



HNHCP
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group



**Infirmiers en hématologie
et professionnels de la santé (HNHCP)**

**Leucémie myéloïde chronique (LMC)
et
Leucémie lymphoïde chronique (LLC):**

**Une ressource destinée aux
professionnels de la santé**

Cher/chère confrère,

C'est avec grand plaisir que Le Groupe des infirmières et des professionnels de la santé en hématologie (HNNCP) présente le programme d'apprentissage «Leucémies Chroniques: Une ressource destinée aux professionnels de la santé».

Une faculté d'infirmières spécialisées travaillant dans le domaine de l'hématologie/oncologie, des hématologues et des défenseurs des patients ont collaboré pour développer ce programme complet dédié à la leucémie chronique. Ce programme aborde des sujets pertinents pour l'approche de l'équipe multidisciplinaire pour la prise en charge des patients atteints de leucémie chronique et de leurs soignants. Les infirmières, les autres professionnels de la santé alliés et les organisations de patients jouent un rôle important dans ce processus et le HNNCP est heureux de partager avec vous les informations les plus récentes et les recommandations mises à jour pour traiter les aspects uniques de la réponse aux besoins du patient tout au long de la lutte contre la maladie.

Le programme de ressources sur la leucémie chronique pour les professionnels de la santé a été rendu possible grâce à une bourse d'études d'AbbVie AG, AstraZeneca, Novartis Pharma Switzerland AG et Pfizer AG.

Au nom du groupe des infirmières et des professionnels de la santé en hématologie et de la faculté qui a travaillé sur cette initiative, nous espérons que la Ressource de leucémie chronique vous sera utile dans vos soins aux patients atteints de leucémie chronique.

Sincères salutations,

Erik Aerts

Président

Groupe des infirmières en hématologie et des professionnels de la santé

Le Groupe des infirmières et des professionnels de la santé en hématologie remercie les personnes suivantes pour leur examen et leurs contributions à ce programme d'apprentissage.

Faculté:

Erik Aerts (Zurich, Suisse)

Tina Brooks (Leicester, Royaume-Uni)

Yves Chalandon (Genève, Suisse)

Carol Krcmar (Allemagne)

Giora Sharf (Netanya, Israël)

Tamar Tadmor (Haïfa, Israël)

L'achèvement en temps opportun de ce programme d'apprentissage sur la leucémie chronique n'aurait pas été possible sans le soutien éditorial de Carol Krcmar (rédactrice médicale).

Le Groupe des infirmières et des professionnels de la santé en hématologie remercie les personnes suivantes pour leur examen et leurs contributions à cette brochure:

Irene Caballes (Londres, Royaume-Uni)

Leucémie chronique: Une ressource pour les professionnels de la santé est également disponible en ligne sur

www.hemcare.org

Date de préparation: 09.2023

Copyright© 2023, by the HNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Tous droits réservés

AbbVie AG, AstraZeneca, Novartis Pharma Switzerland AG et Pfizer AG n'ont eu aucune influence sur le choix du contenu de la brochure.

Table des matières

Avant-propos	3
Module I: Comprendre la leucémie chronique	7
Module II: LLC: Diagnostic, stadification et évaluation des risques	13
Module III: CML: Diagnostic, stadification et évaluation des risques	23
Module IV: Stratégies de traitement des leucémies chroniques	31
Module V: Prise en charge du patient atteint de leucémie chronique	47
Leucémie chronique - Glossaire	61



Faits en bref

1. Les leucémies sont des cancers des tissus hématopoïétiques, principalement de la moelle osseuse.
2. La leucémie lymphoïde chronique (LLC), qui touche le plus souvent les personnes âgées, est un cancer d'un sous-type de globules blancs, les lymphocytes B.
3. La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une tumeur maligne peu fréquente provenant des cellules souches hématopoïétiques dans la phase chronique de la maladie qui envahissent le système sanguin périphérique.
4. La LLC résulte d'une ou plusieurs mutations acquises du matériel génétique d'une seule cellule de la moelle osseuse, dans ce cas, les cellules B CD5+.
5. L'état de mutation des gènes à chaîne lourde d'immunoglobuline (IGHV) influence l'histoire naturelle de la LLC; les cellules mutées restent stables ou se développent plus lentement que les cellules non mutées.
6. La LMC est associée à une anomalie génotypique bien définie, le chromosome Philadelphie (Ph), qui est formé par une translocation entre des parties des chromosomes 9 et 22. L'oncogène responsable de la leucémie, BCR-ABL1, est instable et susceptible de développer des anomalies génomiques multiples et hétérogènes.
7. Le gène ABL1 signale aux cellules de produire de la tyrosine kinase, qui contrôle la croissance cellulaire; une surproduction de tyrosine kinase entraîne une surproduction de granulocytes. Les granulocytes ont l'oncogène BCR-ABL1 qui cause la LMC et sont appelés cellules leucémiques ou LMC.

Module I: Comprendre la leucémie chronique

- A. Épidémiologie et physiopathologie de la leucémie lymphoïde chronique (LLC)
 - a. Épidémiologie
 - b. Physiopathologie
 - i. Causes et facteurs de risque
 - c. Types
- B. Épidémiologie et physiopathologie de la leucémie myéloïde chronique (LMC)
 - a. Épidémiologie
 - b. Physiopathologie
 - i. Causes et facteurs de risque

Références

Introduction

Les leucémies sont des cancers des tissus hématopoïétiques, principalement de la moelle osseuse. Les cellules sanguines anormales peuvent généralement être détectées en premier dans le sang, mais peuvent impliquer d'autres sites tels que la rate, les ganglions lymphatiques et d'autres sites. Les cellules cancéreuses ne fonctionnent pas normalement et peuvent entraîner des complications telles que des infections et des saignements.

La leucémie peut être lymphocytaire ou myéloïde en fonction des cellules de la moelle osseuse d'origine affectées.

La leucémie lymphoïde chronique (LLC), également connue sous le nom de leucémie lymphoïde ou lymphocytaire et de lymphome à petits lymphocytes (SLL), est un cancer d'un sous-type de globules blancs, les lymphocytes B. Dans la LLC, il y a une accumulation progressive de lymphocytes matures, qui sont généralement monoclonaux ou génétiquement identiques. La LLC est un cancer chronique ou indolent qui se présente comme une accumulation progressive de lymphocytes B matures incompétents, c'est le cancer hématologique le plus fréquent.

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une tumeur maligne provenant des cellules souches hématopoïétiques dans la phase chronique de la maladie qui envahissent le système sanguin périphérique. La LMC est également appelée leucémie myéloïde chronique ou myélocytaire. La LMC est un type de néoplasme myéloprolifératif caractérisé par un nombre élevé de globules blancs, une splénomégalie et/ou d'autres formes de maladie extramédullaire. La LMC représente environ 15% des leucémies chez l'adulte.

Une meilleure compréhension des transformations génétiques qui se produisent dans la LLC et la LMC et de la façon dont ces transformations affectent le pronostic et le traitement a été acquise au cours des dernières décennies. Les progrès du traitement, ainsi que de nombreuses thérapies approuvées et de nouvelles combinaisons thérapeutiques, ont permis d'améliorer les taux de rémission et la survie sans progression, d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie des patients. De nouvelles thérapies sont en cours de développement et sont évaluées dans le cadre d'essais cliniques.

Épidémiologie et physiopathologie de la leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Épidémiologie

Selon les estimations de la LLC aux États-Unis pour 2022,

- environ 20 160 nouveaux cas seront diagnostiqués
- environ 4410 personnes mourront de LLC (Siegel 2022).

La LLC est le type de leucémie le plus courant dans le monde occidental et touche principalement la population âgée; l'âge moyen d'un patient atteint de LLC est de 70 ans. Les hommes sont plus nombreux que les femmes à être diagnostiqués avec le LLC et, dans l'ensemble, environ 0,6% des personnes développeront une LLC au cours de leur vie. La LLC survient rarement chez les personnes de moins de 40 ans et est extrêmement rare chez les enfants. En plus d'être une caractéristique de la maladie, les dysfonctionnements immunitaires associés à la LLC ont un impact important sur la surveillance immunitaire, facilitent la progression de la tumeur et, éventuellement, affectent l'évolution de la maladie. Enfin, bien que l'incidence de la LLC soit restée stable au cours des 20 dernières années, la mortalité liée à la LLC a diminué avec une survie en 2021 estimée à 87,2% (Sant 2020). Bien que l'incidence en Europe soit semblable à celle des États-Unis, dans les populations asiatiques, l'incidence de la LLC est inférieure à celle des États-Unis (Bassig 2016).

Physiopathologie

La LLC résulte d'une ou de plusieurs mutations acquises du matériel génétique d'une seule cellule de la moelle osseuse qui se développerait autrement en un lymphocyte sain. Dans la LLC, les lymphocytes B CD5+ subissent une transformation maligne. Les cellules B sont activées en continu par l'acquisition de mutations qui conduisent à la lymphocytose monoclonale des cellules B. Une accumulation supplémentaire d'anomalies génétiques et une transformation oncogène ultérieure des cellules B monoclonales conduisent à la LLC (Kikushige 2020). L'accumulation progressive de lymphocytes B malins phénotypiquement matures provoque une accumulation initiale de ces cellules dans la moelle osseuse avec une éventuelle propagation aux ganglions lymphatiques et à d'autres tissus lymphoïdes, provoquant une splénomégalie, une hépatomégalie et des symptômes systémiques tels que fatigue, fièvre, sueurs nocturnes, satiété précoce et perte de poids involontaire. Les organes lymphoïdes secondaires sont le principal site de prolifération des cellules de la LLC.

Au fur et à mesure que la LLC progresse, une hématopoïèse anormale entraîne une anémie, une neutropénie, une

Module I: Comprendre la leucémie chronique

thrombocytopenie et une diminution de la production d'immunoglobulines. L'**hypogammaglobulinémie** peut se développer chez jusqu'à deux tiers des patients, ce qui augmente le risque de complications infectieuses. Les patients présentent une sensibilité accrue à l'anémie hémolytique auto-immune (avec un test direct positif à l'antiglobuline) et à la thrombocytopenie auto-immune.

La LLC est une maladie lymphoproliférative généralement caractérisée par un large éventail d'altérations immunitaires affectant à la fois l'immunité innée et l'immunité adaptative.

La LLC peut évoluer en leucémie prolymphocytaire à cellules B et se transformer en lymphome non hodgkinien de grade supérieur. Environ 2% à 10% des cas de LLC se développent en lymphome diffus à grandes cellules B appelé transformation de Richter.

Mutation IGHV

L'état de mutation des gènes à chaîne lourde d'immunoglobuline (IGHV) influence l'histoire naturelle de la LLC. L'analyse de la mutation de l'IGHV fait une distinction entre les patients dont les cellules CLL expriment l'IGHV muté avec une déviation de 2% ou plus par rapport à la séquence germinale de l'IGHV (ces patients ont généralement une maladie indolente) et les patients avec une CLL non mutée ayant une déviation de moins de 2% (ces patients présentent généralement une maladie plus active et résistante au traitement). Les cellules IGHV mutées restent stables ou se développent à un rythme plus lent que les cellules non mutées. Alors que l'IGHV non muté était auparavant un marqueur d'un pronostic plus défavorable, ce n'est plus le cas en raison du traitement avec des agents ciblés (c.-à-d. l'ibrutinib de première ligne) où les agents ciblés sont disponibles en traitement de première intention (Burger 2020) [voir le module 4 pour des informations détaillées sur le traitement de la LLC].

Causes et facteurs de risque

Il existe peu de facteurs de risque connus de LLC. Voici les facteurs connus:

- Âge: le risque d'avoir une LLC augmente avec l'âge
- Sexe: La LLC est légèrement plus fréquente chez les hommes que chez les femmes
- Exposition à certains produits chimiques tels que certains herbicides (par exemple, l'agent orange)
- Antécédents familiaux de LLC ou membre de la famille ayant des antécédents de trouble hématologique
- Race/ethnicité: La LLC est plus fréquente en Amérique du Nord et en Europe qu'en Asie; les Asiatiques vivant aux États-Unis n'ont pas un risque plus élevé que

ceux vivant en Asie, ce qui augmente le risque lié à la génétique plutôt qu'aux facteurs environnementaux.

Types de LLC

Comme nous l'avons indiqué, dans la LLC, un nombre important de lymphocytes anormaux se trouvent dans la circulation sanguine et dans la moelle osseuse et le tissu lymphoïde. Dans la SLL, la majeure partie de la maladie se trouve dans les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse et dans d'autres tissus lymphoïdes et il y a peu de cellules anormales dans le système sanguin. Par conséquent, la LLC et la SLL sont essentiellement des manifestations différentes de la même maladie et sont gérées de la même manière (Wierda 2022).

La leucémie prolymphocytaire (PLL) partage certaines caractéristiques avec la LLC. Les prolymphocytes sont des formes immatures de lymphocytes B ou de lymphocytes T. Les leucémies prolymphocytaires B et T se propagent plus rapidement que dans le cas de la LLC et la PLL répond généralement au traitement bien que les rechutes soient courantes. La PLL peut se développer chez les patients qui ont eu une LLC.

Aperçu: Épidémiologie et physiopathologie de la leucémie myéloïde chronique (LMC)

La LMC est une tumeur maligne provenant de cellules souches hématopoïétiques en phase chronique de la maladie et caractérisée par des cellules myéloïdes de divers stades de maturation dans le sang périphérique et la moelle osseuse. La LMC est connue pour être causée par l'**oncoprotéine** BCR-ABL1, une tyrosine kinase dérégulée.

Depuis l'introduction du traitement par inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) en 2001, la LMC est passée d'une maladie potentiellement mortelle à une maladie chronique gérable pour la plupart des patients [voir le module 4 pour des informations détaillées sur le traitement de la LMC]. Le traitement par ITK a amélioré la survie et les patients prenant ce traitement ressentent généralement moins d'effets secondaires du traitement par rapport à la chimiothérapie traditionnelle.

Épidémiologie

Selon les estimations de la LMC aux États-Unis pour 2022,

- environ 8.860 nouveaux cas seront diagnostiqués
- environ 1.200 personnes mourront de LMC (Siegel 2022).

La LMC est une maladie relativement rare avec des taux d'incidence allant de 1 à 1,5 cas pour 100 000 personnes/an sans différences géographiques ou ethniques majeures.

Module I: Comprendre la leucémie chronique

L'âge médian au diagnostic se situe entre 60 et 65 ans en Europe mais est plus faible dans les pays à population plus jeune (Hochhaus 2017). Les patients âgés de plus de 70 ans représentent plus de 20% des personnes atteintes de LMC et les enfants et adolescents < 5%. L'incidence par an pour 100 000 habitants varie selon l'âge et varie entre 1 et 2 selon l'âge des populations respectives (Hehlmann 2020). L'âge du patient est une variable importante dans la prise de décisions thérapeutiques car la survie globale (SG), les comorbidités et le développement de complications sont tous liés à l'âge (Hochhaus 2020).

Il existe 3 facteurs de risque connus pour la LMC:

- Exposition aux rayonnements: exposition à des rayonnements à forte dose comme cela se produit à la suite d'un attentat à la bombe atomique ou d'un accident de réacteur nucléaire,
- Âge: le risque d'avoir une LMC augmente avec l'âge,
- Sexe: La LMC est légèrement plus fréquente chez les hommes que chez les femmes

Physiopathologie

La LMC survient lorsqu'une cellule progénitrice hématopoïétique pluripotente anormale initie une production excessive de toutes les cellules de la lignée myéloïde, principalement dans la moelle osseuse mais aussi dans les sites extra-médullaires (rate et foie). Bien que la production de granulocytes prédomine, le clone néoplasique comprend des globules rouges, des mégacaryocytes, des monocytes et certains lymphocytes T et B. Les cellules souches normales sont conservées et peuvent apparaître après la suppression médicamenteuse du clone de la LMC (Kikushige 2020).

La LMC a été la première maladie néoplasique associée à une anomalie génotypique bien définie - le chromosome Philadelphie. Le chromosome Philadelphie (Ph) est formé par une translocation entre des parties des chromosomes 9 et 22 (**Figure 1**). Dans cette translocation, le gène ABL se détache du chromosome 9 et le gène BCR (breakpoint cluster region) se détache du chromosome 22, ce qui donne un gène de fusion, BCR-ABL1, également appelé t(9;22). Le gène de fusion causant la leucémie, ou oncogène, BCR-ABL1, ne se trouve pas dans les cellules normales et il est instable et susceptible de développer des anomalies génomiques multiples et hétérogènes. BCR-ABL1 produit une nouvelle protéine qui conduit à une croissance cellulaire incontrôlée; par conséquent, BCR-ABL1 est un acteur central dans la pathogenèse de la LMC (Shah 2022).

Plus de 95% des patients atteints de LMC ont le chromosome Ph et, dans ces cas, la maladie est appelée LMC Ph positive (Ph+). Une petite proportion de patients atteints de LMC ont le gène BCR-ABL1 mais aucun chromosome Ph détectable; c'est ce qu'on appelle la LMC

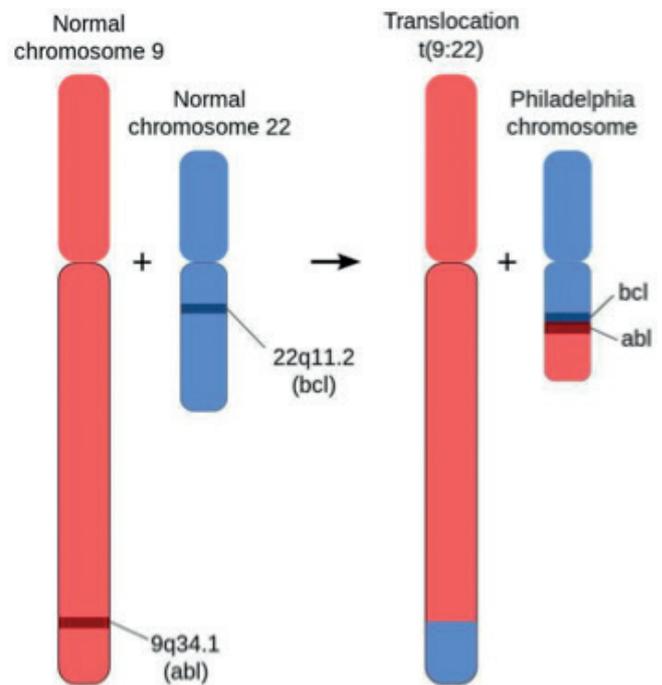


Figure 1. Formation de l'oncogène BCR-ABL1 Une partie du gène ABL1 du chromosome 9 se translocalise et fusionne avec la partie restante du gène BCR sur le chromosome 22. Le morceau de chromosome 9 translocé donne un oncogène, BCRABL1 (chromosome Philadelphie). L'oncogène BCR-ABL1 dirige la production d'une protéine anormale (mutante), la tyrosine kinase BCR-ABL1. Cette protéine enzymatique anormale est le principal facteur de conversion des cellules souches normales en cellules leucémiques.

Ph-négative (Ph-). Certaines personnes ont des taux très faibles de BCR-ABL1 mais n'ont pas de LMC, comme l'a démontré une étude fondamentale dans laquelle de très petites quantités de BCR-ABL ont été trouvées dans les cellules sanguines d'individus par ailleurs en bonne santé (Biernaux 1995).

Le gène ABL1 signale aux cellules de fabriquer une protéine appelée tyrosine kinase, qui envoie des signaux pour indiquer aux cellules quand croître et se diviser. Le gène BCR-ABL1 anormal produit une protéine anormale appelée tyrosine kinase BCR-ABL1, qui, lorsqu'elle est surproduite, signale aux cellules souches hématopoïétiques d'accélérer la production de granulocytes. Les granulocytes ont l'oncogène BCR-ABL1 qui cause la LMC et sont donc appelés cellules leucémiques ou cellules LMC. Une surproduction de granulocytes provoque une numération élevée des globules blancs (WBC) et une hypertrophie de la rate.

Module I: Comprendre la leucémie chronique

Au fil du temps, des mutations supplémentaires se produisent dans certaines cellules souches de la LMC, ce qui empêche la maturation en globules blancs normaux. Ces cellules immatures, blastes, évincent les globules rouges sains (GR), les globules blancs et les plaquettes, entraînant des complications liées à la maladie telles que l'anémie, une infection ou des saignements.

Les cellules souches de la LMC expriment les marqueurs CD26, la protéine accessoire du récepteur de l'interleukine-1 (IL1RAP) et CD93 et sont la cause de la

rechute de la maladie et de la progression vers la crise blastique (Kumar 2021). L'identification de différents sous-groupes de cellules souches leucémiques peut permettre de prédire quels patients développeront une résistance au traitement ou passeront à la phase blastique (Minciacchi 2021).

Références

Bassig BA, Au WY, Mang O, et al. Taux d'incidence spécifiques aux sous-types de tumeurs malignes lymphoïdes à Hong Kong par rapport aux États-Unis, 2001-2010. *Cancer Epidemiol* 2016; 42:15-23

Biernaux C, Loos M, Sels A, Huez G, Stryckmans P. Detection of major bcr-able gene expression at a very low level in blood cells of some healthy individuals. *Blood* 1995; 86:3118-3122

Burger JA. Traitement de la leucémie lymphoïde chronique. *N Engl J Med* 2020; 383:460-473

Hehlmann R. Leucémie myéloïde chronique en 2020. *HemaSphere* 2020; 4:5(e468). <http://dx.doi.org/10.1097/>

Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. Recommandations du European LeukemiaNet 2020 pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique. *Leukemia* 2020; 34:966-984

Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Leucémie myéloïde chronique: Lignes directrices de pratique clinique de l'ESMO pour le diagnostic, le traitement et le suivi. *Haematol Malign* 2017; 28 DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx219>

Kikushige Y. Pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia and the development of novel therapeutic strategies. *J Clin Exp Hematop* 2020; 60:146-158

Kumar R, Krause DS. Progrès récents dans la compréhension de la leucémie myéloïde chronique: où en sommes-nous ? *Faculty Reviews* 2021; 10:(35); <https://doi.org/10.12703/r/10-35>

Minciacchi VR, Kumar R, Krause DS. Leucémie myéloïde chronique: une maladie modèle du passé, du présent et du futur. *Cells* 2021; 10:117. <https://doi.org/10.3390/cells10010117>

Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence des tumeurs malignes hématologiques en Europe par sous-type morphologique: résultats du projet HAEMACARE. *Blood* 2020; 116:3724-3734

Shah NP, Bhatia R, Altman JK, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 3.2022: Leucémie myéloïde chronique. Disponible sur: Détails des directives (nccn.org). Consulté en août 2022

Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Statistiques sur le cancer, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35020204>

Wierda WG, Brown J, Abramson JS, et al. National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines Version 3.2022 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Disponible sur: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf. Consulté en août 2022

Faits en bref

1. Le diagnostic de LLC nécessite la présence de $\geq 5 \times 10^9/L$ lymphocytes B dans le sang périphérique, maintenue pendant au moins 3 mois (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia)
2. Comme la LLC est diagnostiquée principalement chez les personnes âgées, des comorbidités sont fréquemment présentes. Les comorbidités multiples (≥ 2) sont un prédicteur indépendant des résultats cliniques, indépendamment de l'âge ou du stade de la maladie; par conséquent, une évaluation de l'état des performances doit être effectuée
3. Il existe deux systèmes de stadification couramment utilisés dans la LLC. Le système Rai est basé sur la lymphocytose et le système Binet stratifie les patients en fonction du nombre de zones impliquées et du niveau d'hémoglobine et de plaquettes.
4. Les marqueurs pronostiques de la LLC comprennent des anomalies cytogénétiques telles que l'épuisement des gènes 13q [del(13q)], del(17p), trisomie 12 et del(11q), ainsi que l'état de mutation des gènes variables de la chaîne lourde de l'immunoglobuline (IGHV) du récepteur des cellules B
5. Le statut de mutation de l'IGHV est un prédicteur important des résultats de survie: l'IGHV non muté est associé à un mauvais pronostic et à une diminution significative de la survie par rapport à l'IGHV muté. L'IGHV est un marqueur stable, c'est-à-dire qu'il n'a pas tendance à changer au fil du temps/après le traitement.
6. Voici les facteurs pronostiques défavorables dans la LLC: un schéma diffus d'atteinte de la moelle osseuse; une atteinte des ganglions lymphatiques (taille, site(s) d'atteinte); un âge avancé; un temps de doublement des lymphocytes (le temps nécessaire pour que le nombre de lymphocytes double) inférieur à 1 an; une fraction accrue de prolymphocytes (une forme précoce du lymphocyte) dans le sang.

Module II: LLC : Diagnostic, stadification et évaluation des risques

- A. Établir un diagnostic de LLC comme base pour les décisions de traitement
 - a. Introduction
 - B. Diagnostics
 - a. Présentation du patient
 - b. Bilan initial
 - c. Diagnostic différentiel
 - C. Stades cliniques
 - D. Facteurs pronostiques
 - a. Indice pronostique international
 - b. Anomalies cytogénétiques
 - c. Altérations immunitaires
- Références

Établir un diagnostic de leucémie lymphoïde chronique (LLC) comme base de traitement

Introduction

L'identification des biomarqueurs pronostiques et prédictifs est pertinente, non seulement pour le conseil aux patients, mais également pour la planification du suivi ou la sélection du traitement (voir Module 4 et 5). Les biomarqueurs pronostiques séparent les groupes de patients avec des résultats différents quel que soit le traitement. Les biomarqueurs prédictifs fournissent des informations sur les avantages possibles d'un traitement spécifique et peuvent être utilisés dans le processus de prise de décision clinique (Montserrat 2019).

