

Votre patient  
est traité pour une

**Leucémie  
Myeloïde  
Chronique**



# Un lien entre hématologue et généraliste

**V**ous recevez ce document car votre patient est atteint d'une maladie rare, la leucémie myéloïde chronique ou LMC. Les médecins généralistes sont rarement amenés à suivre de tels patients au cours de leur exercice professionnel. C'est pourquoi, en tant que membres de France Intergroupe des leucémies myéloïdes chroniques (Fi-LMC), nous avons souhaité vous transmettre ces quelques informations.

Le pronostic de la maladie ayant considérablement évolué depuis l'arrivée du premier inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) dans les années 2000, votre patient sera amené à vivre longtemps avec sa maladie. Vous aurez donc à le prendre en charge pour différentes pathologies tout au long de sa vie, comme tout autre patient. Mais celui-ci devra suivre un traitement au long cours, ce qui nécessite certaines précautions et attentions particulières.

Répondre à ses questions, à ses inquiétudes, faire la part d'un effet secondaire et d'une pathologie bien distincte... comme toujours dans le cas de maladies chroniques, les échanges entre patients et médecins sont essentiels. Ils facilitent l'établissement d'une relation de confiance et favorise une attitude plus responsable des patients face à leur maladie.

## Conseil scientifique en hématologie

**DR AGNÈS GUERCI-BRESLER,**  
*Hôpital de Brabois, Nancy*

**PR MAURICETTE MICHALLET,**  
*Hôpital Edouard Herriot, Lyon*

**DR FRANCK NICOLINI,**  
*Hôpital Edouard Herriot, Lyon*

**DR DELPHINE RÉA,**  
*Hôpital Saint Louis, Paris*

# SOMMAIRE

Un lien entre hématologue et généraliste	2
Votre patient	5
<b>COMMENT POSE-T-ON LE DIAGNOSTIC DE LA LMC?</b>	<b>6</b>
<b>QU'EST-CE QUE LA LMC?</b>	<b>8</b>
<b>COMMENT EST-ELLE PRISE EN CHARGE PAR L'HÉMATOLOGUE?</b>	<b>10</b>
<b>COMMENT LE PATIENT RÉPOND-IL AU TRAITEMENT?</b>	<b>12</b>
<b>LE TRAITEMENT EST-IL BIEN TOLÉRÉ?</b>	<b>14</b>
<b>COMMENT SE COMPORTE VOTRE PATIENT SUR LA DURÉE?</b>	<b>16</b>
<b>COMMENT RÉPONDRE À UN DÉsir D'ENFANT?</b>	<b>18</b>
<b>OÙ TROUVER LES INFORMATIONS DE RÉFÉRENCE?</b>	<b>19</b>

## La LMC en bref

- Incidence stable: 1 à 2 nouveaux cas pour 100 000 habitants et par an<sup>(1,2)</sup>, soit 600 nouveaux cas par an en France<sup>(3)</sup>.
- L'incidence augmente avec l'âge, avec une médiane entre 45 et 67 ans<sup>(1)</sup>.
- 12 à 30 % des patients sont âgés de 60 ans et plus<sup>(4)</sup>.
- Prépondérance masculine (1,3 homme pour 1 femme)<sup>(1)</sup>.
- Prévalence en augmentation du fait de l'efficacité des traitements et de l'augmentation de l'espérance de vie des patients<sup>(2)</sup>.

(1) Faderl S, Talpaz M, Estrov Z and Kantarjian HM. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. Ann Intern Med. 1999; 131:207-19.

(2) Rohrbacher M. and Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2009; 22:295-302.

(3) FNCLCC : [http://www.fnclcc.fr/fr/patients/dico/definition.php?id\\_definition=922](http://www.fnclcc.fr/fr/patients/dico/definition.php?id_definition=922)

(4) Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R and Kantarjian HM. N Engl J Med. 1999 Jul 15;341:164-72.\*

# VOTRE PATIENT

Monsieur ou Madame .....

est suivi(e) pour une LMC au sein du service d'hématologie de:

Hôpital : .....

