursuivi même dans le cas d'un désir d'enfant. En cas de prévision de GCS allogénique, il est recommandé aux jeunes hommes de faire congeler leur sperme avant de commencer le traitement, car il n'est pas certain que la conception soit encore possible après une chimiothérapie à haute dose. Le prélèvement d'ovules suivi de leur cryoconservation est également utile chez les femmes pour lesquelles une SCT allogénique est prévue, ou si elles envisagent une future grossesse lors de la phase stable de la maladie et du traitement. Quoi qu'il en soit, les patientes qui souhaitent avoir des enfants devraient au préalable en parler avec leur médecin spécialiste.

Espérance de vie

La LMC n'est pas curable par traitement médicamenteux chez la plupart des patient(e)s. Cela dit, le recours aux ITK a très nettement augmenté l'espérance ainsi que la qualité de vie des personnes affectées. Alors que la survie était en moyenne de quatre à sept ans avant l'introduction de ces médicaments, des données récentes issues des registres des cancers de Suède et des Pays-Bas montrent que l'espérance de vie des patient(e)s LMC est pratiquement identique à celle du reste de la population. À condition cependant de respecter strictement les consignes thérapeutiques.

Médicaments pour le traitement de la LMC

L'Imatinib

L'inhibiteur imatinib (Glivec®) de la tyrosine kinase BCR-ABL1 a longtemps été le médicament de base pour le traitement de la LMC. On dispose donc déjà de beaucoup de données empiriques sur cet ITK de première génération, qui a été autorisé en Suisse en 2002. Des études cliniques ont montré que l'efficacité et le degré de tolérance de l'imatinib sont nettement supérieurs aux traitements employés auparavant, tels que la chimiothérapie ou l'IFN-alpha.
Une combinaison de ces traitements avec l'imatinib a mené à une rémission moléculaire profonde et une bonne qualité de vie chez la plupart des patient(e)s. La posologie quotidienne d'imatinib (ou de génériques équivalents) en comprimés est généralement de 400mg, mais peut être augmentée ou diminuée selon les circonstances. De manière générale, le traitement avec cet ITK est bien toléré. Les effets secondaires de l'imatinib (ou de génériques équivalents) sont temporaires pour la plupart, bien qu'ils puissent parfois persister sous une forme légère à modérée pendant une période plus longue. Outre les troubles généraux déjà mentionnés, on peut noter aussi un gonflement du visage ou des mains et des pieds (œdème), des douleurs musculaires (myalgie), des troubles électrolytiques (hypophosphatémie) ou digestifs. À l'instar des autres ITK, des altérations de la formule sanguine sont également possibles car l'hématopoïèse risque d'être altérée au début par l'inhibition des cellules leucémiques. Cela se manifeste par un déficit en globules blancs (neutropénie), plaquettes sanguines (thrombocytopénie) ou globules rouges (anémie). Cet état finit par se normaliser généralement en l'espace de quelques semaines. Les fonctions rénales et hépatiques doivent être contrôlées avant et pendant le traitement par l'imatinib.

Le nilotinib

Le nilotinib (Tasigna®), autorisé en Suisse depuis 2007, est un ITK BCR-ABL1 spécifique de la deuxième génération qui en comparaison à l'imatinib agit plus rapidement et puissamment, et se lie de façon encore plus sélective à la tyrosine kinase BCR-ABL1. Par ailleurs, le nilotinib parvient à inhiber plusieurs mutations de *BCR-ABL1* là où l'imatinib ne s'avère plus efficace. La dose recommandée de nilotinib chez les adultes atteints de LMC récemment diagnostiquée est de 300mg deux fois par jour, et après un prétraitement par l'imatinib, de 400mg de nilotinib deux fois par jour. La tolérance du nilotinib, disponible sous forme de gélules, est bonne dans l'ensemble. En plus des symptômes généraux déjà décrits, on note aussi une augmentation des enzymes pancréatiques, des valeurs hépatiques (hyperbilirubinémie indirecte), du glucose (hyperglycémie), des lipides sanguins (hypercholestérolémie) et des modifications de l'ECG (allongement de l'intervalle QT). L'intervalle QT est une mesure de l'électrocardiogramme (ECG). Une prise sur le long terme peut également accroître le risque de maladies cardiovasculaires. De plus, une réduction temporaire des globules rouges et blancs ainsi que des plaquettes peut se produire comme pour la plupart des ITK BCR-ABL1. La plupart des troubles mentionnés ne sont que temporaires.