Les biomarqueurs pronostiques dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) comprennent le stade clinique, l'état mutationnel de l'IGHV, les anomalies génétiques et le temps de doublement des lymphocytes.

L'observation sans traitement est la norme de soins pour les patients asymptomatiques sans anémie, neutropénie ou thrombocytopénie; par conséquent, la plupart des patients n'ont pas besoin de traitement au moment du diagnostic (Shadman 2023). À cet égard, un défi majeur au moment du diagnostic est de déterminer si, et par conséquent quand, les patients à un stade précoce/asymptomatiques auront besoin d'un traitement, d'où l'accent mis sur l'identification de facteurs pronostiques robustes sur lesquels baser le délai jusqu'au premier traitement (<https://haematologica.org/article/view/8779#author-1> „Baliakas 2019b).

La stadification de la maladie ainsi que les tests d'anomalies génétiques et cytogénétiques spécifiques et les procédures d'imagerie ne sont pas recommandés pendant une période de veille et d'attente, mais plutôt au début des symptômes cliniques (Eichhorst 2021).

Diagnostic

Bilan initial

L'un des objectifs des tests diagnostiques effectués chez les patients suspectés d'être atteints de LLC est de vérifier la maladie et d'exclure d'autres maladies lymphoprolifératives susceptibles d'imiter la LLC (encadré 1). Environ 70 % des patients sont diagnostiqués sur la base d'une lymphocytose inexpliquée découverte fortuitement et ne présentent aucun symptôme au moment du diagnostic. La cytométrie en flux du sang périphérique avec immunophénotypage à l'aide de marqueurs de surface cellulaire est suffisante pour le diagnostic de la LLC

et une biopsie de la moelle osseuse n'est généralement pas nécessaire (Wierda 2022 ; Burger 2020). Le diagnostic de LLC, tel qu'établi par l'iwCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia), requiert la présence de $\geq 5 \times 10^9/L$ de lymphocytes B dans le sang périphérique, maintenue pendant au moins 3 mois (Hallek 2018). Bien que la LLC puisse être suspectée chez les patients ayant $< 5 \times 10^9/L$ de lymphocytes B dans le sang, en l'absence de lymphadénopathie ou d'organomégalie (détectée par un examen physique ou des études d'imagerie), ou de cytopénies ou de symptômes cliniques liés à la maladie, cette anomalie est définie comme une lymphocytose B monoclonale (LBM) (Hallek 2018). Dans un petit nombre de cas, la LBM évolue vers une LLC. Il est désormais généralement admis que si les lymphocytes B périphériques sont $< 5 \times 10^9/L$ et qu'une lymphadénopathie

Encadré 1: Évaluation initiale des patients atteints de LLC

Tests pour établir un diagnostic

- FSC, numération différentielle
- Immunophénotypage des lymphocytes du sang périphérique

Évaluation avant le traitement

- Antécédents et examen physique avec attention aux zones porteuses de ganglions et à la taille du foie et de la rate
- Indice de performance
- FSC, numération différentielle
- Chimie sérique, immunoglobuline sérique, test direct à l'antiglobuline
- Radiographie du thorax
- Statut de la maladie infectieuse
- Aspirat de moelle/biopsie (si cliniquement indiqué)

Tests supplémentaires pour la détermination du pronostic et/ou du traitement

- Cytogénétique moléculaire (FISH) pour détecter +12; del(11q); del(13q); del(17p)
- Statut de mutation IGHV
- Mutation TP53
- Caryotypage conventionnel dans les lymphocytes du sang périphérique 1 (si indiqué)
- Sérum $\beta 2$ -microglobuline
- CT scan du cou, du thorax, de l'abdomen, du bassin
- Scanners IRM, TEP
- Biopsie/excision des ganglions lymphatiques (rarement utilisée dans la LLC)
- Échographie abdominale²

NFS, numération formule sanguine complète; TDM, tomodynamométrie; FISH, hybridation in situ par fluorescence; IGHV, chaîne lourde d'immunoglobulines; IRM, imagerie par résonance magnétique; TEP, tomographie par émission de positons

¹Le caryotypage conventionnel dans les lymphocytes du sang périphérique peut être utile avant le traitement, si disponible

²Utilisé dans certains pays pour surveiller l'adénopathie et l'organomégalie

Adapté de: Hallek 2018; Wierda 2022

Module II: LLC : Diagnostic, stadification et évaluation des risques

et/ou une splénomégalie sont présentes, on diagnostique un petit lymphome lymphocytaire (SLL) plutôt qu'une LLC (Eichhorst 2021).

La cytométrie en flux du sang périphérique avec immunophénotypage à l'aide de marqueurs de surface cellulaire est adéquate pour le diagnostic de LLC et la biopsie de la moelle osseuse n'est généralement pas nécessaire (Wierda 2022; Burger 2020).

D'autres tests sont recommandés pour aider à prédire le pronostic, évaluer la charge tumorale ou soutenir les décisions de traitement. L'indication du traitement ne dépend pas des résultats de ces tests, mais plutôt du stade clinique et des symptômes du patient (Hallek 2018) (voir Stadification clinique ci-dessous).

Présentation au patient

Les antécédents et l'examen physique, ainsi que la mesure de la taille du foie et de la rate et des ganglions lymphatiques palpables, doivent être effectués. L'état de performance du patient doit être évalué. Comme la LLC est diagnostiquée principalement chez les personnes âgées, des comorbidités sont fréquemment présentes et la présence de plusieurs comorbidités (≥ 2) s'est révélée être un facteur prédictif indépendant des résultats cliniques, indépendamment de l'âge ou du stade de la maladie (Goede 2014).

Les symptômes présentés sont le plus souvent liés à une lymphadénopathie. Environ 20 à 50% présentent des symptômes d'hépatosplénomégalie, et environ 5 à 10% une perte de poids involontaire de 10% ou plus du poids corporel sur une période de 6 mois (Shadman 2023). La fatigue, lorsqu'elle est présente, peut être qualifiée de sévère.

La présence de symptômes «B» peut signaler une maladie plus active et peut indiquer la nécessité d'initier un traitement. Voici les symptômes «B»:

- Perte de poids inexplicée $> 10\%$ du poids corporel au cours des 6 mois précédents
- Fatigue sévère (incapacité à travailler ou à effectuer des activités de la vie quotidienne)
- Fièvres $> 38^{\circ}\text{C}$ pendant au moins 2 semaines sans signe d'infection
- Sueurs nocturnes importantes pendant plus d'un mois sans signe d'infection

Des ganglions lymphatiques hypertrophiés et indolores s'observent couramment chez plus de la moitié des nouveaux patients atteints de LLC. Les ganglions peuvent devenir douloureux ou peuvent se développer ensemble pour former de grandes masses de tissu lymphoïde. Des ganglions élargis peuvent être présents même en l'absence

d'un nombre élevé de globules blancs. Le nombre et la taille des ganglions lymphatiques hypertrophiés sont pris en compte dans le diagnostic et la prise en charge. Le terme «adénopathie généralisée» fait référence à une hypertrophie des ganglions lymphatiques dans tout le corps.

Diagnostic différentiel

Il est important de vérifier que le patient est atteint de LLC et non d'une autre maladie lymphoproliférative qui peut être confondue avec le LLC. D'autres entités de lymphome à différencier de la LLC sont

- Leucémie à tricholeucocytes: un cancer rare des lymphocytes qui a tendance à progresser lentement. Les cellules cancéreuses sont un type de lymphocyte B mais différent de ceux observés dans la LLC. Les lymphocytes ont de fines projections à leur surface, ce qui les rend «poilus»
- Leucémie à grands lymphocytes granulaires (LGL): les cellules cancéreuses sont grandes et présentent des caractéristiques de lymphocytes T ou de cellules tueuses naturelles (NK). La plupart des leucémies LGL se développent lentement, mais un petit nombre sont plus agressives
- Manifestations leucémiques du lymphome à cellules du manteau
- Lymphome leucémique de la zone marginale
- Lymphome de la zone marginale splénique avec lymphocytes villositaires circulants
- Lymphome folliculaire
- Lymphome lymphoplasmocytaire (Eichhorst 2021; Hallek 2018)

Stadification clinique

Il existe deux systèmes de mise en scène couramment utilisés en CLL: le système Rai et le système Binet. Le système Rai est basé sur la lymphocytose. C'est-à-dire que le patient doit avoir un nombre élevé de lymphocytes dans le sang et la moelle osseuse qui ne peuvent être liés à aucune autre cause telle qu'une infection.

Le système de stadification Binet stratifie les patients en trois groupes pronostiques en fonction du nombre de zones impliquées et du niveau d'hémoglobine et de plaquettes et, similaire au système de stadification Rai, fournit une corrélation significative avec les résultats cliniques. Les deux systèmes s'appuient sur des preuves physiques (c.-à-d. la présence d'une atteinte des ganglions lymphatiques, l'élargissement de la rate et/ou du foie) et des paramètres sanguins pour évaluer le degré de charge tumorale.

Module II: LLC : Diagnostic, stadification et évaluation des risques

Tableau 1. Systèmes de stadification Binet et Rai pour la LLC

Étape	Définition	
Système Binet		
Stade A de Binet	Hb ≥ 100 g/L (6.21 mmol/L), plaquettes ≥ 100 x 10 ⁹ /L, < 3 sites lymphoïdes impliqués ¹	
Stade B de Binet	Hb ≥ 100 g/L (6.21 mmol/L), plaquettes ≥ 100 x 10 ⁹ /L, ≥ 3 sites lymphoïdes impliqués ¹	
Stade C de Binet	Hb < 100 g/L (6.21 mmol/L), plaquettes < 100 x 10 ⁹ /L	
Système Rai		
Risque faible	Rai 0	Lymphocytes > 5 x 10 ⁹ /L
Risque intermédiaire	Rai I	Lymphocytose et adénopathie
	Rai II	Lymphocytose et hépatomégalie et/ou splénomégalie avec/sans adénopathie
Risque élevé	Rai III	Lymphocytose et Hb < 110 g/L (6,83 mmol/L) avec/sans adénopathie/organomégalie
	Rai IV	Lymphocytose et plaquettes < 100 x 10 ⁹ /L avec/sans adénopathie/organomégalie

LLC, leucémie lymphoïde chronique; Hb, hémoglobine
¹Le système Binet prend en compte cinq sites d'atteinte potentiels: adénopathie cervicale, axillaire, inguinale (uni- ou bilatérale), rate et foie. L'implication est jugée uniquement par un examen physique et ne prend pas en compte les résultats des études d'imagerie à des fins de stadification.
 Adapté d'Eichhorst 2021

La maladie au stade précoce et asymptomatique, telle que déterminée par l'un ou l'autre des systèmes de stadification du **Tableau 1**, ne nécessite pas d'évaluation des risques supplémentaire. Les patients doivent être vus à des intervalles de 3 mois après la première année, puis suivis tous les 3 à 12 mois en fonction de la charge et de la dynamique de la maladie (voir le module 4).

Facteurs pronostiques

Les biomarqueurs pronostiques (**Encadré 2**) évaluent le risque de progression de la maladie et de décès et aident les cliniciens dans les aspects du conseil aux patients, y compris la détermination de la fréquence du suivi et l'identification de ceux qui sont appropriés pour un traitement précoce adapté au risque (Cohen 2020). Les marqueurs pronostiques de la LLC comprennent des anomalies cytogénétiques telles que l'épuisement des

gènes 13q [del(13q)], del(17p), trisomie 12 et del(11q), ainsi que l'état de mutation des gènes variable de la chaîne lourde de l'immunoglobuline (IGHV) du récepteur des cellules B (Burger 2020). Les patients présentant un ou plusieurs marqueurs à haut risque (del(17p), del(11q) ou IGHV non muté, ont généralement un délai plus court avant le début du traitement initial et des rémissions plus courtes après le traitement que les patients présentant les marqueurs suivants pour la LLC à faible risque: del(13q), trisomie 12 ou IGHV muté. Dans l'ensemble, la signification pronostique des marqueurs pronostiques peut varier en fonction de la population de patients, des schémas thérapeutiques et des résultats cliniques évalués (Wierda 2022). De nombreux facteurs ont été générés au moment de l'utilisation de la chimiothérapie ou de la chimio-immunothérapie; de nouvelles thérapies plus efficaces peuvent affecter le pronostic.

Indice pronostique international pour la LLC (CLL-IPI)

En 2016, un nouveau modèle pronostique a été publié, ce qui a permis une prise en charge plus ciblée de la LLC (International CLL-IPI working group 2016). Cet indice estime le risque de progression et le délai jusqu'au traitement initial chez les patients atteints d'une maladie à un stade précoce et classe le risque (faible, intermédiaire, élevé ou très élevé) sur la base de facteurs de risque individuels pondérés. C'est actuellement le système pronostique le plus important dans la LLC (**Tableau 2**). Les systèmes de stadification Rai et Binet sont intégrés dans cet indice, mais ne reconnaissent pas la diversité biologique de la LLC ni ne prédisent la réponse au traitement moderne.

Encadré 2. Biomarqueurs pronostiques établis dans la LLC

Stage	Définition
Facteurs liés à l'hôte	Âge, sexe
Marqueurs de la maladie	Systèmes de mise en scène Rai et Binet
Expression antigénique	CD38, ZAP70, CD49d/VLA-4
Sérologie	Lactate déshydrogénase, bêta-2-microglobuline, thymidine kinase
Génétique	del(17p), mutation du gène TP53
Immunogénétique	IGHV

Source: Cohen 2020

Module II: LLC : Diagnostic, stadification et évaluation des risques

Tableau 2. Résumé du score CLL-IPI et indice pronostique de la LLC

Variable	Facteur indésirable	Score
TP53(17p)	Supprimé et/ou muté	4
IGHV	Non muté	2
β_2 -microglobuline	> 3.5 mg/L	2
Stade clinique	Binet B/C ou Rai I-IV	1
Âge	Plus de 65 ans	1
Score pronostique		0-10
Groupe de risque	Score	
Faible (aucun traitement requis)	0-1	
Intermédiaire (pas de traitement sauf si la maladie est hautement symptomatique)	2-3	
Élevé (traiter sauf si le patient est asymptomatique)	4-6	
Très élevé (traiter avec de nouveaux agents ou un traitement dans un essai clinique plutôt qu'une chimiothérapie)	7-10	

La CLL-IPI combine des paramètres génétiques, biochimiques et cliniques dans un modèle pronostique, discriminant quatre sous-groupes pronostiques. Cela permet une prise en charge plus ciblée des patients atteints de LLC dans la pratique clinique et dans les essais cliniques (Groupe de travail international CLL-IPI, 2016). L'indice souligne l'importance d'inclure le statut de mutation IGHV dans l'évaluation initiale des patients atteints de LLC comme une exigence avant le traitement, en attribuant à cette variable un score de 4 dans l'indice CLL-IPI (Hallek 2018) (Tableau 2).

Une mise en garde s'impose: la plupart des modèles de prédiction ont été développés à partir de personnes traitées par chimio-immunothérapie et il ne faut pas supposer que ces prédicteurs fonctionnent dans le contexte d'autres thérapies telles que les inhibiteurs de BTK ou les inhibiteurs de BCL2 (Montserrat 2019).

Anomalies cytogénétiques

Les chercheurs étudient depuis de nombreuses années les aberrations génétiques associées à la LLC afin de mieux comprendre le développement et l'évolution de la maladie et d'améliorer la stratification des risques. Les preuves à ce jour indiquent que la complexité cytogénétique, c'est-à-dire la présence de multiples aberrations chromosomiques, pourrait être utilisée comme marqueur prédictif du pronostic et de la réponse au traitement (Tableau 3).

Environ 80% des patients atteints de LLC non traitée présentent des anomalies cytogénétiques, qui sont détectées par hybridation in situ par fluorescence (FISH) (Wierda 2022). Les études FISH sur la LLC ne peuvent pas être utilisées pour diagnostiquer la LLC, car les

anomalies peuvent être observées dans d'autres troubles lymphoprolifératifs.

Plusieurs études ont indiqué qu'une variété d'aberrations génomiques, en particulier le statut de mutation del(17p) et TP53, ont la relation la plus forte avec les résultats cliniques et leur évaluation avant le début du traitement est recommandée pour chaque patient atteint de LLC (Tausch 2020; Hallek 2018). L'anomalie del(17p) est plus fréquemment observée chez les patients atteints de LLC précédemment traitée, ce qui suggère que l'acquisition et/ou l'expansion de clones de la LLC avec del(17p) peuvent survenir au cours du traitement.

Les marqueurs tumoraux pour l'évaluation pronostique concernent le contexte génomique du clone malin, plus particulièrement le gène TP53 (également appelé protéine tumorale TP53, antigène tumoral cellulaire TP53) et l'état d'hypermutation somatique du gène IGHV réarrangé exprimé par l'immunoglobuline du récepteur des cellules B clonotypiques. Il n'y a cependant pas d'anomalie cytogénétique spécifique dans la LLC. La mutation TP53 s'observe chez environ 10% à 15% des patients au moment du diagnostic et est fréquente chez les patients atteints de del(17p): le pronostic est moins favorable si les deux anomalies sont présentes.

Le statut de mutation de l'IGHV est un prédicteur important des résultats de survie. L'IGHV non muté est associé à un mauvais pronostic et à une diminution significative de la survie par rapport à l'IGHV muté, quel que soit le stade de la maladie (Hamblin 1999). L'IGHV est un marqueur stable, c'est-à-dire qu'il n'a pas tendance à changer au fil du temps, de sorte que le test est normalement effectué une fois. Le dépistage du statut mutationnel de l'IGHV

Module II: LLC : Diagnostic, stadification et évaluation des risques

est nécessaire pour la planification du traitement lors de l'examen de la chimio-immunothérapie.

Notch1 est impliqué dans de nombreux processus physiologiques des cellules normales dans lesquelles il régule la croissance, l'apoptose et la différenciation.

Les mutations de NOTCH1, présentes chez environ 5 à 12% des patients au moment du diagnostic, se retrouvent principalement dans la forme plus agressive de LLC non mutée par l'IGHV et sont souvent en corrélation avec la trisomie 12 (Tardivon 2021). La fréquence de la mutation semble augmenter avec la progression de la maladie, atteignant jusqu'à 31% chez les patients chez qui on a diagnostiqué par la suite un syndrome de Richter (une transformation en lymphome diffus à grandes cellules B) et chez 21% des patients qui sont chimioréfractaires (ce qui est associé à un risque accru de (connu sous le nom de transformation de Richter).

Les mutations du gène SF3B1 entraînent un traitement dysfonctionnel des protéines. Si elle est présente, cette

mutation peut entraîner une progression accélérée de la maladie et est associée à un résultat moins favorable.

Le caryotype complexe est présent lorsqu'il y a trois ou plusieurs aberrations structurales et/ou numériques sur les chromosomes dans un échantillon donné. Les patients présentant cinq aberrations ou plus avaient une survie globale plus courte que ceux présentant trois ou quatre aberrations, indépendamment d'autres facteurs selon une étude (Baliakas 2019a). Cependant, cette étude a également révélé que les patients présentant un caryotype complexe en combinaison avec des aberrations numériques spécifiques, telles que des copies supplémentaires des chromosomes 12 et 19, avaient une évolution indolente de la maladie (Baliakas 2019a). Les auteurs concluent que le caryotype complexe défini comme la présence de ≥ 3 anomalies numériques et/ou structurales détectées par l'analyse des bandes conventionnelles (ABC) ne devrait pas être généralement accepté comme défavorable dans la LLC en raison de la nature hétérogène de cette maladie: alors que le caryotype complexe élevé (≥ 5 aberrations)

Tableau 3. Anomalies cytogénétiques et autres et leur pertinence pronostique ¹

Anomalie	Risque/Résultats associés
del(13q)	Environ 55% au moment du diagnostic; si aucune autre anomalie n'est présente, cela indique un résultat favorable, une progression indolente de la maladie
del(17p)	< 10% au moment du diagnostic, $\leq 30\%$ en cas de maladie récidivante/réfractaire; souvent en conjonction avec d'autres anomalies; défavorable/à haut risque
del(11q)	10% des patients au stade précoce de la maladie, 25% des patients non traités au stade avancé; maladie à haut risque/agressive
Trisomie +12	Chez 10%-20% des patients; risque intermédiaire (si seulement anomalie cytogénétique), risque plus élevé (si en conjonction avec d'autres anomalies)
Mutations du gène NOTCH1	10%-15% ont une mutation, une progression plus agressive de la maladie, des résultats défavorables
Mutation/perturbation du gène TP53	10% à 15% au moment du diagnostic, généralement en conjonction avec del(17p); le type sauvage a des résultats favorables; s'il est muté, la progression de la maladie est plus rapide, identifie une maladie défavorable/à haut risque; indique une mauvaise réponse à l'ITC ou à une rechute précoce
Mutations du gène SF3B1	10% à 15% ont une mutation; progression plus rapide de la maladie, résultats moins favorables
IGHV	40% non muté au diagnostic, identifie les risques défavorables/élevés; 60% muté au diagnostic, résultats favorables
Caryotype complexe (CK) ²	≥ 3 anomalies chromosomiques clonales non liées dans plus d'une cellule sur le caryotype; défavorable/à haut risque
Doublement des lymphocytes sanguins	Doublement en 1 an associé à un risque plus élevé, surveillance étroite requise
CD38	L'expression de CD38 est un indicateur de risque plus élevé
Bêta 2-microglobuline	Associé à une plus grande étendue de la maladie
Antigène CD49d	L'expression de CD49 est un indicateur de maladie à risque plus élevé
ZAP-70	Une expression accrue peut être associée à une maladie à risque plus élevé

¹ Ce tableau fournit des informations pronostiques utiles pour la survie et le temps jusqu'à la progression chez les patients qui ont reçu un traitement
² D'après les résultats du caryotypage en métaphase des cellules CLL stimulées par CpG
 MC, désignation de cluster; CIT, chimio-immunothérapie; del, délété; ZAP, chaîne zêta= protéine kinase associée 70
 Adapté de: Hallek 2019; Wierda 2022

Module II: LLC : Diagnostic, stadification et évaluation des risques

est pronostiquement défavorable, le caryotype complexe faible et intermédiaire n'est cliniquement pertinent que s'il coexiste avec les TP53abs (Baliakas 2019a).

Altérations immunitaires

La LLC se caractérise par des altérations immunitaires complexes, qui se manifestent éventuellement par des dysfonctionnements immunitaires cliniquement pertinents, ainsi que des phénomènes auto-immuns et un risque accru d'infections. Les manifestations auto-immunes de la LLC peuvent inclure des cytopénies auto-immunes, une thrombocytopénie immunitaire, une aplasie érythrocytaire pure et une granulocytopenie auto-immune. Un risque accru d'infection dépend des dysfonctionnements immunitaires sous-jacents liés à la LLC; compte tenu du scénario de pandémie actuel, il convient de mentionner que les patients atteints de LLC peuvent être gravement touchés par l'infection par le SARS-CoV-2 et en particulier les patients plus âgés semblent présenter un risque accru d'infection.

La dérégulation immunitaire entraîne également un risque accru de deuxième malignité (Vitale 2021). Les facteurs liés à la LLC, tels que la perte de la surveillance immunitaire associée à l'âge avancé, contribuent à la survenue de deuxième tumeurs malignes.

Marqueurs de surface cellulaire

Il y a une élévation des lymphocytes T CD4+ et CD8+ dans la LLC, qui ont été étudiés comme ayant un impact pronostique sur la maladie. Le rapport cellules T: cellules B monoclonales malignes (CSM) a été identifié comme un prédicteur indépendant du délai avant le premier traitement dans la LLC à un stade précoce, avec un taux de CD4 plus élevé: MBC et CD8: Ratios MBC prédisant une survie globale plus longue. Un rapport CD4:CD8 réduit (ou inversé) a été associé à plusieurs situations désavantageuses, notamment des stades avancés de la maladie, un prédicteur d'infections respiratoires récurrentes et un délai plus court avant le premier traitement, une survie sans progression et une survie globale (Vitale 2021).

Autres facteurs de risque

La bêta-2 microglobuline est une protéine libérée par différents types de cellules, notamment les cellules CLL. Des niveaux élevés sont associés à une progression plus précoce de la LLC. ZAP-70 est une protéine exprimée près de la membrane de surface des lymphocytes T; elle joue un rôle clé dans la signalisation des lymphocytes T. Un niveau élevé de lactate déshydrogénase (LDH), une protéine présente dans la plupart des cellules, indique des dommages cellulaires et peut être un signe de progression de la maladie.