Service : .....

Joindre l'hématologue:

Tél.: .....

E-mail: .....

**Traitement** par: .....

Date : .....

*Tampon*

• **Autres traitements**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

• **Autres éléments à signaler**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# COMMENT POSE-T-ON LE DIAGNOS

La LMC est le plus souvent découverte de façon fortuite à l'occasion d'un bilan de santé. Mais certains signes d'appels doivent alerter le médecin traitant.

► **85 %**  
des patients  
sont  
diagnostiqués en  
phase chronique  
de la maladie <sup>(4)</sup>

Le diagnostic de LMC est du ressort de l'hématologue. Il repose sur la détection de la présence du gène BCR-ABL ou de ses transcrits. L'histoire naturelle de la maladie comprend 3 phases : la phase chronique, la phase accélérée et la phase blastique. Cette évolution des phases a été bouleversée par l'apparition des inhibiteurs de tyrosines kinases dans le début des années 2000. La découverte de la maladie est le plus souvent fortuite, à la suite d'une numération de la formule sanguine, dans le cadre d'un bilan de santé <sup>(1,4)</sup>.

Certains signes cliniques ou l'apparition de complications d'emblée doivent inciter le médecin généraliste à demander une numération et à adresser rapidement le patient à un hématologue. Cette démarche n'est pas une urgence en dehors de complications majeures comme certaines thromboses ou en cas d'hyperleucocytose très marquée par exemple.

## Caractéristiques de la numération de la formule sanguine (NFS) en cas de LMC <sup>(1, 5, 6, 7)</sup>

► Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, avec une myélémie équilibrée, éventuellement une basophilie et une éosinophilie. Tous les stades de la différenciation granuleuse sont représentés, il n'y a pas d'excès de forme leucémique jeune majoritaire ni

d'insuffisance médullaire, à la différence d'une leucémie aiguë.

- ▶ Des plaquettes normales ou augmentées en phase chronique et inférieures à 100 000 mm<sup>3</sup> dans les phases plus avancées.
- ▶ Une hémoglobine normale ou un peu abaissée (pas de polyglobulie)

## Existence de signes cliniques (1, 5)

- ▶ Fatigue, altération de l'état général
- ▶ Saignements
- ▶ Amaigrissement
- ▶ Sueurs inexpliquées
- ▶ Signes en rapport avec une splénomégalie: gêne abdominale, douleur splénique importante, (la rupture de rate reste exceptionnelle).

## Apparition de complications d'emblée(3, 5, 8)

- ▶ Complications liée à une hyperuricémie (crise de goutte, colique néphrétique)
- ▶ Priapisme chez l'homme. Même s'il est rare, il doit conduire immédiatement à une numération.
- ▶ Complications thrombotiques chez les patients très hyperleucocytaires comme une diminution brutale de l'acuité visuelle liée à une thrombose de la veine centrale de la rétine, ou un syndrome de Budd Chiari.

## A proposer au patient

**Un accompagnement psychologique** est généralement proposé au patient au moment de l'annonce du diagnostic par l'hématologue. Cette proposition peut être réitérée à différents moments de la maladie. Il est important que les patients sachent qu'ils peuvent y avoir recours à tout moment s'ils le souhaitent, en formulant leur demande auprès du médecin généraliste ou de l'hématologue.

(1) Faderl S, Talpaz M, Estrov Z and Kantarjian HM. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. Ann Intern Med. 1999; 131:207-19.

(3) FNCLCC : [http://www.fnclcc.fr/fr/patients/dico/definition.php?id\\_definition=922](http://www.fnclcc.fr/fr/patients/dico/definition.php?id_definition=922)

(4) Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R and Kantarjian HM. N Engl J Med. 1999 Jul 15;341:164-72.\*

(5) Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia : update on biology and treatment. Oncology (Williston Park). 1999; 13: 169-180.

(6) Quintas-Cardama A et al. Chronic Myeloid Leukemia: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc. July 2006; 81:973-988.