Le dasatinib

Le dasatinib (Sprycel®) est un ITK BCR-ABL1 spécifique de la deuxième génération autorisée en Suisse depuis 2007, entre autres pour le traitement de la LMC et de la leucémie à chromosome de Philadelphie positif (traitement en première ligne depuis 2010). Le dasatinib bloque ainsi l'enzyme kinase BCR-ABL1 de même que la kinase SRC et toute une série d'autres kinases. Des études font état d'observations qui indiquent que les rémissions cytogénétiques et moléculaires, notamment les rémissions moléculaires profondes, sont plus rapides et fréquentes sous dasatinib que sous imatinib. De plus, cet ITK et ses génériques agissent sur plusieurs mutations du gène *BCR-ABL1*, là où l'imatinib n'agit qu'insuffisamment. Le médicament est disponible sous forme de comprimés pelliculés à la posologie de 100mg/jour, au stade accéléré avec prolifération blastique à 2 x 70mg/jour. Outre les symptômes généraux déjà décrits, les effets secondaires types peuvent recouvrir des épanchements pleuraux (rétention de liquide entre les poumons et la paroi thoracique) et, à long terme, une augmentation de la pression (hypertension) artérielle pulmonaire. Comme le nombre des plaquettes sanguines peut diminuer très rapidement sous dasatinib, le risque de saignement est également accru. La neutropénie, l'anémie et la thrombopénie sont elles aussi assez fréquentes. La plupart des troubles mentionnés ne sont que temporaires. Une prolongation de l'intervalle QT est également possible.

Le bosutinib

Le bosutinib (Bosulif®) est un ITK BCR-ABL1 de la deuxième génération. Il s'agit du quatrième ITK autorisé pour le traitement de première ligne des patients atteints de LMC sans prolifération blastique. Des études ont montré une rémission moléculaire plus fréquente et plus rapide ainsi qu'un taux de progression de la maladie plus faible lors de la prise du bosutinib par rapport à l'imatinib. La dose recommandée du bosutinib est de 400mg une fois par jour. En pratique, une dose de 300mg/jour de bosutinib associée au lopéramide antidiarrhéique s'est avérée efficace.
En plus des symptômes généraux déjà décrits, les effets secondaires typiques peuvent induire de la diarrhée (surtout au début du traitement), de la nausée, des vomissements et des éruptions cutanées. Une toxicité hépatique peut

survenir assez fréquemment aussi (augmentation des alanines aminotransférases ALT et aspartates aminotransférases AST). La prudence est donc de mise si vous avez déjà eu une maladie du foie.

Le ponatinib

Le ponatinib (Iclusig®) autorisé en Suisse depuis 2014 fait partie des ITK BCR-ABL1 (de la troisième génération). Il peut être utilisé comme médicament de deuxième, troisième ou quatrième ligne dès lors que les premières tentatives de traitement avec d'autres médicaments ont échoué. Le ponatinib s'avère utile surtout en cas de résistance due à certaines mutations (mutation de résistance *BCR-ABL1* T315I) aux médicaments utilisés en première, deuxième ou troisième ligne. Le ponatinib demeure toujours efficace même si les autres ITK ne le sont plus en raison des mutations. La dose initiale habituelle du ponatinib est de 30mg une fois par jour. En cas de réponse positive, la dose peut être réduite afin de limiter les effets secondaires potentiels.

Les effets indésirables possibles, en plus des symptômes généraux déjà décrits, présentent une augmentation des enzymes pancréatiques, de l'hypertension artérielle et des complications vasculaires artérielles associées à des événements thrombotiques à risque de crise cardiaque, de la fibrillation auriculaire et un accident vasculaire cérébral. Il est donc nécessaire d'aborder ce médicament de façon critique chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire.

«Mon médecin m'a dit que dans mon cas, l'arrêt des médicaments n'est pas possible. C'est pourquoi je vais devoir les prendre toute ma vie.» (Melissa H.)