Autres facteurs pronostiques défavorables:

- Modèle diffus d'atteinte de la moelle osseuse (remplacement plus généralisé de la moelle normale par une leucémie)
- Atteinte des ganglions lymphatiques (taille, site(s) d'atteinte)
- Âge avancé
- Temps de doublement des lymphocytes (le temps qu'il faut pour que le nombre de lymphocytes double) de moins de 1 an
- Augmentation de la fraction de polylmphocytes (une forme précoce du lymphocyte) dans le sang

Perspectives d'avenir pour le diagnostic de la leucémie lymphoïde chronique

Les progrès dans la prédiction des résultats de la LLC ont été modestes, tandis que les progrès dans le traitement ont été exceptionnels. Les mutations dans NOTCH1, SF3B1 et BIRC3, entre autres, et le caryotype complexe pourraient ajouter des informations importantes aux modèles pronostiques, mais nécessitent une normalisation et une harmonisation, une validation et une étude plus approfondie (Montserrat 2019). Des études spécifiques chez des patients atteints de LLC mutée par IGHV et non mutée par IGHV et d'autres sous-groupes génétiques, ainsi que dans des domaines tels que la résistance aux médicaments, la sélection clonale, le risque de transformation et les événements indésirables sont nécessaires pour s'appuyer sur ce qui est maintenant connu sur la prédiction des résultats chez ces patients (Montserrat 2019). À l'ère de la thérapie ciblée, de nouveaux biomarqueurs prédictifs tels que les mutations de la voie BCR et BCL-2 pour identifier les patients atteints d'une maladie récidivante/réfractaire qui devraient être envisagés pour un traitement dans de nouveaux essais cliniques nécessiteront des recherches plus approfondies (Cohen 2020).

Références

Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations and clinical impact. *Blood* 2019a; 133:1205-1216

Baliakas P, Moysiadis T, Hadzidimitriou A, et al. Tailored approaches grounded on immunogenetic features for refined prognostication in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2019b; 104. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.195032>

Burger JA. Traitement de la leucémie lymphoïde chronique. *N Engl J Med* 2020; 383:460-473

Cohen JA, Bomben R, Pozzo F, et al. Une perspective actualisée sur les biomarqueurs pronostiques et prédictifs actuels de la leucémie lymphoïde chronique dans le contexte de la chimio-immunothérapie et d'une nouvelle thérapie ciblée. *Cancers* 2020; 12, 894; doi:10.3390/cancers12040894

Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Leucémie lymphoïde chronique: Lignes directrices de pratique clinique de l'ESMO pour le diagnostic, le traitement et le suivi. *Annals of Oncology* 2021;32:23-33

Goede V, Cramer P, Busch R, et al. Interactions entre la comorbidité et le traitement de la leucémie lymphoïde chronique: résultats des essais du groupe d'étude allemand sur la leucémie lymphoïde chronique. *Haematologica* 2014; 99:1095-1100

Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Directives iwCLL pour le diagnostic, les indications pour le traitement, l'évaluation de la réponse et la prise en charge de la LLC. *Blood* 2018; 131:2745-2760

Hamblin TJ, Dabis Z, Gardiner A, et al. Les gènes Ig V(H) non mutés sont associés à une forme plus agressive de leucémie lymphoïde chronique. *Blood* 1999; 94:1848-1854

Groupe de travail international CLL-IPI. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncology* 2016; 17:779-790

Montserrat E, Gale RP. Predicting the outcome of patients with chronic lymphocytic leukemia: progress and uncertainty. *Cancer* 2019; 125:3699-3705

Tausch E, Beck P, Schlenk RF, et al. Rôle pronostique et prédictif des mutations géniques dans la leucémie lymphoïde chronique: résultats de l'étude pivot de phase III COMPLEMENT1. *Haematologica* 2020; 105:2440-2447

Tardivon D, Antoszewski M, Zanger N, et al. Notch signaling promotes disease initiation and progression in murine chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2021; 137:3079-3092.

Vitale C, Boccallato E, Comba L, et al. Impact des paramètres immunitaires et des dysfonctionnements immunitaires sur le pronostic des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique. *Cancers* 2021; 13:3856G

Wierda, WG, Brown J, Abramson JS, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines version 3.2022. Leucémie lymphoïde chronique/Lymphome à petits lymphocytes. Disponible sur: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf. Consulté: Août 2022

Notes

A series of horizontal dotted lines for writing notes, spanning the width of the page.



Faits en bref

1. La LMC comporte 3 phases: chronique, accélérée et blastique. Les phases sont basées sur le nombre de blastes immatures trouvés dans le sang et la moelle osseuse.
2. Le bilan diagnostique doit inclure: l'examen physique, l'électrocardiogramme, le profil biochimique, la numération globulaire complète (CBC) et différentielle, l'aspiration de la moelle osseuse pour la morphologie et la cytogénétique et la détection du transcrite BCR-ABL1 à l'aide de la réaction en chaîne transcriptase-polymérase inverse (RT-PCR), ou du chromosome Ph à l'aide de l'hybridation in situ par fluorescence (FISH).
3. Plusieurs systèmes sont utilisés pour définir la LMC en phase avancée, qui sont basés sur le pourcentage de blastes dans le sang périphérique et/ou la moelle osseuse, le nombre de plaquettes et la présence de splénomégalie.
4. Les facteurs associés à un pronostic moins favorable au diagnostic initial comprennent: stade avancé, âge ≥ 60 ans, splénomégalie, numération plaquettaire très élevée/très faible, numération \uparrow blastique et numération \uparrow basophile dans le sang périphérique.
5. Depuis l'introduction des inhibiteurs de la tyrosine kinase, la plupart des patients meurent maintenant de causes autres que la leucémie alors qu'ils sont encore en rémission.

Module III: CML : Diagnostic, stadification et évaluation des risques

- A. Établir un diagnostic de LMC comme base pour les décisions de traitement
 - a. Introduction
 - b. Classification et phases
 - c. Diagnostics
 - i. Présentation du patient
 - ii. Bilan initial
 - iii. Bilan du stade avancé
 - iv. Systèmes de classification de stade avancé
 - v. Diagnostic différentiel
 - vi. Examens et interventions
 - B. Facteurs pronostiques
 - a. Phase chronique
 - b. Phase avancée
- Références

Établir un diagnostic de LMC

Introduction

Chez les patients asymptomatiques, la LMC est souvent découverte lors d'un rendez-vous médical de routine ou lors d'analyses sanguines de routine (Jabbour 2020). L'absence de symptômes est plus fréquente en phase chronique et la plupart des patients, environ 85%, sont diagnostiqués au cours de cette phase (Apperley 2015). La progression de la maladie est généralement de la phase chronique à la phase accélérée jusqu'à la phase blastique, bien que certains patients progressent directement de la phase chronique à la phase blastique, sans présenter de manifestations typiques de la phase accélérée (Jabbour 2020).

Classification et phases

La LMC peut être classée en 3 phases: chronique, accélérée et blastique. Les phases sont basées sur le nombre de blastes immatures trouvés dans le sang et la moelle osseuse (Tableau 1).

La LMC progresse très lentement dans la phase chronique, et il peut s'écouler des mois, voire plusieurs années avant que la maladie ne passe à la phase suivante. La maladie chronique non traitée finira par passer à la phase accélérée ou blastique en 3 à 5 ans en moyenne (Sawyers 1999). Dans la phase accélérée, il y a une augmentation du nombre de cellules blastiques myéloïdes immatures et souvent de nouveaux changements chromosomiques, ou d'autres mutations se produisent, en plus du chromosome Philadelphie (Ph).

La progression de la phase chronique à la phase blastique est pertinente pour le pronostic et le traitement, bien que les limites cliniques et morphologiques entre ces stades soient parfois vagues. Les tests, tels que l'immunocytologie par cytométrie de flux et l'histochimie, permettent une évaluation précise des cellules immatures et une distinction entre la crise blastique myéloïde et lymphoïde (Hochhaus 2017a). La phase blastique (ou crise blastique) peut imiter les signes et les symptômes de la leucémie myéloïde aiguë.

Des anomalies chromosomiques supplémentaires dans les cellules Ph+ (ACA/Ph+) font référence à des aberrations cytogénétiques provoquant une évolution clonale. Chez les patients présentant des anomalies chromosomiques supplémentaires dans les cellules Ph+, la présence d'une voie majeure ACA/Ph+ (par exemple, trisomie 8, isochromosome 17q, deuxième Ph et trisomie 19) au moment du diagnostic peut avoir un impact pronostique négatif sur la survie et la progression de la maladie vers la phase accélérée ou blastique

L'incidence globale de la LMC en phase accélérée et de la LMC en phase blastique au moment du diagnostic est respectivement de 3,5% et 2,2% (Hoffmann 2015), mais avec l'introduction des ITK, le nombre a considérablement diminué. Dans une étude de suivi à long terme, la progression cumulative vers la LMC en phase accélérée ou blastique après 10 ans était de 6,9% (Hochhaus 2017b). Les taux de progression sont maintenant plus faibles grâce à l'amélioration de la prise en charge des patients atteints de LMC en phase chronique qui ont eu une réponse inadéquate au traitement.

Tableau 1. Caractéristiques des phases chronique, accélérée et blastique de la LMC

	Clinique et hématologique	Altérations chromosomiques supplémentaires
Phase chronique	< 10% de blastes; Le patient peut/peut ne pas présenter de symptômes; Progression lente; Bonne réponse au traitement	Deuxième Ph, trisomie 8, isochromosome 17q, trisomie 19, caryotype complexe ou anomalies de 3q26.2
Phase accélérée	Blastes PB ou BM 15%-29%; Blastes PB + promyélocytes \geq 30%; basophiles PB \geq 20%; plaquettes \leq 100x10⁹/L (sans rapport avec le traitement); anémie; splénomégalie persistante/croissante ne répondant pas au traitement	Évolution cytogénétique sous traitement (c'est-à-dire anomalies des cellules Ph+)
Phase blastique	Blastes PB ou BM \geq 30%; prolifération de blastes extramédullaires; globules blancs élevés; large éventail de symptômes	

Les critères cliniques et hématologiques en **gras** sont les critères européens de LeukemiaNet pour la définition de la LMC en phase accélérée et en phase blastique. Il existe plusieurs systèmes de classification, notamment ceux du MD Anderson Cancer Center et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).
 BM, moelle osseuse; PB, sang périphérique
 Adapté de: How 2021; Hochhaus 2020

Module III: CML : Diagnostic, stadification et évaluation des risques

Tableau 2. Signes et symptômes de la LMC

Signes et symptômes courants au moment du diagnostic	Signes et symptômes rares au moment du diagnostic
<ul style="list-style-type: none">• Fatigue• Perte de poids• Malaise• Remplissement du quadrant supérieur gauche ou douleur due à une splénomégalie, qui est présente chez jusqu'à 60% des patients	<ul style="list-style-type: none">• Saignement (associé à une faible numération plaquettaire et/ou à un dysfonctionnement plaquettaire)• Thrombose (associée à une thrombocytose et/ou une leucocytose marquée)• Arthrite goutteuse (due à des niveaux élevés d'acide urique) hémorragie rétinienne• Ulcération gastro-intestinale supérieure (à partir de niveaux élevés d'histamine dus à la basophilie)

Adapté de: Jabbour 2020; Thompson 2015

Diagnostiques

Présentation au patient

Environ 50% des patients atteints de LMC diagnostiquée en Europe et 30 à 50% de ceux aux États-Unis sont asymptomatiques au moment de la présentation (Hochhaus 2017a). Au moment du diagnostic, la plupart des patients (90%-95%) sont en phase chronique (Jabbour 2020), rarement des patients diagnostiqués en phase blastique. Chez les patients asymptomatiques, l'apparition de symptômes non spécifiques est subtile, mais suffisamment évidente pour inciter à une évaluation médicale. Les signes et symptômes de la phase chronique de la LMC résultent de l'anémie et de la splénomégalie (trouvées dans 50% à 60% des cas) (Tableau 2).

Bilan initial

Le bilan diagnostique de la LMC doit inclure un examen physique mettant l'accent sur la présence d'hépatomégalie ou de splénomégalie, un électrocardiogramme, un profil biochimique, une numération globulaire complète (CBC) et une numération différentielle, un aspirat de moelle osseuse pour la morphologie et la cytogénétique et la détection du transcrite BCR-ABL1 par réaction en chaîne transcriptase-polymérase inverse (RT-PCR), ou du chromosome Philadelphie (Ph) par hybridation *in situ* par fluorescence (FISH) (Shah 2022; Hochhaus 2020). Les tests moléculaires deviennent largement disponibles, remplaçant la surveillance cytogénétique. La RT-PCR est également utilisée pour suivre la réponse au traitement par l'évaluation de la réponse moléculaire (MR), qui est définie comme le rapport des transcrits BCR-ABL1 à ABL1 selon l'échelle internationale (IS) (voir le module 4) (Minciacchi 2021). L'aspiration de la moelle osseuse est obligatoire pour tous les patients chez lesquels une LMC est suspectée, car elle confirmera le diagnostic (par exemple par analyse cytogénétique) et fournira les informations nécessaires à la stadification en termes de pourcentages de blastes et

de basophiles (Hochhaus 2017a). Aspirate peut fournir des informations importantes, qui permettent de confirmer le diagnostic et de déterminer le stade de la maladie en fonction des pourcentages de blastes et de basophiles (Jabbour 2020).

Bilan du stade avancé

La reconnaissance de la progression de la maladie de la phase chronique à la phase blastique est pertinente pour le pronostic et le traitement, bien que les frontières cliniques et morphologiques entre ces stades soient parfois vagues (Hochhaus 2020).

Le patient peut présenter des symptômes plus sévères dans les phases avancées de la LMC. Il peut s'agir d'essoufflement, de douleurs osseuses, d'infiltration cutanée, d'adénopathie et d'aggravation de l'anémie, ainsi que de fièvre, d'arthralgie et de douleurs abdominales causées par un infarctus splénique (Jabbour 2014). L'atteinte du système nerveux central (SNC) a été décrite en phase blastique (Shah 2022). La LMC est le plus souvent suspectée sur la base d'un CBC anormal obtenu accidentellement ou lors de l'évaluation de la splénomégalie. Le nombre de granulocytes est élevé, généralement $\leq 50 \times 10^9/L$ chez les patients asymptomatiques et $200 \times 10^9/L$ à $1000 \times 10^9/L$ chez les patients symptomatiques. La neutrophilie (un différentiel de globules blancs à gauche), la basophilie et l'éosinophilie sont courantes. La réduction de l'activité phagocytaire des granulocytes est typique de la LMC et différencie la maladie des autres troubles myéloprolifératifs chroniques.

La composition de la moelle osseuse subit des changements rapides pendant le traitement, généralement initiés en phase chronique. Les changements comprennent, par exemple, la réduction de la cellularité granulocytaire, la normalisation de la mégacaryopoïèse et la normalisation de l'érythropoïèse.

Module III: CML : Diagnostic, stadification et évaluation des risques

Tableau 3. Systèmes de classification MDACC et IBMTR pour les myéloïdes chroniques avancés Leucémie

MD	IBMTR
Phase accélérée	
Blastes PB 15% - 29%	Blastes PB ou BM 10% - 29%
Blastes PB + promyélocytes ≥ 30%	Blastes PB + promyélocytes ≥ 20%
Basophiles PB ≥ 20%	Basophiles PB ≥ 20%
Plaquettes ≤ 100 x 10 ⁹ /L (sans rapport avec le traitement)	Plaquettes ≤ 100 x 10 ⁹ /L (sans rapport avec le traitement) ou > 1000x10 ⁹ /L (ne répondant pas au traitement)
Splénomégalie (ne répond pas au traitement)	Splénomégalie (ne répond pas au traitement)
Évolution cytogénétique sous traitement	Anémie Hb < 8g/dL (ne répond pas au traitement)
Phase blastique	
Blastes PB ou BM ≥ 30%	
Prolifération blastique extra-médullaire	
BM, moelle osseuse; IBMTR, Régistre international des greffes de sang et de moelle; MDACC, MD Anderson Cancer Center; PB, sang périphérique Source: How 2021	

Systèmes avancés de classification des phases

Différents systèmes de classification sont utilisés pour définir la LMC en phase avancée (phases accélérées et explosives). L'une des principales différences entre ces systèmes, mis au point par l'International Blood and Marrow Transplant Registry (IBMTR), le MD Anderson Cancer Center (MDACC), European LeukemiaNet et l'Organisation mondiale de la santé (OMS), réside dans le pourcentage d'explosion seuil utilisé pour distinguer les phases chronique, accélérée et d'explosion, l'OMS définissant la phase d'explosion comme un pourcentage d'explosion de plus de 20% et tous les autres systèmes utilisant un seuil de plus de 30% (How 2021). Les différents systèmes de classification et leurs définitions de la LMC avancée doivent être pris en compte lors de l'interprétation et de l'application des résultats des essais à des patients individuels. Les critères MDACC et IBMTR sont aussi fréquemment utilisés comme critères d'éligibilité dans les essais cliniques (Tableau 3).

Diagnostic différentiel

La LMC doit être différenciée des réactions leucémoïdes, qui produisent généralement un nombre de globules blancs < 50 x 10⁹/L et d'autres anomalies sanguines. La LMC peut être difficile à différencier des autres syndromes myéloprolifératifs ou myélodysplasiques (Jabbour 2020).

Le diagnostic le plus difficile est de confirmer la LMC chez les patients atteints de splénomégalie et de leucocytose mais qui ne possèdent pas le chromosome Ph. Les patients qui sont Ph-négatifs et BCR-ABL1-négatifs sont considérés comme ayant une LMC Ph-négative ou une leucémie myélomonocytaire chronique.

Facteurs pronostiques

Phase chronique

Depuis l'avènement du traitement par inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK), la progression de la LMC chronique au stade avancé est beaucoup moins fréquente, ce qui rend plus difficile l'identification de la signification pronostique d'anomalies cytogénétiques supplémentaires présentes au moment du diagnostic initial. Le type de transcription BCR-ABL1 joue un rôle majeur dans l'influence de la réponse au traitement, du résultat du traitement et de la **rémission sans traitement (TFR)** (Castagnetti 2017). (Le type de transcription fait référence à la translocation du proto-oncogène ABL et à la région du gène du groupe de points de rupture [BCR].) Plusieurs anomalies cytogénétiques atypiques détectées au moment du diagnostic ou évoluant dans le temps sont associées à une réponse pronostique/ thérapeutique plus faible, indépendamment du score

Module III: CML : Diagnostic, stadification et évaluation des risques

Encadré 1. Anomalies cytogénétiques supplémentaires au diagnostic initial éventuellement associées à un pronostic plus défavorable

Variantes du transcrit BCR-ABL1	e13a2, e14a2 (deux sous-types les plus courants); e1a2, e19a2 (sous-types moins courants)
pH+	Trisomie 8, isochromosome 17q, deuxième Ph, trisomie 19 ¹

¹ Certaines données suggèrent que la progression de la maladie peut ne pas être aussi rapide chez les patients atteints de cette anomalie traités avec des inhibiteurs de la tyrosine kinase de deuxième génération
Sources: Hochhaus 2020; Johansson 2002

de stratification des risques (voir ci-dessous) (Clark 2021) (**Encadré 1**). Les études cytogénétiques peuvent révéler plus d'une variante dans les cellules d'un patient.

Les facteurs associés à un pronostic moins favorable au moment du diagnostic initial comprennent:

- Phase de la LMC – pronostic moins favorable si stade avancé au diagnostic initial
- Age – ≥ 60 ans
- Splénomégalie
- Nombre de plaquettes très élevé ou très faible
- nombre \uparrow de blastes, nombre de \uparrow basophiles dans le sang périphérique

Trois systèmes de notation pronostique sont utilisés pour déterminer le profil de risque des patients atteints de LMC en phase chronique au moment du diagnostic (**Tableau 4**). Les trois systèmes classent le risque comme faible, intermédiaire et élevé. Le calcul du score de risque au moment du diagnostic reste un élément important

du bilan diagnostique, car cette information a des implications pronostiques et thérapeutiques. Le risque de progression vers une phase avancée est plus élevé chez les patients ayant un score de risque intermédiaire ou élevé par rapport à ceux ayant un score de risque faible au moment du diagnostic. Par conséquent, la détermination du score de risque doit être effectuée avant l'initiation du traitement par inhibiteur de la tyrosine kinase chez les patients diagnostiqués avec une LMC en phase chronique (Pfirschmann 2016).

Comme la plupart des patients meurent maintenant de causes autres que la leucémie alors qu'ils sont encore en rémission, le nouveau score DE survie à long terme (ELTS) d'EUTOS a été développé pour prédire la probabilité de mourir de la LMC (c'est-à-dire de décès liés à la leucémie). Les ELT sont basées sur les patients traités par TKI. Dans ce système, l'âge a une valeur pronostique négative car il a moins d'impact chez les patients traités par TKI que chez les patients traités par chimiothérapie conventionnelle (comme dans le système Sokal) (Hochhaus 2020). C'est le prédicteur le plus utile du décès lié à la LMC chez les patients traités par imatinib en première intention (Pfirschmann 2016).

Maladie avancée

Comme indiqué précédemment, peu de patients initialement présents dans une phase avancée (accélérée ou blastique) de la LMC et peu de patients progressent maintenant à ce stade en raison de l'efficacité des ITK. Bien sûr, un facteur pronostique négatif est une mauvaise réponse ou une maladie réfractaire au traitement de première intention administré pendant la phase chronique (**Tableau 5**).

Tableau 4. Systèmes de notation pronostique pour déterminer le profil de risque

Système de notation Sokal	En fonction de l'âge du patient, de la taille de la rate, du nombre de plaquettes et du pourcentage de cellules blastiques dans le sang périphérique
Système de notation Hasford	En fonction de l'âge du patient, de la taille de la rate, du nombre de plaquettes, du pourcentage de cellules blastiques, d'éosinophiles et de basophiles dans le sang périphérique
Étude européenne sur le traitement et les résultats du système de notation de la survie à long terme (ELT) de la LMC (EUTOS)	En fonction de l'âge du patient, de la taille de la rate, du nombre de plaquettes et du pourcentage de cellules blastiques dans le sang périphérique pour déterminer la survie à long terme

Calcul du risque relatif basé sur le score Sokal ou Hasford (EURO) disponible sur:
https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro_and_sokal_score/index_eng.html
 Le calcul du risque de décès à l'aide du noyau ELTS est disponible à l'adresse suivante:
https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html

Module III: CML : Diagnostic, stadification et évaluation des risques

Tableau 5. Systèmes de notation pronostique pour déterminer le profil de risque

Caractéristique	Mauvais facteurs de risque
Clinique	Âge avancé Anémie Thrombocytopenie Basophiles% TKI antérieurs Immunophénotype myéloïde
Chromosomes	+8, Ph+, i(17q), +17, +19, +21, 3q26.2, 11q23, -7/7q, complexe, del17p, hyperdiploïdie, anomalies chromosomiques 15
Moléculaire	Antigène p53 ASXL1 Acquisition de nouvelles mutations au cours du traitement par ITK (mutations de la kinase ABL1, TP53, KMT2D, TET2)
TKI, inhibiteur de la tyrosine kinase Adapté de: How 2021	

Références

Apperley JF. Leucémie myéloïde chronique, *Lancet* 2015; 385:1447-1459

Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, et al. Le type de transcription BCR-ABL1 influence la réponse et les résultats chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique chromosomiquement positive de Philadelphie traités en première ligne par l'imatinib. *Am J Hematol* 2017; 92:797-805

Clark RE, Apperley JF, Copland Mhairi, Cicconi S. Des anomalies chromosomiques supplémentaires lors du diagnostic de leucémie myéloïde chronique prédisent un risque accru de progression. *Blood Advances* 2021; 5:1102-1109

Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. Recommandations du European LeukemiaNet 2020 pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique. *Leukemia* 2020; 34:966-984

Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Leucémie myéloïde chronique: Lignes directrices de pratique clinique de l'ESMO pour le diagnostic, le traitement et le suivi. *Haematol Malign* 2017a; 28 DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx219>

Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al.; Investigateurs IRIS. Résultats à long terme du traitement par l'imatinib pour la leucémie myéloïde chronique. *N Engl J Med* 2017b; 376:917-927

Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, et al. Le registre EUTOS basé sur la population: incidence et caractéristiques cliniques de 2904 patients atteints de LMC dans 20 pays européens. *Leukemia* 2015; 29:1336-43

How J, Venkataraman V, Hobbs GS. LMC en phase blastique et accélérée: marge d'amélioration. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* (2021) 2021:1:122-128

Jabbour E, Kantarjian H. Leucémie myéloïde chronique: Mise à jour 2020 sur le diagnostic, le traitement et le suivi. *Am J Hematol* 2020; 95:691-709

Jabbour E, Kantarjian H. Leucémie myéloïde chronique: Mise à jour 2014 sur le diagnostic, le suivi et la prise en charge. *Am J Hematol* 2014; 89:547-556

Johansson B, Fioretos T, Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. *Acta Haematol* 2002; 107:76-94

Minciocchi VR, Kumar R, Krause DS. Leucémie myéloïde chronique: une maladie modèle du passé, du présent et du futur. *Cells* 2021; 10:117. <https://doi.org/10.3390/cells10010117>

Pfirrman M, Baccarani M, Saussele S, et al. Pronostic de la survie à long terme compte tenu du décès spécifique à la maladie chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique. *Leucémie* 2016; 30:48-56

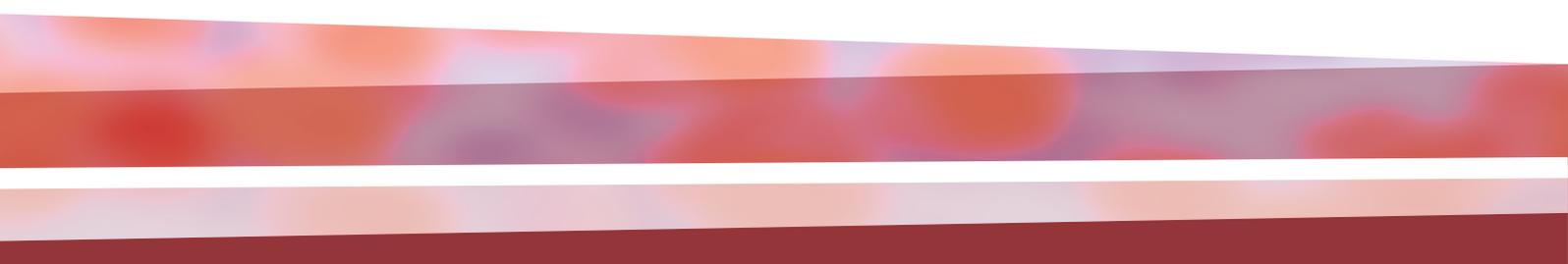
Sawyers CL. Leucémie myéloïde chronique. *N Engl J Med* 1999; 340:1330-1340

Shah NP, Bhatia R, Altman JK, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 3.2022: Leucémie myéloïde chronique. Disponible sur: Détails des directives (nccn.org). Consulté en août 2022

Thompson PA, Kantarjian HM, Cortes JE. Diagnostic et traitement de la leucémie myéloïde chronique en 2015. *Mayo Clin Proc* 2015;90:1440-1454

Notes

A series of horizontal dotted lines for writing notes, spanning the width of the page.