(7) Clarkson B et al. Chronic Myelogenous Leukemia as a paradigm of early cancer and possible curative strategies. Leukemia 2003;17:1211-1262.

(8) Savage DG et al. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukemia seen at referral centre over a 16-year period. Br J Haematol 1997; 96:111-116.

# QU'EST-CE QUE LA LMC?

La LMC est due à une anomalie chromosomique qui touche les précurseurs de la lignée myéloïde. Elle entraîne une expansion anormale des granulocytes en phase chronique.

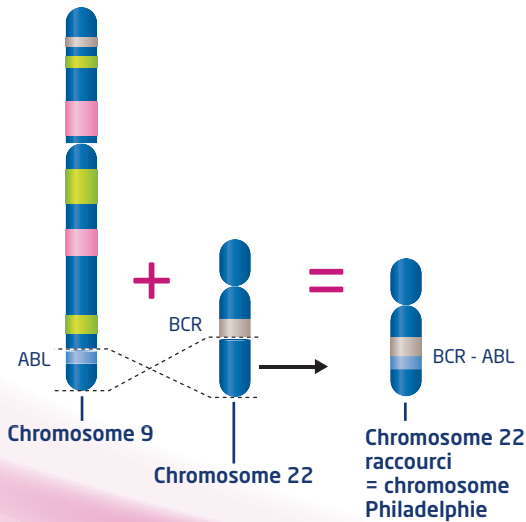
## A dire au patient :

- ▷ Les raisons de l'apparition du **chromosome Philadelphie** ne sont pas connues.
- ▷ L'**anomalie génétique** de la LMC ne touche pas les cellules de la reproduction, elle n'est donc pas héréditaire.
- ▷ La LMC n'est pas **contagieuse**

La LMC est liée à la présence d'une anomalie acquise dans les cellules souches hématopoïétiques: le chromosome Philadelphie. Ce chromosome provient d'un échange de matériel génétique entre le chromosome 9 et le chromosome 22. Cette anomalie est à l'origine d'un gène anormal BCR-Abelson (ABL) (voir schéma ci-dessous). Ce gène est un oncogène, il code pour la une protéine, la tyrosine kinase Bcr-Abl, qui favorise la prolifération des cellules qui la produisent et qui conserve leur propriétés de maturation. Il entraîne une expansion anormale des précurseurs des granulocytes en phase blastique (voir p. 9) <sup>(9)</sup>.

La LMC est un syndrome myéloprolifératif

## Formation du chromosome Philadelphie <sup>(5)</sup>



(4) Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R and Kantarjian HM. N Engl J Med. 1999 Jul 15;341:164-72.\*  
(5) Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia : update on biology and treatment. Oncology (Williston Park). 1999; 13: 169-180.  
(9) Ren R. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. Nat Rev Cancer 2005 ; 5 : 172-83.  
(10) Hochhaus A, O'Brien SG, Gullhot F et al. Six-year follow up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. Leukemia 2009 ; 23 : 1054-1061.