L'asciminib

L'asciminib (Scemblix®) est le premier ITK issu d'un nouveau groupe de principes actifs du nom d'inhibiteur STAMP (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket), autorisé en Suisse depuis 2022. L'asciminib inhibe la protéine de fusion nocive BCR-ABL1 en se liant à sa poche de liaison dite myristoyle et non, comme son prédécesseur ITK, à la poche de liaison ATP. Ce médicament de quatrième génération a jusqu'à présent été utilisé chez des patient(e)s adultes ayant une LMC et qui avaient déjà été traité(e)s avec au moins deux autres ITK du fait d'un succès thérapeutique insuffisant ou d'une mauvaise tolérance des médicaments. Les premiers résultats montrent un avantage sur les autres ITK en termes d'efficacité et de tolérabilité. Des études actuellement en cours visent en outre à savoir si un traitement de première ligne à partir de ce principe actif est envisageable. La posologie recommandée des comprimés pelliculés est de 40mg deux fois par jour ou de 80mg une fois par jour. Le dosage de l'asciminib est nettement plus élevé en présence de mutations *BCR-ABL1* T315I. En raison de la très bonne capacité de l'asciminib à inhiber uniquement les protéines BCR-ABL1 malades (haute sélectivité), on a pu observer un profil d'effets secondaires relativement favorable dans des études.

Les effets indésirables types, en plus des symptômes généraux déjà décrits, présentent une augmentation des enzymes pancréatiques, et sur le long terme de l'hypertension artérielle et des événements thrombotiques. On note aussi la possibilité de cytopénies réversibles telles que la thrombocytopénie, la neutropénie et l'anémie.

L'interféron-alpha

L'interféron est une protéine produite par l'organisme qui active les cellules du système immunitaire pour lutter contre les agents pathogènes ou les cellules tumorales. Avant l'introduction des ITK, c'était l'IFN-alpha qui était le traitement standard pour la LMC. L'IFN-alpha présente cependant une moindre efficacité et moindre rapidité, raison pour laquelle il n'est pratiquement plus utilisé de nos jours. L'interféron a continué d'être développé sous la forme d'un interféron pégylé (PEG-IFN-alpha) avec lequel le principe actif est protégé par une structure en forme de chaîne et se libère donc plus lentement. Il se distingue ainsi par une durée d'action plus longue et en règle générale moins d'effets secondaires.

Les effets secondaires types sont des symptômes grippaux tels que la fièvre, la perte d'appétit, la fatigue, des nausées, la perte de poids, la dépression et le manque de concentration. Ils peuvent également donner lieu à des lésions hépatiques et une réduction des leucocytes et des plaquettes. Aujourd'hui, l'IFN-alpha n'est généralement utilisé dans le cas de la LMC que dans des situations particulières, telles que la grossesse. Il fait également l'objet d'essai en combinaison avec des ITK. Diverses études ont ainsi montré que l'IFN-alpha pégylé à faible dose associé à certains ITK induisait une amélioration de la maladie chez les patient(e)s atteint(e)s de LMC.

Chimiothérapie: l'hydroxycarbamide

L'hydroxyurée est un médicament cytostatique employé depuis les années 1970 dans le cadre chimiothérapeutique pour le traitement de la LMC. Elle bloque la production d'ADN et empêche ainsi la division cellulaire de manière à ralentir la progression de la maladie. Étant donné que les cellules cancéreuses se divisent davantage que les cellules saines de l'organisme, la chimiothérapie les cible plus efficacement. Or il existe des cellules saines qui se divisent également plus souvent que d'autres, telles que les cellules des muqueuses ou de l'appareil gastro-intestinal. De sorte que toutes ces cellules, les tumorales comme les saines, se trouvent endommagées par la chimiothérapie classique. Cela induit par conséquent des effets secondaires parfois sévères. Cette chimiothérapie est désormais principalement pratiquée à doses plus faibles, si bien qu'elle est très bien tolérée et que ses effets secondaires sont nettement plus légers. Le

«La maladie a très fortement changé ma façon de voir la vie. Avant j'étais très direct avec les gens, et il m'arrivait de manquer d'empathie. Aujourd'hui, je fais preuve de plus de patience. Je suis beaucoup plus conscient de la brièveté de la vie et j'essaie de profiter encore plus du temps qu'il me reste.»
(Sebastian R.)

traitement par l'hydroxyurée ne permet en fait pas d'obtenir une rémission complète, et la LMC ne peut pas être contenue sur le long terme. C'est pourquoi ce médicament a pratiquement perdu son intérêt depuis l'introduction des ITK dans le traitement de long terme de la LMC. Mais comme l'hydroxycarbamide a une action très rapide, il est aujourd'hui encore utilisé temporairement en début de traitement chez les patient(e)s ayant un nombre élevé de globules.