Module IV: Stratégies de traitement des leucémies chroniques

Faits en bref

1. Les nouveaux agents sont le «choix préféré» pour toutes les lignes de traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) après que leur supériorité sur la chimio-immunothérapie conventionnelle a été démontrée dans des essais cliniques.
2. De nouveaux agents ciblés (c.-à-d. ibrutinib + rituximab) ont montré une plus grande efficacité avec des événements indésirables moins nombreux et moins graves et une meilleure tolérance dans le traitement de la LLC que la chimio-immunothérapie.
3. L'obtention d'une réponse complète avec une maladie résiduelle mesurable indétectable à la fin du traitement est le meilleur prédicteur de l'amélioration de la survie chez les patients atteints de LLC nouvellement diagnostiquée ou en rechute/réfractaire
4. Les ITK (un type de traitement ciblé pris par voie orale), avec le plus récent inhibiteur de l'ESTAMPILLE, l'asciminib, offrent désormais aux patients atteints de LMC une espérance de vie moyenne proche de celle de la population générale.
5. Le traitement de la LMC avancée est souvent une chimiothérapie d'association intensive avec un ITK pour revenir à une phase chronique/rémission en préparation de l'alloHCT; la sélection de l'ITK est affectée par la comorbidité du patient, les coûts, le traitement antérieur et le statut mutationnel de BCR-ABL1.
6. Les mutations du gène BCR-ABL1 modifient la forme de la protéine BCR-ABL1, ce qui peut affecter l'action inhibitrice des agents TKI sur BCR-ABL1.
7. Le traitement par ITK peut être interrompu chez certains patients atteints de LMC après l'obtention d'une rémission sans traitement. Cependant, environ 50% des patients rechuteront, ce qui indique la nécessité de sélectionner et de surveiller attentivement les patients.

Module IV: Stratégies de traitement des leucémies chroniques

- A. Nouveaux traitements de la leucémie chronique
 - B. Leucémie lymphatique chronique
 - a. Objectifs du traitement
 - b. Chimiothérapie versus nouveau traitement
 - c. Évaluation du patient avant le début du traitement
 - i. Évaluation du niveau de forme physique
 - d. Maladie asymptomatique à un stade précoce
 - e. Maladie récidivante/réfractaire
 - f. Transplantation de cellules souches allogéniques
 - g. Évaluation de la réponse au traitement
 - h. Traitement de la maladie récidivante/réfractaire
 - i. Limites des traitements actuellement disponibles
 - C. Leucémie Myéloïde Chronique
 - a. Phase chronique: première ligne
 - b. Phase chronique: deuxième ligne et au-delà
 - c. Mutations BCR-ABL1 résistantes au traitement
 - d. Phase avancée
 - e. Transplantation de cellules souches allogéniques
 - f. Évaluation de la réponse au traitement
 - i. Jalons de réponse au traitement
 - g. Traitement pendant la grossesse
 - h. Rémission sans traitement
 - D. Perspectives d'avenir sur le traitement des leucémies chroniques
- Références

Module IV: Stratégies de traitement des leucémies chroniques

Nouveaux traitements de la leucémie chronique

En 2019, de nouveaux agents sont passés d'une «excellente option de traitement» à un «choix privilégié» pour toutes les lignes de traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) après que leur supériorité sur la chimio-immunothérapie conventionnelle (cit) a été démontrée dans des essais cliniques (Iovino 2020). Ces thérapies comprennent des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton [BTK (ibrutinib)], de la leucémie/lymphome à cellules B régulatrice de l'apoptose 2 [BCL-2 (vénétoclax)] et de la sous-unité catalytique delta [PI3K δ (idélalisib)] du phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase. Certains nouveaux agents peuvent être utilisés en monothérapie ou en combinaison avec d'autres types de traitements tels que les anticorps monoclonaux anti-CD20 (par exemple, rituximab, ofatumumab ou obinutuzumab); une combinaison qui est très efficace dans la LLC (How 2021). Plusieurs molécules de nouvelle génération sont en cours d'essais cliniques et montrent un profil d'innocuité plus favorable ainsi qu'une efficacité améliorée.

L'introduction des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) de première génération a radicalement changé la prise en charge de la LMC et a fourni des taux de survie globale (SG) remarquables (Canet 2021). Par exemple, le traitement avec l'imatinib TKI de première génération a amélioré la SG à 8 ans de 20% à 87% (Kantarjian 2012). Avec cinq ITK (imatinib de première génération; dasatinib de deuxième génération, bosutinib et nilotinib; et ponatinib de troisième génération) ciblant le BCR ABL approuvé dans la plupart des pays, et avec l'approbation du premier ITK de sa classe ciblant spécifiquement la poche de myristoyl ABL (inhibiteur du TAMPON), l'asciminib, maintenant approuvé aux États-Unis, les décisions de traitement sont complexes et nécessitent une évaluation des facteurs spécifiques au patient (Garcia-Gutierrez 2022). Dans la maladie réfractaire, l'asciminib TKI a montré un avantage sur le bosutinib chez les patients atteints de LMC hautement réfractaires, en particulier ceux présentant une mutation T315I (Hochhaus 2020a). Ces agents offrent désormais aux patients atteints de LMC une espérance de vie moyenne proche de celle de la population générale (Bower 2016; Sasaki 2015).

Leucémie lymphoïde chronique

Le traitement de la LLC n'est nécessaire que si la maladie active est documentée, selon les critères de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) (Encadré 1), et en médecine générale, les patients atteints d'une maladie asymptomatique à un stade précoce (Rai 0, Binet A) doivent être surveillés sans traitement (Hallek 2018). La réponse au traitement est très variable et peut

Encadré 1. Atelier international sur les critères d'indication du traitement initial de la leucémie lymphoïde chronique (iwCLL)¹

1. Preuve d'insuffisance médullaire progressive se manifestant par le développement ou l'aggravation d'une anémie et/ou d'une thrombocytopénie. Les valeurs seuils d'Hb < 10 g/dL ou de numération plaquettaire < 100 x 10⁹/L sont généralement considérées comme une indication de traitement. Chez certains patients, la numération plaquettaire < 100 x 10⁹/L peut rester stable sur une longue période et une intervention thérapeutique peut ne pas être nécessaire.
2. Splénomégalie massive (c.-à-d. \geq 6 cm en dessous de la marge costale gauche) ou progressive ou symptomatique.
3. Ganglions massifs (c.-à-d. \geq 10 cm de diamètre le plus long) ou adénopathie progressive ou symptomatique.
4. Lymphocytose progressive avec une augmentation \geq 50% sur 2 mois, ou temps de doublement des lymphocytes (LDT), < 6 mois.
5. Complications auto-immunes, y compris anémie ou thrombocytopénie peu sensibles aux corticostéroïdes.
6. Atteinte extraganglionnaire symptomatique ou fonctionnelle (p. ex., peau, rein, poumon, colonne vertébrale).
7. Symptômes liés à la maladie tels que définis par l'un des éléments suivants:
 - a. Perte de poids involontaire \geq 10% au cours des 6 mois précédents.
 - b. Fatigue importante (c.-à-d. Échelle de performance ECOG 2 ou pire; incapacité à travailler ou à effectuer des activités habituelles). Fièvres \geq 100,5 °F ou 38,0 °C pendant \geq 2 semaines sans signe d'infection.
 - c. Sueurs nocturnes pendant \geq 1 mois sans signe d'infection.

¹ au moins un des critères doit être rempli en tant qu'indicateur de la nécessité d'un traitement

Source: Hallek 2018

maintenant être prédite avec plus de précision grâce aux découvertes sur la relation entre les biomarqueurs et les résultats cliniques (voir Module 2). Un traitement précoce avec des agents chimiothérapeutiques, des inhibiteurs de signalisation ou des antagonistes de BCL2, seuls ou en association avec des anticorps monoclonaux, ne se traduit pas par un avantage de survie chez les patients atteints de LLC à un stade précoce (Eichhorst 2021; Hallek 2018). Aucun des traitements actuellement approuvés n'est curatif et la chimio-immunothérapie n'a plus de rôle dans le traitement de la LLC réfractaire/récidivante. Dans la mesure du possible, les patients doivent être traités dans le cadre d'un essai clinique pour toutes les lignes de traitement.

Objectifs du traitement

Parce que la LLC, dans la plupart des cas, est une maladie incurable, le traitement devrait améliorer la qualité de vie et prolonger la survie (Eichhorst 2020). La **survie sans progression** peut être un objectif de traitement plus pertinent chez les patients plus jeunes et/ou chez les

Module IV: Stratégies de traitement des leucémies chroniques

patients en bonne forme physique que chez les patients plus âgés.

Les objectifs du traitement de la LLC comprennent:

- Arrêter la multiplication des cellules CLL
- Activer la mort cellulaire programmée (apoptose) dans les cellules CLL
- Atteindre et maintenir de longues périodes de rémission
- Améliorer la survie
- Aider les patients et les familles à gérer les symptômes et les complications

Chimio-immunothérapie vs nouveau traitement

Dans un essai de phase 3, des patients âgés de 70 ans ou moins atteints de LLC non précédemment traitée ont été randomisés pour recevoir soit l'ibrutinib et le rituximab pendant 6 cycles (après un seul cycle d'ibrutinib seul), suivis de l'ibrutinib jusqu'à progression de la maladie, ou 6 cycles de chimio-immunothérapie avec la fludarabine, le cyclophosphamide et le rituximab, le traitement de première intention standard. À une médiane de 36 mois, les résultats pour la survie sans progression ont favorisé l'ibrutinib + rituximab par rapport à la chimio-immunothérapie (89,4% contre 72,9%). Les résultats de la [survie globale](#) ont également favorisé l'ibrutinib + rituximab par rapport à la chimio-immunothérapie (98,8% contre 91,5% à 3 ans) (Shanafelt 2019). Les résultats pour la survie sans progression dans un sous-groupe de patients sans mutation de la région variable de la chaîne lourde de l'immunoglobuline (IGHV) ont également favorisé l'ibrutinib + rituximab par rapport à la chimio-immunothérapie. L'incidence des événements indésirables de grade 3 ou plus était similaire dans les deux groupes, bien que les complications infectieuses aient été moins fréquentes avec l'ibrutinib + rituximab qu'avec la chimio-immunothérapie. Enfin, les schémas thérapeutiques combinés vénétoclax + obinutuzumab et vénétoclax + rituximab ont fourni une maladie résiduelle minimale indétectable supérieure dans le sang périphérique par rapport à la chimio-immunothérapie chez les patients ayant un âge médian de 61 ans, au stade avancé de Binet et un statut IGHV non muté (Eichhorst 2021).

Alors qu'il a été démontré que les nouveaux agents ciblés améliorent considérablement les résultats par rapport à la chimio-immunothérapie, leur avantage est largement attribué à la diminution de l'incidence des événements indésirables et à une tolérance généralement bonne (Awan 2020). Par rapport au vénétoclax-plus-obinutuzumab, les chimio-immunothérapies sont associées à moins d'avantages pour la santé à un coût plus élevé. Facit: les

thérapies ciblées obtiennent de plus grands avantages à un coût plus élevé (Alrawashdh 2022). La chimio-immunothérapie peut cependant être envisagée pour les patients jeunes et en forme atteints d'une maladie à mutation IGHV (Awan 2020).

Évaluation du patient avant de commencer le traitement

Bien qu'il soit important d'identifier des biomarqueurs pronostiques et prédictifs et des thérapies plus efficaces et plus sûres, les aspects critiques pertinents affectant l'issue d'une personne diagnostiquée avec une LLC, tels que la fragilité, la comorbidité et l'accès à des soins médicaux efficaces, sont souvent négligés. Les interventions visant à traiter ou à corriger ces aspects ont un grand potentiel d'amélioration rapide des résultats.

Le traitement est fortement recommandé chez les patients atteints de LLC à un stade avancé ou symptomatique.

Le bilan avant le traitement doit inclure:

- Antécédents et examen physique, y compris une palpation minutieuse de toutes les zones des ganglions lymphatiques, de la rate et du foie
- Numération globulaire complète et numération différentielle
- Chimie sérique, y compris la lactate déshydrogénase (LDH), la bilirubine, les Ig sériques, le test direct à l'antiglobuline (DAT) et l'haptoglobine
- Tests de la fonction rénale et hépatique
- Antécédents et état des infections pertinentes [c.-à-d. hépatite B (VHB) et C (VHC), cytomégalovirus (CMV), VIH]
- Cytogénétique (FISH) et génétique moléculaire pour la détection de la délétion du chromosome 17 [del(17p)] affectant l'expression de la protéine tumorale p53 et, en l'absence de del(17p), séquençage de TP53 pour la détection de la mutation du gène TP53. Les lésions génétiques peuvent évoluer tout au long de la maladie et les analyses doivent être effectuées aussi près que possible (par exemple, < 6 mois) avant le début du traitement
- Caryotype en métaphase stimulée par CPG pour un caryotype complexe
- Analyse moléculaire pour détecter le statut de mutation du gène de la variable de la chaîne lourde des Ig (IGHV)
- Imagerie thoracique et autres tests d'imagerie, le cas échéant
- D'autres examens pour exclure les raisons de l'anémie existante si nécessaire, tels que l'examen de la moelle osseuse, l'analyse FISH étendue pour détecter des

Module IV: Stratégies de traitement des leucémies chroniques

anomalies cytogénétiques supplémentaires, le test de l'hépatite E (si le patient est positif pour le VHB), la β 2-microglobuline sérique (un marqueur pronostique important) (Wierda 2022; Eichhorst 2020; Hallek 2018)

Évaluation du niveau de forme physique

Un défi auquel sont confrontés les patients et les cliniciens est de déterminer un niveau de forme physique avant le début du traitement, en particulier le traitement avec de nouvelles thérapies. Avant d'être inclus dans un essai clinique, le statut de performance à l'aide de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) doit être déterminé. Les outils d'évaluation gériatrique, qui mesurent la capacité à effectuer des activités de la vie quotidienne et du fonctionnement social, sont souvent inclus dans le bilan diagnostique de routine et sont utilisés pour planifier des interventions ciblées. Récemment, l'importance d'évaluer les affections concomitantes pouvant affecter la vulnérabilité à l'immunochimiothérapie à l'aide d'outils tels que l'échelle de taux de maladies cumulatives (CIRS) a été de plus en plus reconnue et mise en œuvre dans la pratique clinique (Frustaci 2022). Dans une étude réelle, un score CIRS > 6 s'est avéré être un outil informatif pour prédire les résultats, y compris la **survie sans progression**, la **survie sans événement** et l'arrêt ou la réduction du traitement (Frustaci 2022).

Bien que les patients plus âgés puissent présenter un indice de performance adéquat et des comorbidités insignifiantes, ils peuvent en fait présenter des déficiences subcliniques qui limiteraient leur capacité à tolérer le stress du traitement. Le processus de vieillissement normal réduit les fonctions des organes et du système vital avec le potentiel de compromettre les avantages du traitement.

Maladie asymptomatique à un stade précoce

Pour la plupart des patients, et en pratique générale, les patients atteints d'une maladie à un stade précoce doivent être surveillés sans traitement, sauf s'il existe des signes de progression de la maladie (Hallek 2018) ou des symptômes liés à la maladie, notamment des sueurs nocturnes, de la fatigue, une perte de poids, une atteinte extraganglionnaire symptomatique ou fonctionnelle (Awan 2022). Watch and wait, également appelée surveillance active, est une norme de soins applicable à ces patients. Plutôt qu'un traitement actif avec des médicaments ou d'autres thérapies, les patients sont étroitement surveillés pour évaluer régulièrement la taille des ganglions lymphatiques, de la rate, etc., et les résultats des tests sanguins de routine; le traitement peut être fourni aux patients asymptomatiques participant à un essai clinique. Une augmentation rapide du nombre de lymphocytes chez les patients ne présentant aucun autre symptôme peut ne pas être une raison pour commencer le traitement.

Il y a des patients avec une maladie à risque intermédiaire (stades I et II) et à haut risque (stades III et IV) selon la classification Rai modifiée ou au stade Binet B ou C qui bénéficient de l'initiation du traitement, bien que dans certains cas, ces patients puissent être surveillés sans traitement jusqu'à ce qu'il y ait des preuves de progression de la maladie ou que les symptômes de la LLC deviennent évidents (également appelée maladie active).

Les patients qui ne reçoivent pas de traitement et qui sont étroitement surveillés peuvent craindre que leur maladie progresse et doivent être rassurés sur le fait que la progression de la maladie est très lente et que la maladie, dans son état actuel, n'est pas suffisamment grave pour justifier un traitement médicamenteux. Un petit nombre de patients n'ont jamais besoin de traitement. Les points récapitulatifs des études cliniques sur le traitement précoce de la LLC sont les suivants:

- Aucun bénéfice démontré d'un traitement précoce avec des agents chimiothérapeutiques en termes de survie; les résultats après l'administration d'un nouvel agent sont toujours en cours d'évaluation
- Aucun bénéfice clair pour la survie après l'utilisation précoce d'agents alkylants ou d'une chimiothérapie agressive
- Les risques associés à un traitement précoce, y compris les effets secondaires potentiels et les complications du traitement, sont considérables
- La pharmacorésistance est possible avec un traitement précoce et peut affecter négativement les options de traitement ultérieures une fois que la maladie progresse (Awan 2020)

Quatre facteurs guident principalement la décision de traitement individualisé: Mutation et/ou délétion de TP53, âge, présence et niveau de comorbidités et statut de mutation du gène de la région variable de la chaîne lourde de l'immunoglobuline (IGHV) (Awan 2020) (**Figure 1**). Les facteurs liés au patient tels que les comédications, les préférences personnelles, la disponibilité des médicaments et le potentiel d'adhésion au traitement sont également pris en compte.

La monothérapie avec des anticorps ibrutinib ou ibrutinib + CD20 a donné une survie sans progression plus longue que la chimio-immunothérapie à durée fixe. L'ibrutinib + vénétoclax de première intention semble apporter des réponses profondes et durables. L'évaluation à l'année 2 chez les patients atteints de LLC non traitée précédemment qui ont reçu ibrutinib + vénétoclax a montré un taux négatif de **Mrd** de 65,4% dans la moelle osseuse contre 0% avec l'ibrutinib en monothérapie (étude FLAIR; Hillmen 2022). À l'année 3, les patients inclus dans l'étude CAPTIVATE (durée fixe d'ibrutinib + vénétoclax chez les patients non précédemment traités) avaient un taux de

Module IV: Stratégies de traitement des leucémies chroniques

LLC symptomatique à un stade précoce ou avancé				
IGHV non muté Pas de mutation TP53 ou del(17p)		Mutation IGHV Pas de mutation TP53 ou del(17p)		Mutation TP53 ou del(17p)
Patients en forme	Patients inaptes	Patients en forme	Patients inaptes	Tous les patients
↓ Ibrutinib CIT ¹ : FCR ²	↓ Vénétoclax + obinutuzumab ³ Ibrutinib ou acalabrutinib ⁴ CIT ¹ : CLBO	↓ CIT ¹ : FCR ² Ibrutinib	↓ Vénétoclax + obinutuzumab ³ CIT: CLBO Ibrutinib ou acalabrutinib ⁴	↓ Ibrutinib or acalabrutinib ⁴ Vénétoclax + obinutuzumab ³ Vénétoclax Idelalisib + rituximab

BR, bendamustine + rituximab; CIT, chimio-immunothérapie; CLBO, chlorambucil + obinutuzumab; FCR, fludarabine, cyclophosphamide et rituximab; IGHV, variable de la chaîne lourde des immunoglobulines.
¹ CIT comme traitement alternatif, uniquement si des raisons contre le traitement avec des thérapies ciblées ou la non-disponibilité; ² BR pourrait être envisagé alternativement chez les patients > 65 ans; ³ Si disponible; ⁴ Si approuvé et disponible
 Source: Eichhorst 2020

Figure 1. Recommandations de traitement pour le traitement de première ligne

SSP de 88%, y compris des taux $\geq 80\%$ chez les patients atteints de del(17p)/TP53 muté ou d'IGHV non muté (Wierda 2022).

Dans l'étude GAlA/CL13, les critères d'évaluation coprimaires (négativité de la Mrd à 15 mois et SSP médiane) ont été atteints pour le vénétoclax + obinutuzumab en première intention par rapport à la chimio-immunothérapie et l'ibrutinib + vénétoclax + obinutuzumab par rapport à la chimio-immunothérapie chez les patients atteints de LLC en bonne forme (Eichhorst 2021).

Maladie récidivante/réfractaire

La récurrence est fréquente avec la LLC. Les tests moléculaires et cytogénétiques sont une partie importante de la planification du traitement pour les patients atteints de LLC en rechute/réfractaire. Bien que le statut de mutation de l'IGHV reste le même tout au long de l'évolution de la maladie et sera évalué au moment du diagnostic ou avant le premier traitement, des anomalies cytogénétiques telles que les mutations del(17p) et TP53 peuvent évoluer au fil du temps et doivent être réévaluées avant chaque ligne de traitement. Il est recommandé de répéter le test de statut de mutation TP53 et de rechercher la del(17p) avant le début de chaque ligne de traitement (Wierda 2022; Eichhorst 2020).

Le traitement de deuxième intention ne doit pas être initié immédiatement au moment de la progression de la maladie. Les directives actuelles comprennent des paramètres spécifiques pour indiquer la nécessité d'un traitement de deuxième intention, y compris l'anémie ou la thrombocytopénie progressive, la splénomégalie massive ou progressive, la lymphadénopathie massive (≥ 10 cm) ou progressive et l'augmentation des symptômes liés à la maladie. C'est-à-dire que le traitement à la rechute ne doit être commencé que chez les patients symptomatiques

et pas simplement au moment de la réapparition de la maladie, car de nombreux patients peuvent être suivis sans traitement pendant une longue période (Eichhorst 2020).

Plusieurs options de traitement offrent une SSP durable chez les patients atteints de LLC r/r, y compris les inhibiteurs de la BTK et le vénétoclax (Tableau 1). Les inhibiteurs de la phosphoinositide 3-kinase sont également approuvés et peuvent être envisagés pour certains patients. La chimio-immunothérapie n'a aucun rôle dans les cas de LLC r/r et l'administration répétée de fludarabine, de cyclophosphamide et de rituximab n'est pas recommandée en raison de l'augmentation des taux de toxicité/du risque de néoplasme myéloïde secondaire.

La décision concernant le traitement à fournir doit être discutée avec le patient. La discussion devrait inclure les points suivants:

- Durée du traitement (pas d'interruption par rapport à une durée fixe)
- Voie d'administration (orale ou intraveineuse)
- Respect des dispositions
- Preuves cliniques disponibles
- Risque de complications
- Réponse et effets secondaires des traitements antérieurs
- Nombre et complexité des rendez-vous de suivi nécessaires pour surveiller la réponse (Eichhorst 2020).