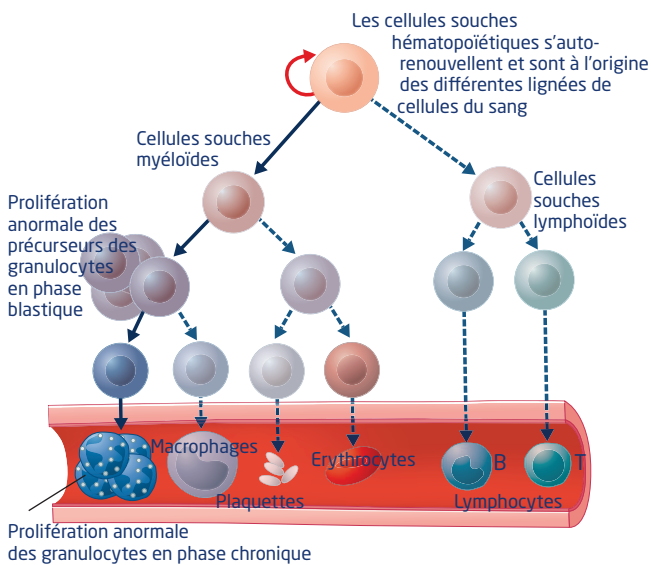


prolifération myéloïde de la moelle osseuse<sup>(1,4)</sup>. En l'absence de traitement adapté, elle évoluait systématiquement en 3 phases (chronique, accélérée, blastique) vers une leucémie aiguë mortelle<sup>(4,5)</sup>. Le pronostic a été radicalement changé par l'arrivée du premier inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) en 1998. De nos jours, la plupart des patients restent en phase chronique contrôlée durant de nombreuses années. 93 % d'entre eux sont toujours en phase chronique après 6 ans sous ITK<sup>(10)</sup>. Un diagnostic, une prise en charge et une mise en route des traitements au sein d'une structure spécialisée en hématologie restent cependant indispensables, car un passage en phase aiguë est toujours possible.

► **82 %**  
des patients  
en survie sans  
progression  
à 6 ans sous ITK<sup>(10)</sup>

► **5 %**  
taux de mortalité  
à 6 ans<sup>(10)</sup>

## Expansion de la lignée des granulocytes dans la LMC



# COMMENT EST-ELLE PRISE EN CH

Une fois le diagnostic confirmé, le traitement de choix repose sur les inhibiteurs de tyrosine kinase en première intention. Un suivi reste indispensable au long cours.

## A dire au patient :

▶ Le prétraitement est un traitement transitoire en attendant la certitude diagnostique. Il n'est pas systématique

## A dire au patient :

▶ Le traitement par ITK est un traitement :

- ciblé
- oral
- qui ne nécessite pas d'hospitalisation
- qu'il ne faut pas arrêter

### Un prétraitement non systématique <sup>(11)</sup>

Dans les formes très hyperleucocytaires, symptomatiques, rapidement prolifératives ou avec complications initiales, on peut être amené à faire une cytoréduction par un antinéoplasique. Un traitement de l'hyperuricémie ou en prévention de l'hyperuricémie peut également être prescrit avant d'avoir la certitude diagnostique de LMC.

### La première ligne de traitement <sup>(11)</sup>

Elle est actuellement basée sur le premier inhibiteur de la tyrosine kinase.

### La deuxième ligne de traitement <sup>(11,12)</sup>

Environ 30% des patients vont arrêter le traitement de première ligne pour raison d'intolérance ou de résistance. Chez ces patients, les ITK de deuxième génération, actuellement indiqués en deuxième intention, sont recommandés.

### La place de l'allogreffe de moelle osseuse <sup>(11)</sup>

La greffe, qui fut un traitement possible chez les patients jeunes avant l'arrivée des ITK, n'a aujourd'hui plus sa place en première ligne en phase chronique, car les courbes de survie lui sont moins favorables. La question ne se pose que dans les phases avancées ou en cas d'échec avec les ITK et nécessite la concertation de spécialistes.

## Les interactions médicamenteuses <sup>(12)</sup>

Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont métabolisés par le foie, essentiellement par la voie du cytochrome P450. Tous les médicaments métabolisés par la même voie sont donc sources d'interactions médicamenteuses, soit en diminuant l'efficacité, soit en augmentant la toxicité de l'ITK, celle de l'autre médicament ou même des deux médicaments conjointement (exemple des azolés).

Malgré cela, il existe peu de contre-indications formelles, surtout lorsqu'il s'agit de traitements de courte durée associés aux ITK (grippe, anesthésie locale pour intervention dentaire, etc.). Pour des traitements plus longs ou en cas d'anesthésie générale, mieux vaut en référer à l'hématologue.