Méthodes de traitement complémentaires et alternatives

De nombreuses personnes malades d'un cancer cherchent des moyens d'accompagner activement elles-mêmes leur traitement en recourant à des méthodes complémentaires et alternatives. Alors que la médecine complémentaire s'entend comme un surcroît de procédures médicales conventionnelles, la médecine alternative est considérée comme un substitut aux traitements plus classiques. Les procédures médicales alternatives, onéreuses, sont précisément souvent corrélées à des promesses de guérison qui ne sont pourtant aucunement probantes. Tout au contraire, elles peuvent le cas échéant gravement compromettre le déroulement d'un traitement fondé scientifiquement. Les méthodes et substances de la médecine complémentaire quant à elles permettent souvent de soutenir le traitement. Certes, elles n'agissent pas directement contre le cancer en soi, mais elles contribuent à soulager les symptômes de la maladie ou les éventuels effets secondaires, comme la perte d'appétit, la fatigue, les troubles du sommeil, les nausées, les humeurs dépressives ou les douleurs, et aussi à réduire le stress et à améliorer la qualité de vie. La médecine complémentaire combine utilement des méthodes issues des domaines de la nutrition, de l'exercice physique, de la pleine conscience, des thérapies manuelles et de l'administration de diverses substances. Il convient de noter à cet égard qu'un certain nombre de ces substances présentent des interactions indésirables avec certains médicaments et ne doivent donc pas être prises pendant le traitement. Les patient(e)s qui envisagent donc de recourir à des méthodes médicales complémentaires en plus du traitement de la LMC doivent tout d'abord impérativement en parler avec leurs spécialistes.

Participation des personnes affectées elles-mêmes

Une série d'études démontrent que l'activité physique présente à bien des égards une approche efficace pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de LMC. Elle atténue les symptômes et les effets secondaires, renforce le système immunitaire, a un effet préventif contre les infections et aide à réduire le stress mental qui peuvent être inhérents à la maladie elle-même et au traitement.
Les programmes d'activité physique de ce genre peuvent aussi bien inclure des promenades régulières au grand air que de l'entraînement d'endurance (marche, jogging, vélo ou autres sports d'endurance) et l'amélioration de la force musculaire. Le yoga et d'autres pratiques du mouvement originaires d'Extrême-Orient sont également recommandés pour réduire les humeurs dépressives et les symptômes d'anxiété. Un bon sommeil, en suffisance, constitue aussi un très bon moyen pour que l'organisme malade récupère bien. Enfin, une alimentation équilibrée comprenant suffisamment de vitamines, d'acides aminés, d'acides gras oméga-3 et de fibres est un bon moyen de renforcer l'organisme.

«J'ai reçu beaucoup d'informations et de support grâce à mon groupe de soutien LMC. Cela a rendu la situation plus supportable pour moi.» (Melissa H.)

L'utilité des entretiens

La vie est bousculée par le diagnostic de LMC, même s'il n'y a pas encore de symptômes et que le traitement n'a pas encore commencé.
Dans une telle situation, il convient de garder à l'esprit que la majorité des patient(e)s atteint(e)s de LMC peuvent souvent continuer de mener une vie tout à fait normale dans la sphère privée et professionnelle. Et pourtant, un diagnostic de cette nature déclenche bien souvent des peurs et de l'incertitude que les personnes concernées doivent apprendre à gérer.
Il est donc important de pouvoir parler ouvertement de la maladie à quelqu'un. Par exemple des parents, des amis et/ou connaissances, voire d'autres personnes ayant une LMC.
Il est parfois bon de recourir à l'aide professionnelle d'un médecin, psychothérapeute ou psychologue. Il y a également des centres de conseil en oncologie et des groupes d'entraide qui apportent une contribution très précieuse, par exemple en créant des contacts avec d'autres personnes atteintes de LMC ou des spécialistes idoines.