Greffe allogénique de cellules souches

En général, la greffe autologue de cellules souches (alloHCT) n'est pas utile dans la LLC, mais doit être envisagée dans:

Module IV: Stratégies de traitement des leucémies chroniques

Tableau 1. Recommandations de traitement pour la maladie récidivante

LLC en rechute symptomatique		
Mutation TP53 ou del(17p)	Durée de rémission courte (< 36 mois)	Longue durée de rémission (> 36 mois)
Ibrutinib ou acalabrutinib Vénétoclax + rituximab ¹ Vénétoclax seul ² Idélalisib + rituximab Envisager une alloSCT chez les patients en forme	Ibrutinib ou acalabrutinib Vénétoclax + rituximab ¹ Vénétoclax seul ² Idélalisib + rituximab	Répéter en première ligne ou Passage à l'ibrutinib ou à l'acalabrutinib Vénétoclax + rituximab ¹ Idélalisib + rituximab CIT ³
alloSCT, greffe allogénique de cellules souches; CIT, chimio-immunothérapie ¹ Après ibrutinib antérieur, traitement préféré; ² Après CIT antérieur et inhibiteur du récepteur des lymphocytes B; ³ Répétition de fludarabine, cyclophosphamide, rituximab non recommandée; ⁴ Si approuvé et disponible Source: Eichhorst 2020		

- Patients réfractaires à la chimio-immunothérapie avec mutation TP53 ou del(17p), mais totalement sensibles au nouveau traitement inhibiteur. Le risque d'événements indésirables liés à la greffe doit être faible
- Patients réfractaires à la chimio-immunothérapie et au nouveau traitement inhibiteur, même ceux présentant un risque plus élevé de mortalité sans rechute
- Patients atteints de la transformation de Richter en rémission après le traitement

Une forme modifiée d'alloHCT (conditionnement d'intensité réduite ou non myéloablatif) peut être une option pour les patients qui ne répondent pas aux autres traitements. Ce type de greffe est souvent effectué chez des patients atteints de LLC à haut risque présentant des mutations del(17p) ou TP53 identifiées au début de la trajectoire de la maladie. Il peut également être proposé aux patients atteints de LLC en rechute qui ont reçu plusieurs traitements antérieurs.

Évaluation de la réponse au traitement

Le résultat chez les patients atteints de LLC dépend de l'interaction de facteurs liés au patient, aux caractéristiques de la maladie, au traitement, à la réponse au traitement et à l'environnement. L'évaluation de la **Mrd** est un indicateur très sensible de la charge de morbidité. L'évaluation de la Mrd peut être effectuée à l'aide de sang ou de moelle osseuse.

L'obtention d'une réponse complète avec une **maladie résiduelle mesurable indétectable (uMRD; < 1 cellule LLC pour 10 000 leucocytes dans le sang ou la moelle osseuse)** à la fin du traitement est le prédicteur le plus fort de l'amélioration de la survie chez les patients atteints de LLC

nouvellement diagnostiquée ainsi que r/r (Dimier 2018). Il n'y a cependant pas d'ensemble «unique» de biomarqueurs prédictifs et ces marqueurs peuvent changer au cours de la maladie et doivent donc être déterminés avant que les décisions de traitement ne soient prises (Montserrat 2019).

En plus de la Mrd, l'évaluation de la réponse au traitement doit également inclure les antécédents et l'examen physique ainsi que le CBC et la numération différentielle (Hallek 2018).

Leucémie myéloïde chronique

Le résultat du traitement de la LMC a radicalement changé au cours des deux dernières décennies avec la découverte du gène de fusion BCR-ABL1 et le développement d'un traitement par inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK). Avec les traitements actuels par ITK, la plupart des patients diagnostiqués avec une LMC en phase chronique peuvent s'attendre à avoir une bonne qualité de vie pour une durée de vie normale. Par conséquent, l'utilisation des ITK a transformé la LMC d'une maladie potentiellement mortelle en une maladie qui peut être contrôlée. Cependant, tous les patients ne répondent pas aux ITK et certains patients développent une résistance à ces médicaments.

Entre 1970 et 2000, la plupart des patients atteints de LMC ont été traités avec de l'interféron et ont nécessité une greffe de moelle osseuse était la seule stratégie de traitement curatif. L'imatinib a été le premier ITK utilisé et a eu une meilleure efficacité avec moins d'événements indésirables que l'interféron. Des ITK de deuxième génération capables d'induire des réponses plus rapides et plus profondes (dasatinib, nilotinib, bosutinib) sont devenus disponibles entre 2007 et environ 2013. Un ITK de troisième génération, le ponatinib, est par la suite devenu disponible.

Module IV: Stratégies de traitement des leucémies chroniques

Tableau 2. Inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) pour le traitement de la LMC

Médicament	Dose/Administration	Indication	Contre-indications
Imatinib (1 ^{ère} gen.)	400 mg/jour (dose standard) - 300 mg/jour en CP si 400 mg non tolérable - 400 mg deux fois/jour en PA Oral	Adultes/enfants nouvellement diagnostiqués en Ph+ en PC avec un score à faible risque	Aucun connu; les patients avec une faible fraction d'éjection cardiaque et une faible filtration glomérulaire nécessitent une surveillance
Bosutinib (Bosulif) (2 ^{ème} gen.)	400 mg/jour nouvellement diagnostiqués 500-600 mg/jour précédemment traités Oral	Adultes nouvellement diagnostiqués Ph+ en CP avec un score faible/intermédiaire/à haut risque; adultes résistants/intolérants au traitement antérieur en CP, AP, BP	Mutations T315I, V299L, G250E, F317L Éviter les antagonistes concomitants des récepteurs de l'histamine ¹
Dasatinib (2 ^{ème} gen.)	100 mg/jour en CP 70 mg deux fois/jour BP & AP Oral	Adultes nouvellement diagnostiqués Ph+ en phase chronique avec un score de risque faible/intermédiaire/élevé; adultes résistants/intolérants au traitement antérieur en phase chronique, accélérée ou blastique	Mutations T315I/A, F317L/V/I/C, V299L Éviter les antagonistes concomitants des récepteurs de l'histamine 2 ¹ ; prudence chez les patients présentant une insuffisance respiratoire et une maladie pleuro-pulmonaire ou péricardique antérieure/concomitante
Nilotinib (Tasigna) (2 ^{ème} gen.)	300 mg deux fois/jour Oral	Adultes/enfants nouvellement diagnostiqués (≥ 1 an) avec Ph+ dans la PC avec un score de risque faible/intermédiaire/élevé; adultes résistants/intolérants au traitement antérieur dans la PC, PA; enfants (≥ 1 an) résistants/intolérants au traitement antérieur	Mutations T315I, Y253H, E255K/V, F359V/C/I Évitez les antagonistes concomitants des récepteurs de l'histamine 2 ¹ ; Évitez les antidépresseurs concomitants si possible ² ; Évitez les médicaments cardiovasculaires concomitants connus pour prolonger l'intervalle QT et les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ³ ; Antécédents de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral, de maladie artério-occlusive périphérique
Ponatinib (3 ^{ème} gen.)	45 mg/jour 30 mg – 15 mg/jour en cas d'insuffisance cardiovasculaire Oral	Adultes en CP, AP, BP; adultes avec T315I-positif en CP, AP, BP	Non recommandé pour la PC nouvellement diagnostiquée
Asciminib (Inhibiteur allostérique)	Ph+ : 80 mg/jour Ph+ avec mutation T315I: 200 mg deux fois par jour Oral	Adultes avec Ph+ dans la PC, précédemment traités avec ≥ 2 ITK; maladie Ph- dans la PC avec mutation T315I	Aucune connue; Surveiller la myélosuppression, la toxicité pancréatique, l'hypertension, la toxicité cardiovasculaire; Éviter l'utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4

¹Y compris famotidine, ranitidine, nizatidine; ²Y compris fluoxétine, bupropion, citalopram; ³Y compris amiodarone, diltiazem, vérapamil
AP, phase accélérée; BP, phase de souffle; CP, phase chronique; gen, génération

Sources: Shah 2022; Hochhaus 2020a; notice Scemblix (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215358s000Orig1bl.pdf)

Module IV: Stratégies de traitement des leucémies chroniques

Les ITK sont un type de thérapie ciblée prise par voie orale. Ces agents identifient et attaquent des types spécifiques de cellules cancéreuses tout en causant moins de dommages aux cellules normales que les traitements de chimiothérapie conventionnels. Dans la LMC, les ITK ciblent la protéine BCR-ABL1 anormale qui provoque une croissance cellulaire incontrôlée de la LMC et bloquent la capacité de cette protéine anormale à fonctionner, provoquant ainsi la destruction des cellules de la LMC. Parce que chaque ITK a un mode d'action légèrement différent, les patients peuvent commencer par un médicament et passer plus tard à un autre si le premier choix de traitement est inefficace.

Les objectifs du traitement de la LMC sont d'assurer une survie normale et une bonne qualité de vie sans traitement à vie (Shah 2022; Bower 2016) et d'atteindre une **rémission sans traitement (TFR)** après l'arrêt des ITK (Kumar 2021). Les patients atteints de LMC chronique qui ont maintenu une **réponse moléculaire stable et profonde (DMR)** pendant au moins deux ans sont considérés comme de bons candidats pour l'arrêt du traitement par ITK et cela est particulièrement vrai pour les patients plus jeunes. Les patients sont souvent motivés à tenter la RTS en raison de la possibilité d'arrêter de prendre des ITK, des économies économiques, de la diminution des effets indésirables et hors cible des médicaments et de l'amélioration probable de la qualité de vie hors traitement. Les périodes de TFR peuvent durer de quelques mois à plusieurs années et de nombreux patients qui ont besoin de reprendre le traitement sont en mesure d'obtenir et de maintenir à nouveau une réponse moléculaire majeure. Le concept de TFR est cependant relativement nouveau et peu connu sur les les composants moléculaires régulant la TFR (Minciacchi 2021).

Le traitement doit être géré en coopération avec un centre de référence spécialisé qui fournit un accès rapide à des tests fiables et de qualité contrôlée, y compris l'analyse des bandes chromosomiques, l'hybridation in situ par fluorescence (FISH) et l'amplification en chaîne par polymérase par transcriptase inverse quantitative (qPCR) avec analyse des mutations (Hochhaus 2020a).

Phase chronique: Traitement de première intention

Pour de nombreux patients diagnostiqués avec une LMC en phase chronique, il n'y a aucune raison de choisir un ITK de 2nd génération par rapport à l'imatinib, qui a un profil de sécurité bien établi sans effets secondaires à long terme potentiellement mortels identifiés à ce jour (**Tableau 2**) (Hochhaus 2017; Smith 2020). À 10 ans de suivi, la survie globale était de 82% chez les patients recevant l'imatinib seul ou en association (Hehlmann 2017). Il est à noter dans cette étude que le groupe à risque, les

aberrations chromosomiques majeures, les comorbidités, le tabagisme et le centre de traitement plutôt que toute forme d'optimisation du traitement ont influencé de manière significative la survie.

Certains patients peuvent bénéficier d'ITK de 2^{ème} génération fournis en traitement initial:

- Patients avec des scores ELT ou Sokal supérieurs/intermédiaires pour lesquels une réduction de la progression de la maladie a été établie avec des ITK de 2^{ème} génération
- Les femmes en âge de procréer qui souhaitent devenir enceintes et pour lesquelles une réponse moléculaire plus rapide obtenue avec un ITK de 2^{ème} génération peut être souhaitable
- Patients plus jeunes (< 30 ans) et enfants en bonne santé qui sont candidats à une greffe de cellules souches si nécessaire et qui peuvent avoir une maladie plus agressive au moment du diagnostic (Shah 2022; Smith 2020).

Les évaluations avant le début du traitement comprennent:

Électrocardiogramme (ECG), profil lipidique, glycémie à jeun ou HbA1c, évaluation des risques cardiovasculaires (échocardiographie et évaluation angiologique si le nilotinib ou le ponatinib sont prévus, qui comportent des risques plus élevés de complications cardiovasculaires), dépistage des hépatites B et C; évaluation des comorbidités; évaluation des interactions médicamenteuses possibles; discussion avec le patient pour déterminer les préférences de traitement.

Des génériques de qualité de certains ITK (c'est-à-dire l'imatinib) sont maintenant disponibles et présentent un avantage en ce sens que le coût du traitement est souvent considérablement réduit. La réduction des coûts et une disponibilité plus large devraient aider à résoudre les problèmes de conformité (**voir le module 5**).

Phase chronique: Deuxième ligne et au-delà du traitement

Le traitement est souvent modifié par rapport à l'ITK de première intention pour plusieurs raisons. Un changement obligatoire est indiqué en cas d'échec ou de résistance au traitement. En cas d'intolérance et de complications liées au traitement, la décision de changer de traitement est prise d'un commun accord avec le patient et l'hématologue-oncologue, tout en tenant compte des options de soins de soutien et du niveau de réponse initiale au traitement. Bien qu'il ne soit pas possible d'éradiquer complètement les cellules souches leucémiques, les cellules leucémiques restantes après le traitement sont la cause de la rechute et de la progression de la maladie.

Module IV: Stratégies de traitement des leucémies chroniques

Les critères de choix de l'ITK de deuxième intention sont presque entièrement liés au patient et dépendent de l'âge, des comorbidités, de la toxicité du premier ITK et d'autres facteurs (Hochhaus 2020b). S'il n'y a pas d'alternative, un ITK doit être poursuivi même chez les patients atteints de LMC en phase chronique qui n'obtiennent pas de réponse cytogénétique car le traitement par ITK confère un avantage de survie à ces patients bien qu'il y ait peu de preuves à l'appui de cette observation (Hochhaus 2020b).

L'évaluation de la réponse (atteinte des jalons) au traitement de deuxième intention doit être la même que celle utilisée pour évaluer le traitement de première intention.

Il n'existe pas de définition ferme d'une réponse acceptable à un traitement de troisième, quatrième ou cinquième intention. Cependant, un taux de transcription BCR-ABL1 > 1% ou une réponse cytogénétique inférieure à complète (Ph+ > 0%) sont insuffisants pour une survie optimale. Le choix des ITK ultérieurs doit dépendre du profil de sensibilité de mutations spécifiques de BCR-ABL1. Si la réponse à deux ITK ou plus est sous-optimale, une alloHCT doit être envisagée.

Mutations BCR-ABL1 résistantes au traitement

La résistance à l'imatinib survient chez 10% à 15% des patients et à l'ITK de 2^{ème} génération chez < 10% des patients traités en première intention (Hochhaus 2020b). L'absence de réponse au traitement peut être due au fait que le patient ne se conforme pas pleinement à la prise des médicaments prescrits. La résistance aux maladies peut également être liée à une incapacité de l'ITK à inhiber la production de protéines. Alternativement, la résistance peut être due à l'évolution clonale (aberrations chromosomiques supplémentaires, anomalies chromosomiques supplémentaires) et à l'activation des voies indépendantes de BCR-ABL1.

Les options de traitement comprennent le ponatinib, l'asciminib ou l'alloHCT.

Phase avancée

Heureusement, la LMC ne progresse pas souvent vers la phase accélérée ou blastique depuis l'avènement du traitement par ITK. Tous les patients mourant de LMC n'atteignent pas les niveaux de blastes définissant la phase blastique. Une fois que la phase blastique s'est produite, la survie est généralement < 1 an avec le décès dû à une infection ou à un saignement (Hochhaus 2020a). Cependant, comme le montre l'étude de Chalandon et ses collègues (2023), un nombre croissant de patients sont présents pour une transplantation en raison de la progression vers une maladie en phase accélérée ou blastique tout en subissant ou en montrant une réponse au traitement par ITK parce que la surveillance est moins intense dans ces situations. Les patients transplantés

dans des phases avancées (phases aiguës et blastiques et ceux dans une deuxième phase chronique ou ultérieure) semblent avoir une survie plus faible que ceux transplantés dans des conditions de maladie plus favorables (Chalandon 2023).

Le traitement de la LMC avancée est souvent une chimiothérapie d'association intensive généralement avec un ITK pour revenir à une phase chronique ou une rémission en préparation d'une alloHCT si possible. En fin de compte, la sélection d'un ITK est affectée par la comorbidité du patient, les coûts, le traitement antérieur et le statut mutationnel de BCR-ABL1.

Des réponses robustes aux ITK ont été démontrées chez des patients présentant une LMC en phase accélérée de novo en utilisant à la fois l'imatinib et des ITK de 2^{ème} génération. Chez les patients présentant une résistance à un ITK de 2^{ème} génération sans mutations spécifiques, le ponatinib est préféré à un changement d'ITK de 2^{ème} génération, à moins que des facteurs de risque cardiovasculaires ne soient présents (Shah 2022; Hochhaus 2020a).

L'utilisation d'une chimiothérapie basée sur la leucémie myéloïde aiguë dans les schémas de phase blastique peut être tentée chez les patients en crise blastique. La chimiothérapie d'induction est recommandée en conjonction avec l'ITK car les taux de réponse associés aux traitements par ITK seuls sont insuffisants (How 2021). Une approche palliative peut être plus appropriée pour les patients qui ne peuvent pas tolérer un traitement intensif supplémentaire.

Greffe allogénique de cellules souches

L'alloHCT peut présenter une option potentiellement curative pour certains patients atteints de LMC, grâce aux progrès continus dans les sources alternatives de donneurs, aux tests HLA plus précis et à l'utilisation de régimes de conditionnement d'intensité réduite. La phase de la maladie, l'appariement HLA, l'âge et le sexe du donneur et du receveur, et le temps écoulé entre le diagnostic et la greffe jouent un rôle dans les facteurs de risque de greffe (Gratwohl 1998). Dans la première phase chronique, l'alloHCT est l'option préférée dans la prise en charge du petit nombre de patients qui présentent une résistance à la maladie ou qui sont intolérants aux ITK. De même, un patient se présentant en phase accélérée doit devenir éligible à l'alloHCT si la réponse au traitement n'est pas optimale, et les patients passant en phase accélérée pendant le traitement doivent immédiatement être pris en compte pour l'alloHCT. Les patients présentant ou progressant vers la phase blastique doivent se voir proposer une alloHCT après le contrôle initial de leur maladie (Hochhaus 2020).

L'imatinib est recommandé chez les patients qui rechutent avec une LMC en phase chronique et avancée après

Module IV: Stratégies de traitement des leucémies chroniques

Encadré 2. Explication de l'échelle internationale de normalisation des valeurs de réponse moléculaire BCR-ABL1 dans la LMC

Réduction de 1 log	Les niveaux de BCR-ABL1 ont diminué à 10 fois en dessous de la ligne de base standardisée	BCR-ABL 10%
Réduction de 2 logs	Les niveaux de BCR-ABL1 ont diminué à 100 fois en dessous de la ligne de base standardisée	BCR-ABL1 1%
Réduction de 3 logs	Les niveaux de BCR-ABL1 ont diminué à environ 1000 fois en dessous de la ligne de base standardisée	BCR-ABL1 0.1%
Réduction de 4,5 logs	Désigné comme réponse moléculaire complète (CMR) ou MR4.5; Indique qu'environ 0,0032% des cellules ont le gène BCR-ABL1	BCR-ABL1 \leq 0.1%

Adapté de: Hochhaus 2020a

une alloHCT (Shah 2022). Chez les patients qui ont déjà échoué, l'imatinib, le dasatinib, le nilotinib, le bosutinib, le ponatinib ou l'omacétaxine peuvent être des options plus appropriées, ou l'agent récemment approuvé, l'asciminib, peut être envisagé.

Évaluation de la réponse au traitement

Les preuves suggèrent que l'espérance de vie des patients atteints de LMC traités par ITK est proche de l'espérance de vie de la population générale (Hochhaus 2020b). Les effets hors cible des ITK, les événements indésirables et les coûts élevés associés au traitement à vie par ITK ont conduit les chercheurs à explorer la possibilité d'interrompre le traitement par ITK chez les patients ayant atteint une rémission moléculaire profonde (BCR-ABL1 < 0,01) (Minciacchi 2021).

L'évaluation de la réponse au traitement par surveillance moléculaire des leucocytes du sang périphérique ou de la moelle osseuse à l'aide de la PCR quantitative par transcriptase inverse (RT-qPCR) est un puissant prédicteur des résultats et de la surveillance séquentielle et peut détecter des réponses inadéquates et des niveaux croissants de maladie indiquant une résistance au traitement par ITK (Smith 2020). L'aspirat de moelle osseuse, l'analyse cytogénétique et FISH ne sont pas nécessaires pour surveiller la réponse, mais peuvent être recommandés chez certains patients (Smith 2020).

Les mutations du gène BCR-ABL1 modifient la forme de la protéine BCR-ABL1, ce qui peut affecter l'action d'inhibition des agents TKI sur BCR-ABL1, empêchant ainsi la croissance des cellules leucémiques. La RT-PCR (reverse transcription-polymerase chain reaction) est utilisée pour suivre la réponse au traitement en évaluant la **réponse moléculaire (MR)**, qui est définie comme le rapport des transcrits BCR-ABL1 selon l'échelle internationale. Le SI a été développé comme un outil de standardisation pour quantifier et interpréter les réponses moléculaires, permettant de comparer les résultats entre différents sites de test (**Encadré 2**). Le SI définit la ligne de base standard comme BCR-ABL1 100%.

Jalons de réponse au traitement

Les résultats du traitement sont discutés en termes d'étapes réalisables. Une évaluation précoce de la réponse moléculaire au traitement permet d'identifier les patients à risque de survie plus faible (**Tableaux 3 et 4**). Le plus souvent, la surveillance des taux de transcription BCR-ABL1 est effectuée à 3, 6 et 12 mois pour déterminer si le traitement actuel doit être poursuivi ou modifié. Ces jalons de traitement exprimés en BCR-ABL1 à l'échelle internationale sont:

- Réponse moléculaire précoce (DME): BCR-ABL1 < 10% à 3 mois et 6 mois après le début du traitement.
- Réponse cytogénétique complète (CCyR): l'absence de chromosome Ph dans la moelle osseuse mesurée par des tests cytogénétiques; BCR-ABL1 0,1% à 1%; idéalement réalisée dans les 12 à 18 mois suivant le début du traitement
- Réponse moléculaire majeure (RMM): BCR-ABL1 < 0,1%; peut prédire une survie spécifique à la LMC proche de 100% car la progression de la maladie est rare une fois ce niveau de cytoréduction atteint (Hochhaus 2020a)
- Réponse moléculaire complète (CMR) ou réponse moléculaire profonde (DMR): Leucémie indétectable moléculairement, BCR-ABL1 \leq 0,0032% (Hochhaus 2020a). Si la DMR est maintenue pendant au moins deux ans, le patient peut être considéré comme un candidat à l'arrêt du traitement.

Traitement pendant la grossesse et la parentalité

Selon les données disponibles, les hommes qui envisagent la paternité n'ont pas besoin d'interrompre le traitement par l'imatinib ou les ITK de deuxième génération (Hochhaus 2020a). Pour les femmes, la prise en charge de la LMC survenant pendant la grossesse doit être individualisée.

Le traitement par ITK, en particulier au cours du premier trimestre, doit être évité et a été associé à un taux plus élevé

Module IV: Stratégies de traitement des leucémies chroniques

Tableau 3. Étapes de la réponse au traitement précoce dans la LMC

BCR-ABL1 (IS)	3 mois	6 mois	12 mois ¹
> 10% ²			
> 1% - 10%			
> 0.1% - 1%			
≤ 0.1% DMR			

¹ BCR-ABL1 ≤ 0,1% à 12 mois est associé à une très faible probabilité de perte de réponse ultérieure et à une forte probabilité d'obtenir une réponse moléculaire profonde ultérieure (MR4) qui est une condition préalable à un essai de rémission sans traitement (RTS). ² Les patients avec BCR-ABL1 légèrement > 10% à 3 mois et/ou avec une forte baisse par rapport aux valeurs initiales peuvent atteindre < 10% à 6 mois et avoir un résultat favorable; par conséquent, la valeur doit être interprétée à 3 mois avant de changer de stratégie de traitement

DMR, réponse moléculaire profonde; IS, échelle internationale

Rouge Maladie résistante aux ITK; passez à un ITK alternatif et évaluez la transplantation de cellules souches allogéniques

Jaune Résistance possible à l'ITK; passer à un ITK alternatif ou continuer à le faire (autre que l'imatinib) ou augmenter la dose d'imatinib jusqu'à un maximum de 800 mg; envisager une évaluation pour une greffe allogénique de cellules souches

Vert TKI-sensible; si optimal, continuer le même TKI; si non optimal, décision partagée avec le patient

Vert TKI-sensible; continuer le même TKI

Adapté de: Shah 2022

Tableau 4. Critères de réponse et de rechute dans la LMC

Réponse/Rechute	Définition
Réponse hématologique complète (RHC)	Normalisation complète des numérations globulaires périphériques, numération leucocytaire < 10 x 10 ⁹ /L, numération plaquettaire < 450 x 10 ⁹ /L Pas de cellules immatures (myélocytes, promyélocytes, blastes) dans le sang périphérique Aucun signe/symptôme de maladie, résolution de la splénomégalie palpable
Réponse cytogénétique	Réponse cytogénétique complète: pas de métaphases Ph+ Réponse cytogénétique majeure: 0%-35% Métaphases Ph+ Réponse cytogénétique partielle: 1%-35% Métaphases Ph+ Réponse cytogénétique mineure: > 35% - 65% de métaphases Ph+
Réponse moléculaire	DME: BCR-ABL1 ≤ 10% à 3 et 6 mois TMM: BCR-ABL1 ≤ 0,1% ou ≥ 3-log de réduction des transcrits de BCR-ABL1 par rapport à la ligne de base normalisée, si la qPCR n'est pas disponible DMR/CMR: BCR-ABL1 ≤ 0,01% (MR4) ou BCR-ABL1 ≤ 0,0032% (MR4.5)
Rechute	Tout signe de perte de réponse hématologique Tout signe de perte de CCyR ou de sa réponse moléculaire est corrélé (↑ dans le transcrit BCR-ABL1 à > 1%) Augmentation de 1 log des taux de transcription BCR-ABL1 avec perte de ROR

CCyR, réponse cytogénétique complète; CMR, réponse moléculaire complète; DMR, réponse moléculaire profonde; EMR, réponse moléculaire précoce; MMR, réponse moléculaire majeure

Adapté de: Shah 2022

Module IV: Stratégies de traitement des leucémies chroniques

de fausses couches et d'anomalies fœtales. Si un traitement par ITK est envisagé pendant la grossesse, les risques et avantages potentiels doivent être soigneusement évalués en termes de santé maternelle et de risque fœtal sur une base individuelle avant de commencer le traitement par ITK. Une période de sevrage prolongée avant la grossesse, l'examen rapide de la tenue d'un traitement par ITK (si une grossesse survient pendant le traitement par ITK) et une surveillance étroite doivent être envisagés. Si un traitement est nécessaire pendant la grossesse, il est préférable d'utiliser des interférons (interféron alfa-2a ou peginterféron alfa-2a) (Hochhaus 2020a).