## Un suivi au long cours indispensable <sup>(11)</sup>

Un suivi du traitement au plan hématologique, cytogénétique et moléculaire est indispensable (voir tableau p.12). Au long cours, le suivi moléculaire (tous les 3 à 6 mois) et cytogénétique (tous les 12 mois) permet de surveiller la stabilité de la réponse au traitement, afin de détecter tout problème de façon précoce. L'apparition de toute cytopénie ou d'une modification inexpliquée de la numération doit conduire à orienter le patient vers son hématologue. Il n'y a pas d'inquiétude à avoir tant que les fluctuations restent dans les normes.

### A dire au patient:

- ▷ Ne pas arrêter le traitement par ITK en cas de traitement additionnel court
- ▷ Prévenir l'hématologue en cas de traitements plus longs ou d'anesthésie générale

(11) Baccarani M, Cortes J, Pane F et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2009; 27:6041-51.

(12) Peng B et al. Clinical pharmacokinetics of imatinib. *Clin Pharmacokinet* 2005. 44(9): 879-894.

# COMMENT LE PATIENT RÉPOND-IL

Des objectifs thérapeutiques bien définis doivent être obtenus dans les mois qui suivent la mise en place du traitement. D'autres options thérapeutiques doivent être envisagées et discutées s'ils ne sont pas atteints.

## La réponse optimale au traitement <sup>(1)</sup>

Le patient rencontrera son hématologue tous les 3 mois au cours de la première année, voire de la deuxième année, pour mesurer l'intensité de sa réponse au traitement. Il existe des objectifs à atteindre qui conditionneront ses chances de survie et de survie sans progression. Si le traitement est bien toléré et que la réponse est optimale, le traitement sera prolongé au long cours.

Objectifs thérapeutiques	Marqueurs cliniques et/ou biologiques	Méthode d'analyse
<b>1. Réponse hématologique complète (RHC)</b> avant le 3 <sup>e</sup> mois de traitement	<ul style="list-style-type: none"><li>• plaquettes &lt; 450.10<sup>9</sup>/L</li><li>• GB &lt; 10.10<sup>9</sup>/L</li><li>• Absence de granulocytes immatures et basophiles &lt; 5 %</li><li>• Rate non palpable</li></ul>	NFS et examen clinique <ul style="list-style-type: none"><li>• Au moment du diagnostic : toutes les 2 semaines</li><li>• Une fois la RHC atteinte : tous les 3 mois ou dès que nécessaire</li></ul>
<b>2. Réponse cytogénétique complète (RCyC)</b> dans les 12 premiers mois de traitement	Absence de chromosome Philadelphie	Caryotype conventionnel ou technique d'hybridation <i>in situ</i> (FISH) <ul style="list-style-type: none"><li>• Au diagnostic, à 3 et à 6 mois, puis tous les 6 mois.</li><li>• Une fois la RCyC atteinte : tous les 12 mois.</li></ul>
<b>3. Réponse moléculaire majeure (RMM)</b> dans les 18 premiers mois de traitement	Transcrits BCR-ABL $\geq 0.10$ %	Mesure du taux de transcrits BCR-ABL par PCR quantitativesanguine <ul style="list-style-type: none"><li>• A partir du diagnostic : tous les 3 mois..</li><li>• Une fois la RMM atteinte : tous les 6 mois.</li></ul>

**RHC** : Réponse Hématologique Complète

**RCyC** : Réponse Cytologique Complète

**RcyP** : Réponse Cytologique Partielle

**RMM** : Réponse Moléculaire Majeure

**Ph+** : Présence de cellules porteuses du chromosome Philadelphie

# AU TRAITEMENT?

## Les réponses sub-optimales <sup>(11)</sup>

Elles constituent une phase transitoire. Les patients pourraient éventuellement répondre au traitement spécifique, mais les chances d'obtenir une réponse optimale sont réduites. L'hématologue effectue alors un bilan, puis envisagera d'autres options thérapeutiques si nécessaire.