Glossaire

***BCR::ABL1*:** L'échange de deux fragments de gène forme le nouveau gène de fusion BCR-ABL1. qui produit alors la protéine de tyrosine kinase BCR-ABL responsable d'émettre un signal erroné vers la formation sanguine, ce qui est la cause de la LMC.

BCR::ABL1-Transkripte: Ils renseignent sur le type, l'activité et la quantité de certaines séquences génétiques dans le sang. Ils sont fabriqués par la transcription de l'ARN messager (ARNn) en une copie (ADNc).

Blastes: Il s'agit de cellules différenciées qui ne sont pas venues à maturité.

Cellules souches (cellules précurseurs): Elles ont la capacité de se développer en différents types de cellules sanguines. Les cellules souches se trouvent principalement dans la moelle osseuse.

Chromosome de Philadelphie (Ph+): Le chromosome de Philadelphie est créé après un échange mutuel de matériel génétique entre les chromosomes 9 et 22. Il contient le gène BCR-ABL1 responsable de la prolifération incontrôlée des globules blancs.

Granulocytes: Un sous-groupe de globules blancs qui sont surtout chargés de la défense contre les bactéries, les mycoses et les parasites.

Inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK): Il s'agit de médicaments qui visent à interrompre l'approvisionnement des cellules cancéreuses en énergie de sorte à ce que celles-ci ne puissent plus proliférer. Les ITK BCR-ABL1 sont les médicaments les plus importants dans le traitement des LMC.

Leucocytes (globules blancs): Ils repoussent les agents pathogènes et les cellules tumorales propres à l'organisme. On distingue parmi les globules blancs les granulocytes, les lymphocytes et les monocytes.

Leucémies lymphoïdes: Elles proviennent des cellules précurseurs des lymphocytes.

Leucémies myéloïdes: Elles ont leur origine généralement dans des précurseurs de granulocytes ou de monocytes.

Lymphocytes: Ils se trouvent principalement dans les tissus lymphatiques, produisent des anticorps et détruisent les cellules organiques et les cellules tumorales infectées par des virus.

Rémission moléculaire (RM): Il devrait y avoir si possible peu de transcrits BCR-ABL1 détectables dans le sang. On parvient à une réponse moléculaire majeure (RMM) lorsque le taux de BCR-ABL1 diminue à 0,1% ou inférieur (MR3). Une rémission moléculaire profonde se produit lorsque le taux de BCR-ABL1 est inférieur à 0,01% (MR4), 0,0032% (MR4,5) ou 0,001% (MR5).

Les monocytes vdétruisent les intrus, corps étrangers et débris de tissus en les phagocytant.

Mutation: Altération durable du matériel génétique.

PCR (amplification en chaîne par polymérase ou ACP): Méthode de réplication de certaines séquences génétiques.

Rémission: Diminution des signes d'une maladie. On distingue différents stades de rémission.

Foto: Adobe Stock

Informations complémentaires

- **www.knochenmark.ch**
  La Fondation pour la promotion de la greffe de moelle osseuse (SFK) prend en charge les patient(e)s et leurs proches. Elle accompagne des groupes d'entraide et fournit des informations sur les dons de moelle osseuse et de cellules souches sanguines.
- **www.lymphome.ch**
  Une association à but non lucratif qui se consacre aux diverses maladies du lymphome en Suisse.
- **www.krebsliga.ch**
  La Ligue suisse contre le cancer prodigue des informations, des conseils et du soutien aux personnes atteintes de cancer dans 18 ligues cantonales et régionales.
- **www.onkopedia.com**
  Site Internet scientifique très exhaustif animé par de grands spécialistes dans l'espace germanophone. Guides des différentes maladies du sang et liées aux cancers.

Ce guide s›adresse aux personnes atteintes de leucémie myéloïde chronique (LMC), à leurs parents et proches, et à toute personne qui souhaite en savoir davantage sur cette forme de leucémie.

La brochure entend fournir des informations complètes sur la LMC et contribuer à une meilleure compréhension de la maladie.

SFK – Fondation pour la promotion de la greffe de moelle osseuse

info@knochenmark.ch Tél.: +41 (0) 44 383 04 00

www.knochenmark.ch