Le contrôle des naissances est fortement recommandé pendant le traitement actif par ITK en raison du risque d'anomalies fœtales (Shah 2022). Avant de tenter une grossesse, les patientes en âge de procréer et leurs partenaires doivent être informés des risques et des avantages potentiels de l'arrêt du traitement par ITK et de la reprise éventuelle du traitement par ITK en cas de récurrence de la LMC pendant la grossesse. La préservation de la fertilité doit être discutée avec tous les patients en âge de procréer avant le début du traitement par ITK. L'orientation vers un obstétricien à haut risque est recommandée.

Prise en charge des effets secondaires liés au traitement et à la maladie:

- L'hydroxyurée n'est pas recommandée pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre.
- La leucaphérèse peut être utilisée pour une augmentation des globules blancs, bien que les données manquent quant au niveau de leucaphérèse des globules blancs à initier
- L'aspirine à faible dose ou l'héparine de faible poids moléculaire peuvent être envisagées pour le traitement de la thrombocytose
- Une surveillance mensuelle avec qPCR et l'initiation du traitement si la BCR-ABL1 augmente à > 1,0% est recommandée

Le traitement par ITK peut être repris après l'accouchement, mais il convient de conseiller aux patients de ne pas allaiter pendant le traitement par ITK. L'allaitement sans traitement par ITK peut être sûr avec une surveillance moléculaire, mais de préférence chez les patients atteints de LMC qui ont obtenu une DMR durable. Une surveillance moléculaire étroite est recommandée pour les patientes qui prolongent la période sans traitement pour l'allaitement. Cependant, si la perte de ROR après l'arrêt du traitement est confirmée, l'allaitement doit être interrompu et le traitement par ITK doit être repris.

Si une grossesse non planifiée survient pendant le traitement par ITK, l'agent doit être arrêté immédiatement

et des scanners fœtaux doivent être effectués. La prise en charge ultérieure de la grossesse et de la LMC sera similaire à celle des femmes présentant une LMC pendant la grossesse (Smith 2020).

Rémission sans traitement

Pour certains patients, l'arrêt des ITK est sûr et associé à la réussite de la rémission sans traitement (RTT). La RTT fait référence au fait d'avoir une réponse moléculaire profonde stable sans avoir besoin d'un traitement continu par ITK. Une réponse moléculaire profonde (DMR) est définie comme des taux résiduels de transcript BCR-ABL1 d'au moins MR4 à l'échelle internationale (Hochhaus 2021). Cette réponse est généralement plus rapide et l'incidence de la DMR à des moments précis est plus élevée avec les ITK de deuxième génération qu'avec l'imatinib (Kantarjian 2021).

Dans une étude non randomisée, par exemple, 61% des patients sont restés en rémission sans traitement à 3 mois. En outre, l'arrêt de l'ITK a été associé à des améliorations des résultats rapportés par les patients, telles qu'une amélioration significative de la fatigue, de la dépression, de la diarrhée, des troubles du sommeil et de l'interférence de la douleur (Atallah 2021).

Environ 50% des patients rechuteront après l'arrêt du traitement, quel que soit l'ITK utilisé (Shah 2022). La plupart des rechutes surviennent dans les 6 premiers mois suivant l'arrêt du médicament. L'arrêt du traitement est sans danger si les patients éligibles sont soigneusement sélectionnés, et une réaction en chaîne de la transcriptase inverse quantitative normalisée de haute qualité (qRT-PCR) est utilisée pour détecter BCR-ABL1 (**Encadré 3**).

La décision d'arrêter le traitement doit être discutée avec le patient. De nombreux patients ressentent de la peur ou de l'anxiété lors de l'arrêt du traitement et des symptômes

Encadré 3. Critères d'arrêt de l'ITK

Âge ≥ 18 ans
LMC en phase chronique, aucun antécédent de LMC en phase accélérée ou blastique
Traitement par ITK approuvé pendant au moins 3 ans
Preuve préalable d'un transcrite BCR-ABL1 quantifiable
Réponse moléculaire stable pendant ≥ 2 ans, comme documenté sur au moins 4 tests effectués à au moins 3 mois d'intervalle
Accès à un test qPCR fiable
Surveillance moléculaire mensuelle pendant les 6 premiers mois suivant l'arrêt, tous les deux mois pendant les mois 7 à 12, et tous les trimestres par la suite
Reprise rapide de l'ITK dans les 4 semaines suivant une perte de ROR avec surveillance moléculaire mensuelle jusqu'à ce que le ROR soit rétabli, puis tous les 3 mois; reprise de l'ITK si le ROR n'est pas atteint après 3 mois (Shah 2022)

Module IV: Stratégies de traitement des leucémies chroniques

de sevrage, tels que des douleurs musculo-squelettiques et/ou articulaires, peuvent survenir quelques semaines ou quelques mois après l'arrêt du TKI. Le retrait de l'ITK est probablement basé sur une libération des effets hors cible de l'ITK (Hochhaus 2021). Dans la plupart des cas, les symptômes sont légers et transitoires, mais certains patients peuvent nécessiter un traitement anti-inflammatoire temporaire. Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés après l'arrêt de l'ITK.

Perspectives d'avenir dans le traitement de la leucémie chronique

Une intervention précoce peut remplacer la stratégie plus traditionnelle de «surveillance et d'attente» pour les patients atteints de LLC asymptomatique si elle continue à fournir un bénéfice de survie globale. L'immunothérapie cellulaire avec des lymphocytes T récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T) peut devenir disponible pour la LLC à haut risque avec la greffe allogénique de cellules souches (allo-SCT) (Iovino 2020). Le fardeau financier élevé associé au traitement avec de nouveaux agents, en particulier lorsqu'ils sont utilisés en combinaison, nécessite une évaluation dans les années à venir pour éviter un surtraitement inutile des patients. À cet égard, des efforts devraient être déployés pour améliorer l'accès aux nouveaux agents pour les patients du monde entier.

La sélection croissante d'inhibiteurs de la BTK en développement (c'est-à-dire les agents de prochaine génération tels que le zanubrutinib, l'orelabrutinib, le LOXO-305 et l'ARQ 531) fournira éventuellement une option de traitement viable qui permettra aux patients de passer à un inhibiteur de la BTK différent si une résistance émerge en raison de mutations acquises (Patel 2021). Les thérapies ciblées émergentes, telles que les anticorps bispécifiques CD3/CD20, peuvent offrir des options aux patients à haut risque.

En plus d'augmenter le nombre d'agents pouvant être utilisés dans le traitement de la LLC, la recherche porte actuellement sur la séquence de traitement optimale, l'innocuité et l'efficacité des polythérapies, et les modifications des schémas thérapeutiques actuels tels que la thérapie séquentielle intermittente pour répondre à certains des besoins actuels non satisfaits dans le traitement de la LLC (Patel 2021).

Les résultats d'essais récents ont démontré que le traitement par cellules CAR T peut induire des rémissions à long terme et sans maladie chez les patients atteints de LLC et la recherche dans ce domaine est en cours. Les autres médicaments à l'étude pour le traitement de la LLC comprennent: le légalidomide, les inhibiteurs du point de contrôle PD-1 (c.-à-d. nivolumab, pembrolizumab).

Le traitement par inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) fournit maintenant aux patients des taux de survie à la LMC proches de ceux de la population générale. Cependant, les co-paiements par les patients et les coûts des soins de santé pour le traitement à vie avec les ITK sont importants.

Un problème demeure: quel est l'ITK initial optimal pour un patient donné qui a ses propres caractéristiques cliniques et biologiques? La plupart des décisions de traitement sont basées sur des comparaisons indirectes d'études non liées et de préférences personnelles (Sasaki 2021). Une approche assistée par apprentissage automatique peut aider à la prise de décision dans des situations cliniques complexes. Par exemple, une meilleure probabilité de survie a été obtenue en sélectionnant l'ITK de première ligne optimal à l'aide d'un programme d'intelligence artificielle sur la leucémie (LEAP) récemment développé dans la LMC chronique par rapport aux méthodes conventionnelles (Sasaki 2021).

Module IV: Stratégies de traitement des leucémies chroniques

Références

- Alrawashdh N, McBridge A, Erstad B, et al. Analyses du rapport coût-efficacité et de la charge économique sur tous les traitements de première intention de la leucémie lymphocytaire chronique. *Value in Health* 2022; <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.04.001>
- Atallah E, Schiffer CA, Radich JR, et al. Évaluation des résultats après l'arrêt des inhibiteurs de la tyrosine kinase chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique: un essai clinique non randomisé. *JAMA Oncol* 2021; 7:42-50
- Awan FT. Évolution des considérations dans le traitement et la prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique. *J Managed Care Medicine* 2022; 25:12-15
- Awan FT, Al-Sawaf O, Fischer K, Woyach JA. Perspectives actuelles sur le traitement de la leucémie lymphoïde chronique. Livre éducatif ASCO 2020. DOI https://doi.org/10.1200/EDBK_279099
- Bower H, Bjorkholm M, Dickman PW, et al. L'espérance de vie des patients atteints de leucémie myéloïde chronique se rapproche de l'espérance de vie de la population générale. *J Clin Oncol* 2016; 34:2851-2857
- Canet J, Cony-Makhoul P, Orazio S, et al. Inhibiteurs de la tyrosine kinase de deuxième ou troisième génération dans le traitement de première intention de la leucémie myéloïde chronique en population générale: Y a-t-il un réel avantage? *Cancer Med* 2021; DOI: 10.1002/cam4.418698:112-121
- Chalandon Y, Sbianchi G, Gras L, et al. Greffe allogénique de cellules hématopoïétiques chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique en phase chronique à l'ère des inhibiteurs de la tyrosine kinase de troisième génération: Une étude rétrospective par la partie de travail sur les tumeurs malignes chroniques de l'EBMT. *Am J Hematol* 2023;
- Dimier N, Delmar P, Ward C, et al. Un modèle pour prédire l'effet du traitement sur la survie sans progression en utilisant la Mrd comme critère d'évaluation de substitution dans la LLC. *Blood* 2018; 131:955-962
- Eichhorst B, Niemann C, Kater AP, et al. A randomized phase III study of venetoclax-based time-limited combination treatments (RVe, GVe, GIVe) vs standard chemoimmunotherapy (CIT:FCR/BR) in frontline chronic lymphocytic leukemia (CLL) of fit patients: first co-primary endpoint analysis of the Intranational Intergroup GAIA (CLL13) trial. *Sang* 2021; 138 (Résumé 642):71-74
- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Leucémie lymphoïde chronique: Lignes directrices de pratique clinique de l'ESMO pour le diagnostic, le traitement et le suivi. *Annals Oncol* 2020; 32:23-33
- Frustaci AM, Deodato M, Zamprognà G, et al. Mises à jour et prochaines questions sur l'état de l'art de SOHO: Qu'est-ce que la forme physique à l'ère des agents ciblés? *Clin Lymphome Myélome Leucémie*. 2022; 22:356-361
- Garcia-Gutierrez V, Breccia M, Jabbour E, et al. A clinician perspective on the treatment of chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *J Hematol Oncol* 2022; 15: <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01309-0>
- Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Évaluation des risques pour les patients atteints de leucémie myéloïde chronique avant une greffe allogénique de sang ou de moelle osseuse. Chronic Leukemia Working Group of the European Group for Blood and Marrow Transplantation *Lancet* 1998; 352:1087-1092
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Directives iwCLL pour le diagnostic, les indications pour le traitement, l'évaluation de la réponse et la prise en charge de la LLC. *Blood* 2018; 131:2745-2760
- Hehlmann R, Lauseker M, Sauße S, et al. Évaluation de l'imatinib comme traitement de première intention de la leucémie myéloïde chronique: Résultats de survie à 10 ans de l'étude randomisée sur la LMC IV et impact des déterminants non LMC. *Leukemia* 2017; 31:2398-2406
- Hillmen P, Pitchford A, Bloor A, et al. S145: L'association de l'ibrutinib et du vénétoclax entraîne un taux élevé de négativité de la Mrd dans la LLC non traitée auparavant: les résultats de l'analyse intermédiaire prévue de l'essai FLAIR de phase III du NCRI. *HemaSphere* 2022; 6:46-47
- Hochhaus A, Ernst T. Arrêt de TKI dans la LMC: comment rendre plus de patients éligibles? Comment augmenter les chances d'une rémission réussie sans traitement? *Hématologie* 2021; 2021:106-112
- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. Recommandations du European LeukemiaNet 2020 pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique. *Leucémie* 2020a; 34:966-984
- Hochhaus A, Boquimpani C, Rea D, et al. Résultats d'efficacité et de sécurité de l'ASCEMBL, une étude multicentrique, ouverte, de phase 3 de l'asciminib, un inhibiteur de l'ESTAMPILLE de première classe, par rapport au bosutinib chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique en phase chronique précédemment traités par ≥ 2 inhibiteurs de la tyrosine kinase. *Sang* 2020b; 136(Supplément 2):4
- Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Résultats à long terme du traitement par l'imatinib pour la leucémie myéloïde chronique. *N Engl J Med* 2017; 376:917-927
- How J, Venkataraman V, Hobbs GS. LMC en phase blastique et accélérée: marge d'amélioration. *Am Soc Hematol Educ Prog* 2021; 2021:122-128

Module IV: Stratégies de traitement des leucémies chroniques

- Iovino L, Shadman M. Nouvelles thérapies dans la leucémie lymphoïde chronique: un paysage en évolution rapide. *Curr Treat Options dans Oncol* 2020; 21. <https://doi.org/10.1007/s11864-020-0715-5>
- Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, et al. Résultats à long terme avec le nilotinib de première ligne par rapport à l'imatinib dans la leucémie myéloïde chronique nouvellement diagnostiquée en phase chronique: ENESTnd 10-year analysis. *Leucémie* 2021; 35:440-453
- Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, et al. Amélioration de la survie dans la leucémie myéloïde chronique depuis l'introduction du traitement par imatinib: une expérience historique unique. *Blood* 2012; 119:1981-87
- Kumar R, Krause DS. Progrès récents dans la compréhension de la leucémie myéloïde chronique: où en sommes-nous? *Revue de faculté* 2021; 10. <https://doi.org/10.12703/r/10-35>
- Minciacchi VR, Kumar R, Krause DS. Leucémie myéloïde chronique: une maladie modèle du passé, du présent et du futur. *Cells* 2021; 10:117. <https://doi.org/10.3390/cells10010117>
- Montserrat E, Gale RP. Predicting the outcome of patients with chronic lymphocytic leukemia: progress and uncertainty. *Cancer* 2019; 125:3699-3705
- Patel K, Pagel JM. Stratégies de traitement actuelles et futures de la leucémie lymphoïde chronique. *J Hematol & Oncol* 2021; 14:69
- Sasaki K, Jabbour EJ, Ravandi F, et al. The Leukemia Artificial Intelligence Program (LEAP) in chronic myeloid leukemia in chronic phase: a model to improve patient outcomes. *Am J Hematol* 2021; 96:241-250
- Sasaki K, Strom SS, O'Brien S, et al. Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials. *Lancet Haematol*. 2015;2:e186-93.
- Shah NP, Bhatia R, Altman JK, et al. National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines Version 3.2022 Leucémie myéloïde chronique. Disponible sur: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf Consulté en août 2022
- Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-rituximab ou chimio-immunothérapie pour la leucémie lymphoïde chronique. *NEJM* 2019; 381:432-443
- Smith G, Apperley J, Milojkovic D, et al. A British Society for Haematology Guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. *Br J Haematol* 2020; 191:171-193
- Wierda WG, Brown J, Abramson JS, et al. National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines Version 3.2022 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Disponible sur: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf Consulté en août 2022
- Wierda WG, Barr PM, Siddiqi T, et al. Fixed-duration (FD) ibrutinib (I) + venetoclax (V) for first-line (1L) treatment (tx) of chronic lymphocytic leukemia (CLL) -small lymphocytic lymphoma (SLL): three-year follow-up from the FD cohort of the phase 2 CAPTIVATE study. *J Clin Oncol* 2022; DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7519

Module V: Prise en charge du patient atteint de leucémie chronique

Faits en bref

1. Les événements indésirables courants liés à la maladie et au traitement dans la leucémie chronique sont l'anémie, les myalgies, la fatigue, le risque d'infection, les événements dermatologiques et la thrombocytopénie.
2. Comme les toxicités de faible intensité des BTK peuvent affecter négativement la qualité de vie, elles doivent être identifiées et gérées rapidement pour prévenir l'arrêt/la non-observance du médicament.
3. Les toxicités cardiovasculaires des inhibiteurs de la BTK sont potentiellement mortelles; une évaluation clinique détaillée du risque et une surveillance étroite sont donc essentielles pour prévenir les complications.
4. Les effets secondaires courants des ITK sont les cytopénies, les nausées, la diarrhée, la fatigue, les éruptions cutanées et les lésions hépatiques, bien que certains effets soient spécifiques au médicament. Bien que les effets secondaires soient fréquents, la plupart peuvent être gérés avec des réductions de dose ou une interruption du traitement.
5. La non-adhésion aux agents anticancéreux oraux a de nombreuses causes. Les interventions pour gérer la non-observance consistent à fournir une éducation et un soutien, à passer à un agent alternatif si les effets secondaires sont la cause de la non-observance et à inclure le patient/la famille dans la prise de décision.

Module V: Prise en charge du patient atteint de leucémie chronique

- A. Introduction
 - B. Prise en charge des effets secondaires de la maladie fréquents dans les leucémies chroniques
 - a. Symptôme général
 - b. Symptômes B
 - C. Prise en charge des toxicités liées au traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC)
 - a. Prise en charge des toxicités liées aux inhibiteurs de la BTK
 - b. Prise en charge des toxicités liées à la chimio-immunothérapie
 - D. Prise en charge des toxicités liées au traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC)
 - a. Gestion des toxicités liées aux ITK
 - E. Suivi à long terme
 - a. Suivi à long terme dans la LLC
 - F. Soins de soutien
 - a. Communication avec les patients et les familles
 - G. Adhésion au traitement médicamenteux
 - H. Survie
- Références
- Ressources pour les professionnels de la santé et les patients

Module V: Prise en charge du patient atteint de leucémie chronique

Introduction

Une distinction doit être faite entre les événements indésirables hématologiques et non hématologiques. Les événements indésirables hématologiques, tels que la neutropénie, la thrombocytopénie et l'anémie, sont généralement limités à la première période de traitement, peuvent nécessiter une adaptation temporaire de la dose ou un soutien avec le G-CSF, sont rarement une cause de changement de traitement et très rarement une cause de complications. Les effets indésirables non hématologiques doivent être divisés en effets secondaires qui affectent la tolérance au traitement et la qualité de vie et entraînent un changement de traitement (c.-à-d. fatigue, diarrhée, éruption cutanée, changements cardiovasculaires). Certains de ces événements non hématologiques peuvent être suffisamment graves pour affecter de manière significative la santé du patient et peuvent entraîner la mort.

Prise en charge des effets secondaires de la maladie et du traitement fréquents dans les leucémies chroniques

Les effets secondaires du traitement du cancer peuvent avoir un impact sur de nombreux aspects du bien-être des patients. Les effets secondaires diffèrent en fonction du mécanisme d'action de l'agent particulier administré et de la tolérance du patient à l'agent, qui sera différente pour chaque personne. Les comorbidités, les médicaments concomitants, l'âge et le traitement anticancéreux antérieur influenceront le type et la gravité des effets secondaires. Les effets secondaires courants liés à la maladie et au traitement des agents utilisés pour traiter les leucémies chroniques et leur prise en charge préventive et réelle sont décrits dans le **Tableau 1**.

Tableau 1. Prise en charge infirmière des événements indésirables courants liés à la maladie et au traitement

Problème	Causes	Présentation clinique	Gestion
Anémie	BTKs, Chimiothérapie, Leucémie chronique	Fatigue; essoufflement; douleur thoracique à l'effort; palpitations cardiaques; pâleur de la peau/des muqueuses; acouphènes	Évaluer les signes/symptômes; fournir des informations sur la survenue attendue de l'anémie; agents stimulant l'érythropoïèse (l'administration nécessite un examen attentif); transfusions sanguines
Arthralgie/myalgie Maux de tête	BTK, TKI	L'inconfort/la douleur articulaire/musculaire survient tôt après le début du traitement	Fournir des médicaments anti-inflammatoires et des cures courtes de corticostéroïdes; analgésiques sans ordonnance; caféine pour les maux de tête
Fatigue	BTK, Chimiothérapie, Leucémie chronique	Faiblesse généralisée, difficulté à effectuer des ATL; insomnie; ne pas se sentir reposé après avoir dormi la nuit; peut être auto-limité ou chronique	Évaluer et obtenir le rapport du patient sur la gravité et l'impact sur les ATL; recommander une activité physique, une alimentation équilibrée, rester hydraté, limiter le stress, se reposer au besoin, hiérarchiser les activités; orientation vers un physiothérapeute
Infections dues à la neutropénie	BTK, Chimiothérapie, Leucémie chronique	Fièvre, frissons, myalgie, malaise, nausées, hypotension, hypoxie; septicémie (température > 38,5°C, tachycardie, faiblesse musculaire, fatigue, confusion, chute de la pression artérielle)	Fournir une éducation sur la prévention et la détection précoce de l'infection et quand informer le professionnel de la santé; se laver les mains, respecter les recommandations générales en matière de protection contre les infections; envisager une prophylaxie antimicrobienne
Éruption cutanée, événements dermatologiques	BTK, TKI	Éruption maculopapuleuse, éruption ressemblant à de l'acné. Peau sèche, ongles cassants	Soins de soutien, émollients topiques, corticostéroïdes; orientation vers un dermatologue pour évaluation de l'éruption cutanée; suspension de la BTK si grade de sévérité de l'éruption ≥ 3
Thrombocytopénie/saignement	BTK, Chimiothérapie, Leucémie chronique	Saignement muqueux/gastro-intestinal; ecchymoses accrues, difficulté à arrêter le saignement; pétéchies	Informé le patient sur les mesures de sécurité en cas d'événements ↓ hémorragiques, informer sur le S/S des saignements et quand contacter le professionnel de la santé; Éviter de prendre de l'aspirine ou de l'ibuprofène; Évaluer le besoin d'anticoagulation et d'utilisation d'agents antiplaquettaires chez les patients envisagés pour un traitement par BTK, arrêter avant le traitement si possible

ATLs, activités de la vie quotidienne; BTK, inhibiteurs de la tyrosine kinase Bruton; HCP, professionnel de la santé; S/S, signes et symptômes
Sources: Dunse 2021; Wilson 2018

Module V: Prise en charge du patient atteint de leucémie chronique

Prise en charge des toxicités liées au traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC)

En général, les événements indésirables associés aux thérapies ciblées orales (c.-à-d. l'ibrutinib) sont principalement un problème au cours de la première année de traitement (**Tableau 2**), mais sont néanmoins associés à la tolérabilité et aux problèmes de qualité de vie liés à la santé (Dunse 2021).

Les effets **hors cible** sont quelque peu réduits chez les inhibiteurs de la BTK de deuxième génération avec une tolérance ultérieure plus élevée. Ces toxicités peuvent survenir plus fortement avec certains inhibiteurs de la BTK. Par exemple, dans une étude sur l'efficacité et l'innocuité de l'acalabrutinib par rapport à l'ibrutinib chez les patients atteints de LLC résistante/réfractaire, l'ibrutinib a été associé à une incidence plus élevée de diarrhée que l'acalabrutinib (Byrd 2021). Les patients

qui sont intolérants à une BTK peuvent ne pas présenter de toxicités limitant la dose avec une autre. Enfin, les événements cardiovasculaires, qui peuvent mettre la vie en danger, sont moins fréquents avec l'acalabrutinib qu'avec l'ibrutinib et les incidences de fibrillation auriculaire et d'hypertension semblent être plus élevées dans le monde réel et avec un suivi plus long avec l'ibrutinib (Cheung 2020).