## Les résistances au traitement <sup>(11)</sup>

Les mutations de la tyrosine kinase Bcr-Abl, détectables plusieurs mois avant la rechute, sont responsables d'au moins 50 % des résistances aux traitements par ITK et justifient, pour certaines d'entre elles, un passage à un ITK2 <sup>(13, 14)</sup>. La présence de ces mutations peut témoigner d'une progression de la maladie vers un stade accéléré ou de crise blastique<sup>(15)</sup>. Il est donc recommandé de les rechercher en cas d'échec, de réponse sub-optimale au traitement ou d'augmentation significative des transcrits. Il est à noter qu'une telle augmentation des transcrits peut aussi être le reflet d'une mauvaise observance. Par ailleurs, il existe d'autres mécanismes de résistance, comme la surexpression de BCR-ABL, l'activation d'autres voies de signalisation intracellulaire (indépendantes de Bcr-Abl), etc. Enfin, certains patients, très rares, ne répondent malheureusement à aucun traitement. Ces examens de biologie moléculaire sont également recommandés avant de débiter un nouveau traitement <sup>(11)</sup>.

### Réponse sub-optimale <sup>(11)</sup>

- ▷ à 3 mois : absence de Rcy (Ph+>95%)
- ▷ à 6 mois : < RCyP (Ph+>35%)
- ▷ à 12 mois : RCyP (1%< Ph+<35%)
- ▷ à 18 mois : < RMM
- ▷ à tout moment : perte de la RMM, présence de certaines mutations

### Echec thérapeutique<sup>(11)</sup>

- ▷ à 3 mois : < RHC
- ▷ à 6 mois : absence de Rcy (Ph+>95%)
- ▷ à 12 mois : < RCyP (Ph+ > 35%)
- ▷ à 18 mois : < RCyC
- ▷ à tout moment :
  - perte de la RHC, RCyC,
  - apparition de certaines mutations
  - évolution clonale ACA/Ph<sup>+</sup>

(11) Baccarani M, Cortes J, Pane F et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2009; 27:6041-51.

(13) Baccarani M, Pane F, Saglio G. et al. Monitoring treatment of chronic myeloid leukemia. Haematologica. 2008; 93: 161-169.

(14) Deininger MW, Buchdunger E and Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukaemia. Blood. 2005; 105: 2640-2653.

(15) Hughes T, Deininger M, Hochhaus A et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. Blood. 2006; 108: 28-37.

# LE TRAITEMENT EST-IL BIEN TOL

Les inhibiteurs de tyrosine kinase peuvent entraîner des effets indésirables qui se réduisent au fil du temps chez une grande majorité de patients.

## Les effets secondaires cliniques <sup>(16)</sup>

Les plus fréquemment évoqués sont:

- ▶ Rétention hydrosodée et phénomènes œdémateux
- ▶ Troubles gastro-intestinaux (diarrhées, constipation, nausées, vomissements)
- ▶ Crampes musculaires et douleurs musculo-squelettiques. Elles sont rarement intenses et le vécu peut en être très différent d'un patient à un autre.
- ▶ Phénomènes allergiques (moins fréquents): dermatites, eczéma, rash

La fatigue est un élément quasi-permanent, sans que l'on sache vraiment s'il est imputable au traitement, et auquel il n'est pas facile d'apporter de réponse. Il faut bien sûr éliminer les autres causes possibles de fatigue comme une anémie ou une dépression par exemple.

## Les effets secondaires biologiques <sup>(12)</sup>

Ils sont recherchés par l'hématologue et peuvent être décelés par les examens suivants. ▶ NFS: neutropénie, thrombopénie, anémie

- ▶ Ionogramme sanguin et notamment hypocalcémie, hypophosphorémie et hypomagnésémie,
- ▶ Bilan rénal: glycosurie, protéinurie, uricémie, créatininémie, etc.
- ▶ Bilan hépatique: transaminases, Gamma GT, phosphatases alcalines.

La découverte d'une anomalie du bilan hépatique par le médecin généraliste doit

inciter celui-ci à des investigations complémentaires qu'il pourra ensuite transmettre à l'hématologue.

- ▶ taux de prothrombine, bilirubine et albuminémie
- ▶ Amylase, lipase.