Les toxicités de faible intensité des BTK (c.-à-d. arthralgies, myalgies, maux de tête, diarrhée, éruption cutanée, fatigue, saignements mineurs) ne mettent généralement pas la vie en danger, mais peuvent nuire à la qualité de vie et entraîner l'arrêt du médicament. Pour cette raison, l'identification et la gestion des événements indésirables doivent être effectuées en temps opportun pour prévenir l'arrêt du médicament et/ou la non-observance du médicament. Des toxicités plus graves et potentiellement mortelles (c.-à-d. événements cardiovasculaires, saignements majeurs, infection) nécessitent une intervention immédiate (Dunse 2021).

Tableau 2. Gestion de la toxicité des traitements de la leucémie lymphoïde chronique

Médicament/Voie	Toxicités les plus courantes	Gestion des soins infirmiers
Inhibiteurs de la Bruton Tyrosine Kinase (BTK)		
Toxicités communes à tous les inhibiteurs de la BTK		
	Infections (virales, fongiques) dues à la neutropénie	Risque accru d'infections virales et de réactivation; Fournir une éducation sur la prévention et la détection précoce de l'infection et sur le moment d'informer le professionnel de la santé; se laver les mains, respecter les recommandations générales de protection contre les infections; envisager une prophylaxie antivirale; vaccination annuelle contre la grippe recommandée (vaccins inactivés uniquement); surveiller les infections fongiques et opportunistes (voir Tableau 1)
	Risque de thrombocytopénie/hémorragie	(voir Tableau 1)
	Cardiovasculaire: hypertension, fibrillation auriculaire (moins fréquente avec l'acalabrutinib)	Évaluation clinique de base détaillée des comorbidités cardiovasculaires, examen des médicaments concomitants; Surveiller de près les interactions médicamenteuses, y compris les palpitations/douleurs thoraciques/fibrillation auriculaire pendant le traitement; Surveiller la pression artérielle: développement d'une hypertension nouvelle/aggravée associée à des événements cardiaques indésirables majeurs (arythmies, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque congestive, décès cardiovasculaire)
	Insuffisance hépatique	Évitez les BTK chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère; réduisez la dose de BTK pour une insuffisance légère/modérée; surveillez les enzymes hépatiques
	Diarrhée: augmentation de la fréquence des selles, selles molles/liquides/molles, crampes abdominales, déshydratation, perte de poids	Informez le patient sur la fréquence/le moment de la diarrhée et sur les mesures à prendre en cas de diarrhée: ↑ consommation de liquides clairs non caféinés, non gazéifiés et non alcoolisés, repas plus petits/fréquents (faibles en fibres, riches en calories); prendre des médicaments anti-diarrhéiques (par exemple, le lopéramide), alerter le professionnel de la santé si la diarrhée s'aggrave; envisager de suspendre le traitement par BTK et réévaluer les symptômes

Module V: Prise en charge du patient atteint de leucémie chronique

Tableau 2. Gestion de la toxicité des traitements de la leucémie lymphoïde chronique		
Médicament/Voie	Toxicités les plus courantes	Gestion des soins infirmiers
Ibrutinib Oral	Considérations relatives à la coadministration de médicaments	Éviter la co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A, des inducteurs puissants du CYP3A, la warfarine et d'autres antagonistes de la vitamine K; co-administrer avec prudence avec des médicaments qui prolongent l'intervalle PR; réduire la dose avec des inhibiteurs modérés du CYP3A, le voriconazole; éviter le pamplemousse, les oranges de Séville, l'huile de poisson, les graines de lin, les préparations de vitamine E
Acalabrutinib Oral	Considérations relatives à la coadministration de médicaments	Éviter la co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A, des inducteurs puissants du CYP3A, des inhibiteurs de la pompe à protons, un dosage décalé avec des antagonistes des récepteurs H2 et des antiacides (les interactions médicamenteuses peuvent varier avec les nouvelles formulations d'acalabrutinib)
	Maux de tête	(voir Tableau 1)
Inhibiteurs du BCL		
Vénétoclax Oral	Neutropénie	Administer des facteurs de croissance (G-CSF, GM-CSF) pour la neutropénie de grade 4; éventuellement réduire la dose
	Syndrome de lyse tumorale	Mesures préventives: ↑ liquides, surveillance des électrolytes; surveillance du S/S (↑ potassium, acide ↑ urique, ↑ phosphore, ↑ LDH, ↓ calcium, nausées, vomissements, essoufflement, rythme cardiaque irrégulier, léthargie, douleurs articulaires); administration d'allopurinol ou de rasburicase; éducation des patients sur la survenue, les risques, la prise en charge
Inhibiteur de PI3K		
Idelalisib Oral	Hépatotoxicité	Éviter chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère; surveiller les enzymes hépatiques
	Colite, diarrhée	Prenez du lopéramide en suivant les instructions du professionnel de la santé; Buvez des liquides, mangez/buvez souvent en petites quantités, évitez les aliments riches en fibres; Contactez le professionnel de la santé si la diarrhée ne s'améliore pas en 24 heures ou dure plus de 36 heures malgré les médicaments
Agents chimiothérapeutiques		
Chlorambucil (agent alkylant) Oral	Infections dues à la neutropénie	Surveiller de près le développement de complications infectieuses; surveiller les infections fongiques et opportunistes; éduquer le patient sur les signes/symptômes d'infection, se laver les mains fréquemment, contacter le professionnel de la santé si la température > 38°C; envisager une prophylaxie antivirale; vaccination annuelle contre la grippe conseillée (vaccins inactivés uniquement)
	Thrombocytopénie/saignement	(voir Tableau 1)
Cyclophosphamide (agent alkylant) Oral, intraveineux	Cystite hémorragique	Informez sur le S/S de l'infection de la vessie, recommander des mictions fréquentes; encourager une consommation élevée de liquides
	Alopécie	Informez le patient de l'événement; utilisez un shampooing doux, un brossage doux, utilisez un couvre-chef pour vous protéger contre les coups de soleil, appliquez de l'huile minérale sur le cuir chevelu pour réduire les démangeaisons
	Anorexie, nausées, vomissements	Conseillez au patient de prendre les antiémétiques prescrits, de boire beaucoup de liquides
Fludarabine (antimétabolites) intraveineux	Infections dues à la neutropénie	(voir ci-dessus; voir Tableau 1)
	Risque de thrombocytopénie/hémorragie	(voir Tableau 1)

Module V: Prise en charge du patient atteint de leucémie chronique

Tableau 2. Gestion de la toxicité des traitements de la leucémie lymphoïde chronique

Médicament/Voie	Toxicités les plus courantes	Gestion des soins infirmiers
Anticorps monoclonaux		
Obinutuzumab Anticorps monoclonal anti-CD20 intraveineux	Infections dues à la neutropénie	(voir ci-dessus; voir Tableau 1) Réduction de l'immunité des lymphocytes B, efficacité réduite des vaccinations
	Risque de thrombocytopénie/hémorragie	(voir Tableau 1)
Rituximab anticorps monoclonal intraveineux	Réactions allergiques (avec perfusion)	Administer des pré-médicaments ayant des effets antihistaminiques et antipyrétiques; Surveiller les symptômes de réaction allergique, y compris les bouffées vasomotrices, les éruptions cutanées, l'urticaire, les démangeaisons, les étourdissements, l'enflure, les problèmes respiratoires
	Syndrome de lyse tumorale	(voir plus haut)
	Infections dues à la neutropénie	(voir ci-dessus; voir Tableau 1)
	Risque de thrombocytopénie/hémorragie	(voir Tableau 1)

BP, tension artérielle; ECG, échocardiogramme; G-CSF, facteur de stimulation des colonies de granulocytes; GM-CSF, facteur de stimulation des colonies de macrophages de granulocytes; HCP, professionnel de la santé; LDH, lactate déshydrogénase; S/S, signes/symptômes
Sources: BCCancer 2021; Dunse 2021

Prise en charge des toxicités liées au traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC)

Tous les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) approuvés pour la prise en charge de la LMC inhibent une gamme de kinases autres que l'ABL; les effets secondaires des ITK sont associés à cette inhibition. En général, les effets secondaires les plus courants des ITK comprennent les cytopénies, les nausées, la diarrhée, la fatigue, les éruptions cutanées et les lésions hépatiques (Garcia-Gutierrez 2019), bien qu'il existe des effets indésirables spécifiques au médicament (**Tableau 3**). Bien que ces effets secondaires soient fréquents, la plupart peuvent être gérés par des réductions de dose ou une interruption transitoire du traitement (Garcia-Gutierrez 2019). Certains effets indésirables, cependant, peuvent persister, entraînant une perturbation de la qualité de vie (QV) du patient.

Pour bon nombre des toxicités courantes des ITK, la prise en charge consiste d'abord et avant tout à évaluer le risque avant de commencer le traitement, à assurer une surveillance continue et à interrompre le traitement, ou à interrompre le traitement si des toxicités graves surviennent. Tous les ITK ont des toxicités qui peuvent causer des complications cliniquement pertinentes, et celles-ci doivent être considérées en conjonction avec l'état de santé sous-jacent du patient. Par exemple, les événements cardiovasculaires survenant avec des ITK

semblent se produire à des taux plus élevés chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire ou une maladie cardiovasculaire existante (Manouchehri 2020) et, par conséquent, une maladie artérielle antérieure ou concomitante est une forte contre-indication au nilotinib en première ligne et au ponatinib en deuxième ou troisième ligne (Andrews 2019; Jain 2019). Bien que le ponatinib ait démontré une forte efficacité en présence de plusieurs mutations génétiques, il est l'un des plus cardiotoxiques des ITK approuvés. L'insuffisance respiratoire et la maladie pleuro-pulmonaire antérieure ou concomitante sont de fortes contre-indications au dasatinib en première intention (Hochhaus 2020).

Les toxicités doivent non seulement être identifiées tôt, mais la prise en charge doit être mise en œuvre dans les plus brefs délais pour éviter une mauvaise observance du traitement. De plus, comme la durée du traitement de la LMC est prolongée, des soins spécialisés pour les complications du traitement chronique par ITK sont nécessaires pour une prise en charge optimale. Lors de l'initiation du traitement par les ITK, l'administration d'une dose plus faible puis l'augmentation de la dose chez les patients présentant des comorbidités pertinentes préexistantes ou une intolérance aux ITK antérieurs chez les patients fragiles présentant un risque de maladie plus faible peuvent améliorer l'observance et diminuer l'arrêt précoce du médicament (Cortes 2018). Bien que des événements indésirables surviennent fréquemment avec le traitement par ITK, ces événements sont généralement tolérables (Claudiani 2022).

Module V: Prise en charge du patient atteint de leucémie chronique

Tableau 3. Gestion de la toxicité des traitements de la leucémie myéloïde chronique		
Médicament/Voie	Toxicités les plus courantes	Gestion des soins infirmiers
Inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK)		
Toxicités communes à tous les ITK		
	Troubles cardiovasculaires	Effectuer une évaluation générale des risques cardiovasculaires avant de commencer le traitement; l'évaluation de l'hypertension, de l'hyperlipidémie et du diabète sucré doit être effectuée régulièrement après le début du traitement; surveiller les taux de potassium/magnésium; interrompre le traitement et consulter un cardiologue si un événement se produit
	Diarrhée	Se produit au cours des premières semaines de traitement; souvent auto-limité; fréquent avec le bosutinib; administrer du diphénoxylate/atropine ou du loperamide; fournir une prise en charge des symptômes; réduire/interrompre la dose d'ITK si sévère. Informez le patient que la diarrhée est fréquente, fournissez des conseils diététiques (évités les aliments épicés/gras, la caféine, l'alcool, les produits laitiers, les fruits/légumes crus), mangez des aliments riches en féculents à faible teneur en fibres, de petits repas
	Constipation	Maintenir un apport hydrique élevé et une alimentation riche en fibres si cela est médicalement approprié; augmenter l'activité physique; envisager des laxatifs et des stimulants
	Hépatotoxicité (en particulier avec le ponatinib)	Surveiller l'hyperbilirubinémie, les ↑ transaminases; limiter/éviter la consommation d'alcool; interrompre/interrompre le traitement si grave
	Cytopénie	Habituellement limité aux premières semaines/mois de traitement; gravité dans ↓ le temps Soins de soutien avec G-CSF, soutien temporaire avec des produits sanguins si grave; ajuster la dose si nécessaire; surveiller les numérations sanguines hebdomadaires pendant les premières semaines de traitement; éduquer le patient/soignant sur la prévention et la reconnaissance précoce de l'infection et des saignements et quand consulter un professionnel de la santé
	Problèmes cutanés (œdème périphérique, éruption érythémateuse maculo-papuleuse, éruptions cutanées, modifications pigmentaires)	Apparaître au cours des 3-4 premières semaines de traitement, la gravité est dose-dépendante et auto-limitante; plus fréquente chez les patients plus âgés; traiter avec des antihistaminiques, des traitements topiques/systémiques
	Arthralgies, myalgies, crampes musculaires, maux de tête	Fréquent avec l'imatinib, le nilotinib; Surveiller les électrolytes sériques; Gestion des symptômes (analgésiques sans ordonnance, massage, chaleur, caféine)
	Syndrome de lyse tumorale	Mesures préventives: ↑ liquides, surveillance des électrolytes; Surveiller le S/S (↑ potassium, ↑ acide urique, ↑ phosphore, ↑ LDH, ↓ calcium, nausées, vomissements, essoufflement, rythme cardiaque irrégulier, léthargie, douleurs articulaires); administrer de l'allopurinol ou de la rasburicase
Imatinib ¹ Oral	Insuffisance rénale aiguë (rare)	Souvent réversible, un traitement de remplacement rénal peut être nécessaire; surveiller le syndrome de lyse tumorale et gérer en conséquence
Bosutinib ² (Bosulif) Oral	↑ Lipase sérique	Surveiller le S/S de la pancréatite; fournir une éducation aux patients
	Nausées/vomissements	Prenez l'agent avec de la nourriture, prenez à un moment différent de la journée si des symptômes surviennent; mangez de petits repas et des collations; mangez des aliments doux (bananes, riz, compote de pommes, pain grillé); prenez des antiémétiques si nécessaire

Module V: Prise en charge du patient atteint de leucémie chronique

Tableau 3. Gestion de la toxicité des traitements de la leucémie myéloïde chronique

Médicament/Voie	Toxicités les plus courantes	Gestion des soins infirmiers
Dasatinib ² Oral	Épanchement pleural	Risque plus élevé chez les personnes âgées, administration deux fois par jour, maladie cardiaque antérieure/concomitante ou troubles auto-immuns, hypertension, hypercholestérolémie, maladie de phase avancée. Observer la toux sèche, la fatigue, les douleurs thoraciques et la dyspnée; la prise en charge peut inclure l'interruption de la dose, les diurétiques, les stéroïdes à faible dose
	Plaquettes dysfonctionnelles	Surveiller les saignements disproportionnés par rapport à la numération plaquet
Nilotinib ² (Tasigna) Oral	↑ Lipase sérique	Surveiller les signes/symptômes de pancréatite
	Prolongation de l'intervalle QR	Surveiller régulièrement à l'ECG; interrompre le traitement en cas de signe d'événement
	Hyperglycémie	Surveillance stricte de la glycémie chez les patients atteints de DM
Ponatinib ³ Oral	Hypercholestérolémie	Surveiller les lipides sériques à l'inclusion et pendant le traitement
	Événements d'occlusion artérielle (périphérique)	Examen approfondi avant le traitement pour déterminer la gravité du risque; surveiller la fonction cardiaque pendant le traitement; dose réduite chez les patients présentant une faible résistance/intolérance ou un risque ↑ cardiovasculaire; contrôler l'hypertension, l'hyperlipidémie, le diabète; recommander l'arrêt du tabac
Asciminib Oral	Asciminib Oral	Asciminib Oral

¹ITK de première génération; ²deuxième génération; ³troisième génération; DM, diabète sucré; ECG, électrocardiogramme; G-CSF, facteurs stimulant la croissance des colonies de granulocytes; GM-CSF, facteur de croissance stimulant les colonies de macrophages de granulocytes; HCP, professionnel de la santé; S/S, signes/symptômes

Sources: Shah 2022; Awan 2020; Hochhaus 2020; Cortes 2018; Steegmann 2016

Informations supplémentaires

Les ITK peuvent avoir des interactions avec d'autres médicaments, certains aliments, des vitamines, des suppléments et des thérapies alternatives à base de plantes. Diverses interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes avec les ITK ont été identifiées. La plupart des interactions concernent une biodisponibilité altérée en raison d'une altération du pH de l'estomac, du métabolisme par les isoenzymes du cytochrome P450 et de l'allongement de l'intervalle QTc. Les patients doivent discuter des médicaments concomitants (prescrits et en vente libre) avec les professionnels de la santé avant le début du traitement (Van Leeuwen 2014).

Les femmes en âge de procréer recevant l'un des ITK doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement en raison d'une tératogénicité documentée et pour éviter l'allaitement (Steegmann 2016).

Suivi à long terme

Des tumeurs malignes secondaires, telles que la LMC, les syndromes myélodysplasiques (SMD), le mélanome, le cancer gastro-intestinal et d'autres types de cancer,

peuvent se développer après un traitement par la fludarabine, le cyclophosphamide ou le rituximab pour la LLC. Les patients présentant un risque plus élevé de tumeurs malignes secondaires sont ceux âgés de plus de 60 ans et les hommes. Des rendez-vous de suivi réguliers avec un oncologue/hématologue-oncologue et un examen cutané annuel complet sont recommandés.

En raison du risque élevé d'événements cardiovasculaires dans cette population, en particulier chez les patients traités par ibrutinib, une surveillance vigilante de ces événements doit être poursuivie tout au long du traitement par inhibiteur de la BTK (Dunse 2021).

Mesures préventives et suivi à long terme des patients atteints de LLC

Les patients diagnostiqués avec une LLC ont un risque accru d'infection en raison d'une altération de la fonction immunitaire cellulaire et humorale. Pour cette raison, les patients doivent être informés que leur réponse immunitaire aux vaccinations est inférieure à celle de la population générale et qu'ils doivent respecter des mesures de protection telles que le port de masques et éviter l'exposition aux personnes infectées (**Encadré 1**).

Module V: Prise en charge du patient atteint de leucémie chronique

Encadré 1. Considérations préventives chez les patients atteints de LLC

- Éviter les vaccins vivants
- Recevoir le vaccin antigrippal annuel et le vaccin recombinant contre le zona
- Vaccin conjugué pneumococcique 20-valent (PCV20) recommandé chez les patients précédemment non vaccinés ou ceux ayant déjà reçu un vaccin polysaccharidique pneumococcique 23-valent, à 1 an d'intervalle
- Respecter les recommandations nationales pour la vaccination contre la COVID-19 et les mesures de protection
- Des perfusions intraveineuses d'immunoglobulines toutes les 6 à 8 semaines peuvent être bénéfiques pour les patients présentant des infections fréquentes des sinus/poumons avec une hypogammaglobulinémie (taux d'IgG < 500 mg/dL)
- Suivre les directives de dépistage du cancer par âge
- Le dépistage ou le test génétique chez les membres de la famille n'est pas indiqué

Adapté de: Shadman 2023

Un système immunitaire compromis peut non seulement prédisposer le patient à un risque accru d'infection, mais aussi à un risque accru de cancers secondaires, tels que le cancer de la peau. Les patients atteints de LLC ont un risque plus élevé de développer un cancer secondaire par rapport à la population générale (Eichhorst 2020). Par conséquent, les patients doivent être informés des signes avant-coureurs du cancer de la peau et le dépistage du cancer de la peau doit être effectué au moins une fois par an, de préférence par un dermatologue. La prévention du cancer de la peau est essentielle (**Encadré 2**).

Encadré 2. Prévention et surveillance du cancer de la peau

Recommandations de prévention:

- Appliquez un écran solaire si vous êtes à l'extérieur pendant la journée. Intégrez l'application d'un écran solaire à une routine régulière de soins de la peau
- Réappliquez un écran solaire après deux heures, en nageant ou en transpirant excessivement
- Utilisez un écran solaire à large spectre (un produit qui contient à la fois une protection UVA et UVB avec un ingrédient minéral tel que le zinc ou le titane) avec au moins SPF 30, de préférence SPF 50
- Portez un chapeau à large bord, des hauts à manches longues et un pantalon long lorsque vous passez beaucoup de temps à l'extérieur
- La protection solaire est importante même si elle est nuageuse ou à l'ombre

Ce qu'il faut observer par autosurveillance des grains de beauté ou des taches existantes sur la peau:

- Asymétrie: Le grain de beauté ou la tache a-t-elle une forme irrégulière?
- Contour: Le contour est-il irrégulier?
- Couleur: La couleur du grain de beauté ou de la tache est-elle inégale?
- Diamètre: Le grain de beauté ou la tache est-elle plus grande que la taille d'un pois?
- Evoluer: Le grain de beauté ou la tache a-t-elle changé au cours des dernières semaines ou des derniers mois?

Adapté de: CLL Society 2022

Soins de soutien

Communication avec les patients et les familles

Les soins de soutien du patient atteint de leucémie chronique impliquent non seulement de traiter les problèmes liés à son cancer et à son traitement, mais également de reconnaître et de soutenir son bien-être psychosocial. La communication d'informations claires et fondées sur des preuves sur les choix de traitement, les résultats et les conséquences possibles à long terme du traitement est un élément essentiel pour soutenir le patient atteint de leucémie chronique.

Dans la mesure du possible, les patients doivent être invités à rester indépendants. Les activités axées sur l'auto-efficacité comprennent:

- Encourager le patient/soignant à tirer parti des réseaux de soutien en fournissant une liste à jour des sources de soutien
- Éduquer les patients et les guider dans l'utilisation des connaissances et des compétences pour minimiser les facteurs de stress et réduire le fardeau des symptômes
- Fournir aux patients une liste de groupes de soutien
- Fournir une éducation pertinente aux besoins des patients à chaque stade de leur maladie et de son traitement, y compris des informations sur l'autosurveillance de la progression de la maladie et des effets secondaires liés à la maladie et au traitement et sur le moment de contacter un professionnel de la santé
- Orienter les patients vers des sources d'information fiables
- Établir une relation basée sur la confiance qui souligne la prise de décision partagée (Makoul 2006)

Adhérence aux médicaments

Malgré l'efficacité significative des nouveaux médicaments oraux utilisés dans le traitement des leucémies chroniques, un grand nombre de patients interrompent le traitement en raison d'événements indésirables, une situation qui se produit fréquemment dans des contextes de pratique réels. Avec les agents oraux, la charge de l'administration et de la surveillance appropriées est transférée des professionnels de la santé au patient. De plus, au lieu d'un court bloc de traitement intraveineux, les patients reçoivent un traitement oral pendant de plus longues périodes, même indéfiniment. Cela nécessite de développer des procédures pour traiter la prescription et la distribution sûres des médicaments ainsi que l'éducation, la surveillance et le suivi des patients (**Encadré 3**).

Module V: Prise en charge du patient atteint de leucémie chronique

Encadré 3. Interventions pour prévenir et gérer la non-observance aux agents anticancéreux oraux

Établir un modèle dans lequel le signalement et la gestion des symptômes font partie des soins de routine et se poursuivent à intervalles réguliers; le contact en face à face peut être bénéfique pour soutenir l'observance

L'éducation dispensée aux patients/familles doit être cohérente dans l'ensemble de l'équipe de soins en oncologie et doit inclure des informations sur l'importance de l'observance des médicaments

Fournir des informations au patient et au soignant, évaluer le réseau de soutien social du patient, ses croyances personnelles et culturelles et les barrières linguistiques avant de fournir une éducation

L'évaluation des connaissances du patient, de sa confiance en lui pour gérer les effets indésirables et de la nécessité d'un suivi doit avoir lieu pendant les séances d'éducation

Planifier un suivi en clinique 7 à 14 jours après le début du traitement pour réitérer les instructions et les informations sur les agents oncolytiques, et pour évaluer l'observance et la toxicité

Fournir aux patients/soignants les coordonnées cliniques et les coordonnées du traducteur si nécessaire

Lancer une gestion précoce et agressive de la toxicité pour aider à améliorer l'observance et la persistance de médicaments efficaces

Envisager de passer à un autre agent si des signes d'intolérance et si les toxicités ne sont pas gérables avec des mesures de soins de soutien adéquates

Inclure les patients et les soignants dans la prise de décision du traitement, individualiser le traitement, écouter activement ce que le patient dit

Interrogez les patients sur l'observance des traitements anticancéreux oraux sans porter de jugement, en mettant particulièrement l'accent sur les obstacles à l'observance, tels que le coût et les effets secondaires ressentis.