## Prise en charge de ces effets secondaires <sup>(17, 18)</sup>

Lorsque ces symptômes interfèrent avec la vie du malade, il est nécessaire de mettre en place des traitements symptomatiques:

- ▶ En cas de troubles digestifs: antinauséeux, antidiarhéiques, antalgiques, etc.
- ▶ En cas de crampes: corriger la calcémie et la magnésémie si elles présentent des valeurs trop basses, les dérivés de la quinine sont souvent efficaces.
- ▶ En cas d'événements indésirables graves ou non graves mais chroniques, ne répondant pas au traitement symptomatique: diriger le patient vers son hématologue pour qu'il envisage un changement de traitement.
- ▶ En cas de douleur: utiliser des antalgiques de palier I, en fonction de la tolérance du patient. L'utilisation de certains antalgiques de palier II est possible sous ITK.

### Attention à ne pas passer à côté d'un diagnostic différentiel!

Du fait de leurs nombreuses interactions médicamenteuses possibles, nombre de symptômes cliniques sont facilement attribués aux ITK. Pourtant, cela est rarement le cas une fois que les malades sont bien contrôlés. L'apparition de tout symptôme inhabituel doit alors inciter à rechercher une autre étiologie. Il est préférable d'en avertir l'hématologue.

(12) Peng B et al. Clinical pharmacokinetics of imatinib. Clin Pharmacokinet 2005; 44(9): 879-894.  
(16) Guilhot F. Indications for Imatinib Mesylate Therapy and Clinical Management. The Oncologist 2004;9:271-281  
(17) Mauro MJ and Deininger MW. Management of drug toxicities in chronic myeloid leukaemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2009; 22:409-29.  
(18) Etienne G et al. Bull Cancer sous presse.

# COMMENT SE COMPORTE VOTRE

Un arrêt de traitement peut provoquer une reprise de la maladie. L'observance est donc un élément déterminant pour maintenir une bonne réponse au traitement.

## Une prise régulière indispensable

Aujourd'hui les traitements dont on dispose permettent de contrôler la maladie, mais ne la guérissent pas. Si le patient arrête son traitement, et même s'il a obtenu une réponse complète sur une longue durée, la maladie reprend le plus souvent.

L'observance doit être supérieure à 90 % pour maintenir l'efficacité du traitement. Celui-ci ne doit donc pas être arrêté, sauf pour des raisons médicales (anesthésie générale, forte gastro-entérite, nécessité de prise d'un médicament présentant une forte interaction avec les ITK, etc.) et pour de courtes périodes.

► **90 %**  
**d'observance**  
**minimale pour**  
**maintenir l'efficacité**  
**du traitement** <sup>(19)</sup>

## A dire au patient :

- La LMC est une maladie grave.
- L'arrêt ou la prise irrégulière du traitement entraîne une reprise de la maladie.
- La survie sans progression à 5 ans des patients ne prenant pas correctement leur traitement (<90% des doses prévues) est bien moins bonne <sup>(19)</sup>.

## Les facteurs de mauvaise observance <sup>(20, 21, 22)</sup>

Compte tenu de son implication dans le maintien de l'efficacité du traitement, il importe d'identifier tout facteur pouvant compromettre l'observance:

- **Facteurs personnels**
- **Facteurs liés au traitement:**
  - Rythme du traitement
  - Complexité du traitement
  - Polymédication
  - Interactions alimentaires
  - Effets secondaires



# PATIENT SUR LA DURÉE?

## Modification de traitement

Seul l'hématologue peut décider d'un arrêt ou d'une modification du traitement par ITK. Les seules circonstances dans lesquelles cela est envisagé sont:

- ▶ une efficacité insuffisante
- ▶ une mauvaise tolérance

## Arrêt de traitement

Même en cas de maladie indétectable (réponse moléculaire complète) sur une longue durée, les arrêts de traitements ne peuvent s'envisager que sous surveillance stricte dans le cadre d'essais cliniques.

### A dire au patient:

- ▶ Donner les résultats de la maladie résiduelle au patient, les chiffres sont plus concrets.
- ▶ Expliquer que le médecin n'est pas là pour juger quand il interroge le patient sur son observance, mais pour l'aider. La réponse doit être honnête car elle influe sur une éventuelle décision de changement thérapeutique.

## Les situations à risque de rechute

- Une augmentation même minime des taux de transcrits BCR-ABL <sup>(11, 23)</sup>
- Une réponse partielle après le premier traitement <sup>(24)</sup>
- L'apparition de mutations sur la tyrosine kinase bcr-abl <sup>(25, 26)</sup>
- Une mauvaise observance du patient au traitement <sup>(19)</sup>
- L'apparition d'anomalies chromosomiques additionnelles <sup>(25, 27)</sup>

(19) Marin D, Bazeos A, Mahon FX et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol.* 2010; 28:2381-88.

(20) Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:56-66.

(21) DiMatteo MR, Haskard KB, Williams SL. Health beliefs, disease severity, and patient adherence: a meta-analysis. *Med Care.* 2007;45(6):521-8.

(22) Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *New Engl J Med.* 2005;353:487-496.

(23) Press RD, Galderisi C, Yang R et al. A half-log increase in BCR-ABL RNA predicts a higher risk of relapse in patients with chronic myeloid leukemia with an imatinib-induced complete cytogenetic response. *Clin Cancer Res.* 2007;13:6136-43.

(24) Hughes T and Branford S. Molecular monitoring of BCR-ABL as a guide to clinical management in chronic myeloid leukaemia. *Blood Rev.* 2006;20:29-41.

(25) Gore ME, Mohammed M, Ellwood K et al. clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 2001; 293:876-80.

(26) Shah NP, Nicoll JM, Nagar B et al. Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukaemia. *Cancer Cell* 2002; 2:117-25.

(27) Hochhaus A, Kreil S, Corbin AS et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. *Leukemia.* 2002;16:2190-6.

# COMMENT RÉPONDRE À UN DÉSIR D'ENFANT ?

La LMC peut survenir de façon moins fréquente chez des personnes jeunes<sup>(4)</sup>.

Le projet d'une conception doit alors être entendu et accompagné.

## Chez les hommes

Il n'existe pas de problème de malformation fœtale ni de risque d'anomalies génétiques dans la descendance chez les hommes sous ITK de première génération<sup>(28)</sup>. En revanche, il y a un risque, non systématique, de réduction de la fertilité<sup>(29,30)</sup>. Une conservation de sperme est donc recommandée avant la mise en route du traitement. Il existe peu de données concernant les ITK de seconde génération pour le moment.

## Chez les femmes

Chez les femmes, il n'est pas possible d'envisager une grossesse sous inhibiteur de tyrosine kinase car il existe un risque de malformation fœtale significatif<sup>(31)</sup>. L'interruption du traitement durant la période de conception et/ou de grossesse est possible, mais peut susciter une rechute de la maladie, même chez les femmes bien stabilisées (en Réponse Moléculaire Complète)<sup>(28)</sup>.

Tout projet de grossesse doit être d'abord discuté avec l'hématologue. Il devra ensuite être réfléchi de façon collégiale entre la patiente et son conjoint, l'hématologue et le gynécologue.

(4) Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R and Kantarjian HM. N Engl J Med. 1999 Jul 15;341:164-72.\*

(28) Ault P, Kantarjian H, O'Brien S et al. Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. J Clin Oncol. 2006; 24: 1204-8.

(29) Seshadri T, Seymour JF, Mc Arthur GA. Oligospermia in a patient receiving imatinib therapy for the hypereosinophilic syndrome. N Engl J Med 2004; 351: 2134-5.

(30) Maloisel F, Zamfir A, Bannada K and Clavert A. Semen analysis during imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia. Haematologica 2007; 92 (Abstract 540).

(31) Pye SM, Cortes J, Ault P et al. The effect of imatinib on pregnancy outcome. Blood 2008; 111:5505-8.