Encourager l'utilisation de boîtes de pilules/cassettes de médicaments et/ou de minuteries électroniques pour améliorer la prise systématique de médicaments

Si le patient ne présente pas d'effets indésirables connus généralement associés à un agent oral spécifique (c'est-à-dire une neutropénie), évaluez l'observance du traitement par le patient

La communication au sein de l'équipe d'oncologie et avec le médecin de soins primaires du patient doit être continue

Adapté de: Mackler 2019; Kim 2018

Une mauvaise observance a toujours été identifiée comme un facteur d'augmentation du fardeau et des coûts des soins de santé. En plus de l'augmentation de l'utilisation et des coûts des soins de santé, les interruptions de traitement et la non-observance peuvent entraîner des résultats cliniques indésirables; par conséquent, l'observance est essentielle à la réussite des résultats du cancer. Dans une étude, la non-adhésion à l'imatinib a été associée à une réponse plus faible: les patients ayant

une réponse thérapeutique sous-optimale ont manqué significativement plus de doses d'imatinib (23%) que ceux ayant une réponse optimale (7%) (Noens 2009). Mais par rapport à d'autres types de cancer, les patients atteints de LMC avaient le nombre moyen le plus élevé d'ordonnances équivalentes à un approvisionnement de 30 jours et les taux d'arrêt les plus faibles pour plusieurs cancers et thérapies (Doshi 2021). Dans cette étude, cependant, l'arrêt de la prescription initiale du médicament pour le traitement de la LMC aurait également pu signifier que le patient était passé à un autre agent oral, c'est-à-dire à une nouvelle génération de traitement oral, en raison de la progression de la maladie et/ou de la toxicité. Les courtes interruptions de traitement ou les réductions de dose, si nécessaire, n'ont pas nécessairement d'impact négatif sur le contrôle de la maladie ou d'autres résultats (Shah 2022).

Les obstacles à l'observance comprennent une faible littératie en santé, des connaissances limitées des patients, des instructions d'administration complexes, des effets indésirables difficiles, des coûts directs élevés, un soutien social inadéquat et des schémas thérapeutiques complexes (Schneider 2014; Given 2011; Jin 2008). Dans une étude, les facteurs associés à une mauvaise observance étaient l'âge plus avancé (≥ 65 ans) et une mauvaise observance était associée à la nécessité d'un traitement dans un service d'urgence. Inversement, les patients qui étaient adhérents avaient une utilisation ambulatoire et une utilisation hospitalière/d'urgence plus faibles (Dashputre 2020).

La non-observance est souvent le résultat du fardeau des symptômes et, par conséquent, les interventions visant à améliorer le signalement des symptômes peuvent être plus utiles que celles visant à améliorer la non-observance (Mackler 2019). Les résultats d'un essai randomisé indiquent que le coaching qui fournit des informations personnalisées sur les stratégies de connaissances, les compétences comportementales et le soutien affectif fourni par une infirmière de pratique avancée peut être bénéfique pour l'auto-évaluation d'une adhésion supérieure (Schneider 2014).

En revanche, l'arrêt de l'ITK a été associé à des améliorations des résultats rapportés par les patients, telles qu'une amélioration significative de la fatigue, de la dépression, de la diarrhée, des troubles du sommeil et de l'interférence de la douleur (Atallah 2021).

Survie

Le diagnostic de leucémie chronique, en particulier de LLC, peut être un choc pour les patients car ils se sentaient bien auparavant, et la maladie est découverte lors d'un contrôle médical de routine. Les patients peuvent subir un deuxième choc lorsqu'on leur dit qu'aucun traitement n'est nécessaire et qu'une stratégie de gestion de l'attente/

Module V: Prise en charge du patient atteint de leucémie chronique

de la surveillance active sera utilisée. Cette information est particulièrement déroutante pour les patients: un diagnostic de cancer mais pas de traitement.

Les patients subissent de nombreux changements dans leur état de santé et doivent s'adapter en conséquence. Par exemple, un fonctionnement anormal du système immunitaire prédispose le patient à certains risques au fil du temps. Des vaccins ou d'autres médicaments ou traitements peuvent être indiqués pour prévenir ou contrôler l'infection. Ceux-ci comprennent les immunoglobulines intraveineuses (IgIV), les médicaments antiviraux (c'est-à-dire l'acyclovir ou le valacyclovir).

Parce qu'il n'est pas clair si les rémissions durables observées chez certains patients après un traitement avec de nouvelles thérapies, une chimio-immunothérapie ou une greffe de cellules souches allogéniques sont équivalentes à une guérison fonctionnelle, une observation et un suivi tout au long de la vie sont recommandés (Hochhaus 2017). Par conséquent, chez les patients asymptomatiques, un suivi doit être effectué tous les 3 à 12 mois par un hématologue-oncologue et inclure une numération des cellules sanguines et la palpation des ganglions lymphatiques, du foie et de la rate.

Les patients et les soignants doivent être informés de l'importance des soins de suivi et encouragés à se rendre à leurs rendez-vous et à conserver des copies des dossiers médicaux pour les fournir aux professionnels de la santé qui ne connaissent pas leur cas. Les autres documents qu'ils doivent rassembler et avoir sous la main comprennent:

- Un dossier de diagnostic de cancer, un résumé des traitements antérieurs (par exemple, noms des médicaments, posologies, dates d'administration, réponse au traitement, etc.)
- Liste de tous les prestataires de soins de santé
- Résumé du diagnostic avec des spécificités telles que le sous-type et/ou les marqueurs génétiques
- Liste des effets secondaires ressentis et leur prise en charge
- Mise à jour et mise à jour de la liste de tous les vaccins reçus.

Le dépistage et la surveillance de la peau, du tube digestif, des reins, du sang, de la vessie, de la prostate, du sein, du poumon et d'autres types de cancer doivent être effectués à intervalles réguliers.

Les patients et les soignants doivent être encouragés à rechercher un soutien médical et psychosocial pour la fatigue, la dépression et d'autres effets à long terme.

Les patients peuvent éprouver un manque de contrôle sur leur cancer. Pour certains patients, établir des priorités, recueillir des informations, participer à leurs soins, établir des routines et un horaire quotidien, et mettre de l'ordre dans leur vie peuvent être des moyens de prendre le contrôle de leur situation. Pratiques qui peuvent être utiles pour les patients atteints de leucémie chronique:

- Restez informé: encouragez les patients à chercher régulièrement des réponses aux questions qu'ils pourraient avoir et à poser des questions sur les services disponibles
- Comprendre et accepter qu'ils peuvent ne pas avoir un contrôle complet sur leur cancer
- Reconnaissez les peurs mais apprenez à les laisser partir pour éviter de perdre du temps et de l'énergie à vous inquiéter inutilement
- Exprimer des sentiments de peur ou d'incertitude avec un ami ou un conseiller de confiance: bien qu'il puisse être difficile de parler de ses sentiments, la plupart des patients se sentent mieux après avoir exprimé leurs craintes et leurs préoccupations
- Apprenez à profiter du présent au lieu de penser à un avenir incertain ou à un passé difficile, même quelques minutes par jour
- Prévoyez du temps pour les activités qui sont importantes
- Travaillez vers une attitude positive, qui peut créer un meilleur sentiment de la vie, même si un remède est hors de portée. Apprenez à faire attention aux sentiments, même aux sentiments négatifs
- Utilisez votre énergie pour vous concentrer sur ce qui peut être fait maintenant pour rester en aussi bonne santé que possible. Tels que faire des choix alimentaires sains, faire de l'exercice quotidien
- Trouvez des moyens (et du temps) pour vous détendre (American Cancer Society 2019)

Module V: Prise en charge du patient atteint de leucémie chronique

Ressources

Ressources pour les patients

CLL Society (Français)	Trousse d'outils d'éducation des patients: Ressources pour soutenir les patients atteints de LLC/SLL Disponible sur: Boîte à outils d'éducation des patients CLL/SLL - CLL Society
Réseau CLL Advocates	La mission du CLLAN est d'améliorer les résultats des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique. Accueil - CLL Advocates Network.
Réseau CML Advocates	Une organisation internationale reliant 128 organisations de patients à travers le monde dans 93 pays. Accueil - CML Advocates Network
American Cancer Society -- CML (Français)	Informations éducatives sur le diagnostic, les facteurs de risque, le traitement, après le traitement. Disponible sur: Leucémie myéloïde chronique (LMC) (cancer.org)
American Cancer Society -- CLL (Français)	Informations éducatives sur le diagnostic, les facteurs de risque, le traitement, après le traitement. Disponible sur: Leucémie lymphoïde chronique (LLC) (cancer.org)
Société de leucémie et lymphome	Informations, ressources et soutien pour les patients et les soignants, financement de la recherche Disponible sur: Société de leucémie et lymphome Leaders du cancer du sang SLL
Leukemia Patient Advocates Foundation (LePAF)	Fondation à but non lucratif dirigée par des patients basée en Suisse agissant comme une plate-forme juridique pour des initiatives autonomes de défense des droits des patients. Sa mission est d'améliorer la vie et la survie des patients atteints de leucémie et d'autres tumeurs malignes hématologiques. The Leukemia Patient Advocates Foundation - LePAF

Ressources pour les professionnels de la santé

Le filet européen de la leucémie (Français)	Intégration des principaux groupes de leucémie, de leurs groupes de partenaires interdisciplinaires et de l'industrie. Disponible sur: Accueil (leukemia-net.org)
---	--

Références

American Cancer Society. Gérer le cancer en tant que maladie chronique. 2019. Disponible sur: Gestion du cancer en tant que maladie chronique 2019; consulté en septembre 2022

Andrews C, Lipton J. Le rôle du ponatinib dans la leucémie myéloïde chronique à l'ère de la rémission sans traitement. *Leuk Lymphoma* 2019; 60:3099-3101

Atallah E, Schiffer CA, Radich JP. Évaluation des résultats après l'arrêt des inhibiteurs de la tyrosine kinase chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique: un essai clinique non randomisé. *JAMA Oncol* 2021; 7:42-50

Awan FT, Al-Sawaf O, Fischer K, Woyach JA. Perspectives actuelles sur le traitement de la leucémie lymphoïde chronique. Livre éducatif ASCO 2020. DOI https://doi.org/10.1200/EDBK_279099

BCCancer.bc.ca: Manuel des médicaments contre le cancer (bccancer.bc.ca). 2021. Consulté en août 2022

Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib dans la leucémie lymphoïde chronique précédemment traitée: Résultats du premier essai randomisé de phase III. *J Clin Oncol* 2021; 39:3441-3452

Cheung MC, Amitai I. Real-world outcomes of patients treated with single-agent ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: A systematic review and meta-analysis (un examen systématique et une méta-analyse). *Sang* 2020; 136(Suppl 1):14-14

Société de leucémie lymphoïde chronique (LLC). Note de l'infirmière CLL: comprendre l'importance du dépistage du cancer de la peau tout en vivant avec CLL/SLL. 2022. Disponible sur: Remarque de l'infirmière CLL: Comprendre l'importance du dépistage du cancer de la peau tout en vivant avec la LLC/SLL - CLL Society. Consulté en septembre 2022

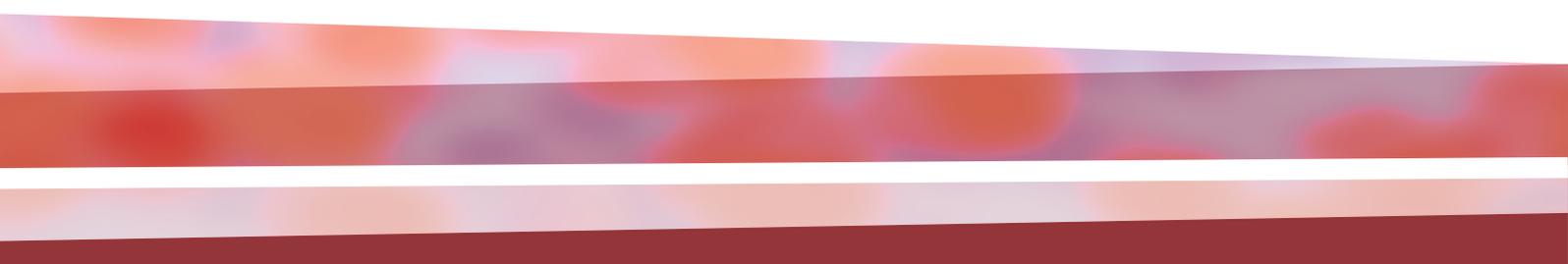
Claudiani S, Janssen JJWM, Byrne J, et al. Une étude de recherche observationnelle rétrospective pour décrire l'utilisation réelle du bosutinib chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique au Royaume-Uni et aux Pays-Bas. *Eur J Haematol* 2022; 109:90-99

Module V: Prise en charge du patient atteint de leucémie chronique

- Cortes JE, Apperley JF, DeAngelo DJ, et al. Prise en charge des événements indésirables associés au traitement par bosutinib de la leucémie myéloïde chronique en phase chronique: examen par un groupe d'experts. *J Hematol Oncol* 2018; 11:143. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0685-2>
- Dashputre AA, Gatwood KS, Gatwood J. Adhésion aux médicaments, utilisation des soins de santé et coûts chez les patients initiant des oncolytiques oraux pour le myélome multiple ou la leucémie lymphoïde chronique/lymphome à petits lymphocytes. *J Manag Care Spec Pharm* 2020; 26:186-196
- Doshi JA, Jahnke J, Raman S, et al. Modèles d'utilisation du traitement des agents anticancéreux oraux nouvellement initiés dans un échantillon national de bénéficiaires de Medicare. *J Manag Care Spec Pharm* 2021; 27:1457-1468
- Dunse N, Hibbert I, Doucette S, Christofides A. Inhibiteurs de BTK approuvés au Canada pour la LLC: Stratégies de gestion des événements indésirables. *Canadian Oncol Nurs J* 2021; 31(Suppl 1). <http://canadianoncologynursingjournal.com/index.php/conj/article/viewFile/1203/1005>
- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Leucémie lymphoïde chronique: Lignes directrices de pratique clinique de l'ESMO pour le diagnostic, le traitement et le suivi. *Annals Oncol* 2020; 32:23-33
- Garcia-Gutierrez V, Hernandez-Boluda JC. Inhibiteurs de la tyrosine kinase disponibles pour la leucémie myéloïde chronique: efficacité et sécurité. *Front Oncol* 2019; 9:603. doi: 10.3389/fonc.2019.00603
- Donné BA, Spoelstra SL, Grant M. Les défis des agents oraux en tant que traitements antinéoplasiques. *Seminars Oncol Nurs* 2011; 27:93-103
- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. Recommandations du European LeukemiaNet 2020 pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique. *Leukemia* 2020; 34:966-984
- Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Leucémie myéloïde chronique: Lignes directrices de pratique clinique de l'ESMO pour le diagnostic, le traitement et le suivi. *Haematol Malign* 2017; 28 DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx219>
- Jain P, Kantarjian H, Boddur PC, et al. Analyse des événements indésirables cardiovasculaires et artériothrombotiques chez les patients atteints de LMC en phase chronique après des ITK de première ligne. *Blood Adv* 2019; 3:851-861
- Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V, et al. Facteurs affectant l'observance thérapeutique: Une revue du point de vue du patient. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4:269-286
- Kim DW, Saussele S, Williams LA, et al. Résultats du passage au dasatinib après des événements indésirables de bas grade liés à l'imatinib chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique en phase chronique: l'étude DASPERSE. *Ann Hematol* 2018; 97:1357-1367
- Mackler E, Segal EM, Muluneh B, et al. 2018 Hematology/Oncology Pharmacist Association Best Practices for the Management of Oral Oncology Therapy: Norme de pratique en pharmacie. *J Oncol Pract* 2019; 15:e346-e355
- Makoul G, Clayman ML. Un modèle intégratif de prise de décision partagée dans les rencontres médicales. *Patient Educ Counseling* 2006; 60:301-312
- Manouchehri A, Kanu E, Mauro MJ, et al. Inhibiteurs de la tyrosine kinase dans la leucémie et les événements cardiovasculaires: Du mécanisme aux soins aux patients. *Artériosclérose, thrombose et biologie vasculaire* 2020; 40:301-308
- Noens L, van Lierde M-A, DeBock R, et al. Prévalence, déterminants et résultats de la non-adhérence au traitement par imatinib chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique: l'étude ADAGIO. *Blood* 2009; 113:5401-5411
- Schneider SM, Adams DB, Gosselin T. A tailored nurse coaching intervention for oral chemotherapy adherence. *J Adv Pract Oncol* 2014; 5:163-172
- Shah NP, Bhatia R, Altman JK, et al. National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines Version 3.2022 Leucémie myéloïde chronique. Disponible sur: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf. Consulté en août 2022
- Shadman M. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a review. *JAMA* 2023; 329(11):918-932
- Stegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. Recommandations de European LeukemiaNet pour la prise en charge et la prévention des effets indésirables du traitement de la leucémie myéloïde chronique. *Leucémie* 2016; 30:1648-1671
- Van Leeuwen RW, van Gelder T, Mathijssen RH, Jansman F. Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncology*. 2014; 15:e315-26
- Wilson BJ, Zitella LJ, Erb CH, et al. Prévention de l'infection: A systematic review of evidence-based practice interventions for management in patients with cancer. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2018; 22:1-12

Notes

A series of horizontal dotted lines for writing notes.



Glossaire: Leucémie chronique

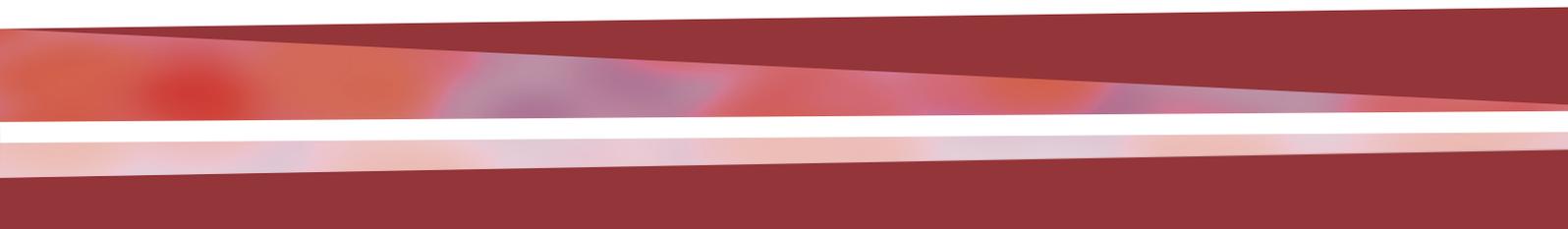
Terme	Définition
Anti-oncogènes	Un type de gène qui fabrique une protéine appelée protéine suppresseur de tumeur qui aide à contrôler la croissance cellulaire. Des mutations (modifications de l'ADN) dans les gènes suppresseurs de tumeurs peuvent conduire au cancer. Également appelé antigène
Biomarqueur	Toute substance, structure ou processus qui peut être mesuré dans le corps ou ses produits et qui influence ou prédit l'incidence ou l'issue d'une maladie. Comprend des variables cliniques courantes telles que l'âge, le nombre de cellules sanguines, la taille de la rate, l'atteinte des ganglions lymphatiques et des marqueurs biologiques tels que le phénotype immunitaire, les caractéristiques moléculaires et autres
Biomarqueur diagnostique	Un biomarqueur utile pour le diagnostic d'une maladie donnée, le plus souvent en combinaison avec d'autres biomarqueurs
Biomarqueur prédictif	Un biomarqueur qui prédit la réponse (ou l'absence de réponse) à un traitement spécifique
Biomarqueur pronostique	Un biomarqueur qui renseigne sur la probabilité qu'un événement donné (par exemple, la progression de la maladie) se produise chez les personnes non traitées
Caractérisation génomique Profilage génétique	Une méthode de laboratoire utilisée pour évaluer les gènes et la façon dont les gènes interagissent les uns avec les autres et avec l'environnement. Peut être utile pour identifier la prédisposition génétique à certaines maladies ou la réponse au traitement
Cellules souches hématopoïétiques	Les cellules souches qui donnent naissance à d'autres cellules sanguines dans un processus appelé hématopoïèse
Cytochimie	La biochimie des cellules, en particulier celle des macromolécules responsables de la structure et de la fonction cellulaires; décrit également un processus d'identification du contenu biochimique des cellules
Cytogénétique	L'étude de la structure des chromosomes (ADN). Utilisé pour détecter les anomalies chromosomiques associées à une maladie
Cytométrie en flux	Fournit des informations concernant les marqueurs de surface sur les cellules sanguines ou les cellules de la moelle osseuse, fournit également des informations sur les preuves d'un clone cancéreux
En bonne voie	Effets secondaires du traitement sur les tissus normaux qui se produisent lorsque la cible inhibée dans la tumeur est également inhibée dans les tissus normaux
Gène TP53	Une protéine régulatrice qui est souvent mutée dans le cancer
Gènes transformants	Se produit lorsque des gènes normaux présents dans l'organisme (protooncogènes) sont mutés, ce qui les active. Ces gènes codent pour des protéines qui contrôlent la division cellulaire.
Génome/Génomique	L'étude de l'ensemble complet de l'ADN
Grefe allogénique de cellules hématopoïétiques	Une procédure consistant à transfuser chez le receveur des cellules souches provenant d'un donneur génétiquement apparié, mais non identique
Hors cible	Effets secondaires inattendus des effets d'autres cibles ou de la structure du médicament
Hypogammaglobulinémie	Diminution des taux sériques d'immunoglobulines (anticorps). Causes: anomalies sous-jacentes du système immunitaire intrinsèque primaire/congénital (par exemple, immunodéficience variable commune) ou états immunodéficients secondaires (par exemple, liés aux médicaments, malignité hématologique, maladies faisant perdre des protéines).
Immunophénotypage	Classification des cellules cancéreuses en fonction des substances (antigènes) sur leurs surfaces. Les cellules leucémiques peuvent avoir différents antigènes en fonction du type de cellule dans laquelle la leucémie est née et de la maturité de la cellule

Leucémie chronique

Terme	Définition
Lymphoblaste	Lymphocyte naïf modifié à morphologie cellulaire altérée. Fait référence aux cellules immatures, qui se différencient généralement pour former des lymphocytes matures. Dans la leucémie lymphoblastique aiguë (LAL), ce terme désigne les cellules leucémiques malignes, précurseurs des lymphocytes qui se multiplient de manière incontrôlable
Maladie résiduelle mesurable (minimale) (MRM)	Un facteur pronostique indépendant pertinent utilisé pour guider les décisions de traitement. La Mrd fait référence au nombre de cellules cancéreuses qui restent chez une personne pendant et après le traitement
Modèle de pronostic	Une combinaison de biomarqueurs qui prédisent ou sont en corrélation avec la probabilité d'un résultat clinique dans des cohortes d'individus
Myéloblaste	Une cellule souche unipotente qui se différencie en effecteurs de la série des granulocytes; trouvée dans la moelle osseuse
Oncoprotéines	Protéine codée par un oncogène viral qui a été intégré dans le génome d'une cellule eucaryote et qui est impliquée dans la régulation ou la synthèse des protéines liées à la croissance des cellules tumorigènes
POISSON (Hybridation in situ en fluorescence)	Identifie les anomalies chromosomiques et les mutations génétiques
Proto-oncogène	Gène impliqué dans la croissance cellulaire normale. Des mutations dans un proto-oncogène peuvent le transformer en oncogène, ce qui peut provoquer la croissance de cellules cancéreuses
Rémission sans traitement	La capacité de maintenir une réponse moléculaire après l'arrêt du traitement
Réponse complète (RC)	La disparition de tous les signes de cancer en réponse au traitement. Cela ne signifie pas toujours que le cancer a été guéri. Également appelée rémission complète
Réponse métabolique complète	Un résultat obtenu à l'aide de l'imagerie TEP-TDM FDG démontrant la disparition de l'activité tumorale métabolique dans les lésions cibles et non cibles, marquée par une diminution de la valeur d'absorption normalisée de la tumeur au niveau du tissu normal environnant
Réponse moléculaire complète (CMR)	Gène BCR-ABL introuvable à l'aide du test de réaction en chaîne par polymérase (PCR)
Réponse moléculaire profonde	Dans la LMC, une réponse moléculaire profonde est un taux de BCR-ABL < 0,01% par rapport à la ligne de base et est une condition préalable à l'arrêt de l'ITK
Réponse moléculaire majeure	Analyse du nombre de cellules dans le sang et la moelle osseuse qui contiennent le gène BCR-ABL; mesurée à l'aide d'un test de réaction en chaîne par polymérase (PCR). Une réponse moléculaire est atteinte lorsqu'il y a une diminution de 1000 fois des cellules du gène BCR-ABL par rapport à la mesure de référence (prétraitement)
Survie globale (SG)	Durée, à partir de la date du diagnostic ou du début du traitement, pendant laquelle les patients diagnostiqués restent vivants; utilisée dans les essais cliniques pour mesurer l'efficacité d'un traitement
Survie sans événement	Le temps écoulé entre la randomisation et un événement pouvant inclure la progression de la maladie, l'arrêt du traitement pour quelque raison que ce soit ou le décès
Survie sans progression (SSP)	Le temps écoulé entre la randomisation dans un essai clinique et la progression de la maladie ou le décès, quelle qu'en soit la cause
Survie sans récurrence	Un concept utilisé pour décrire la période suivant un traitement réussi au cours de laquelle il n'y a aucun signe ni symptôme de la maladie
Transplantation de cellules souches autologues	Une procédure dans laquelle les cellules souches sont prélevées, stockées et plus tard infusées dans la même personne

Notes

A series of horizontal dotted lines for writing notes, spanning the width of the page.





Cette brochure a été soutenue par AstraZeneca Switzerland,
AbbVie AG, Novartis Pharma Switzerland, Pfizer AG.



Date de préparation: 09.2023.

Copyright® 2023, Groupe HNHP (Haematology Nurses & Healthcare Professionals)

Tous droits réservés