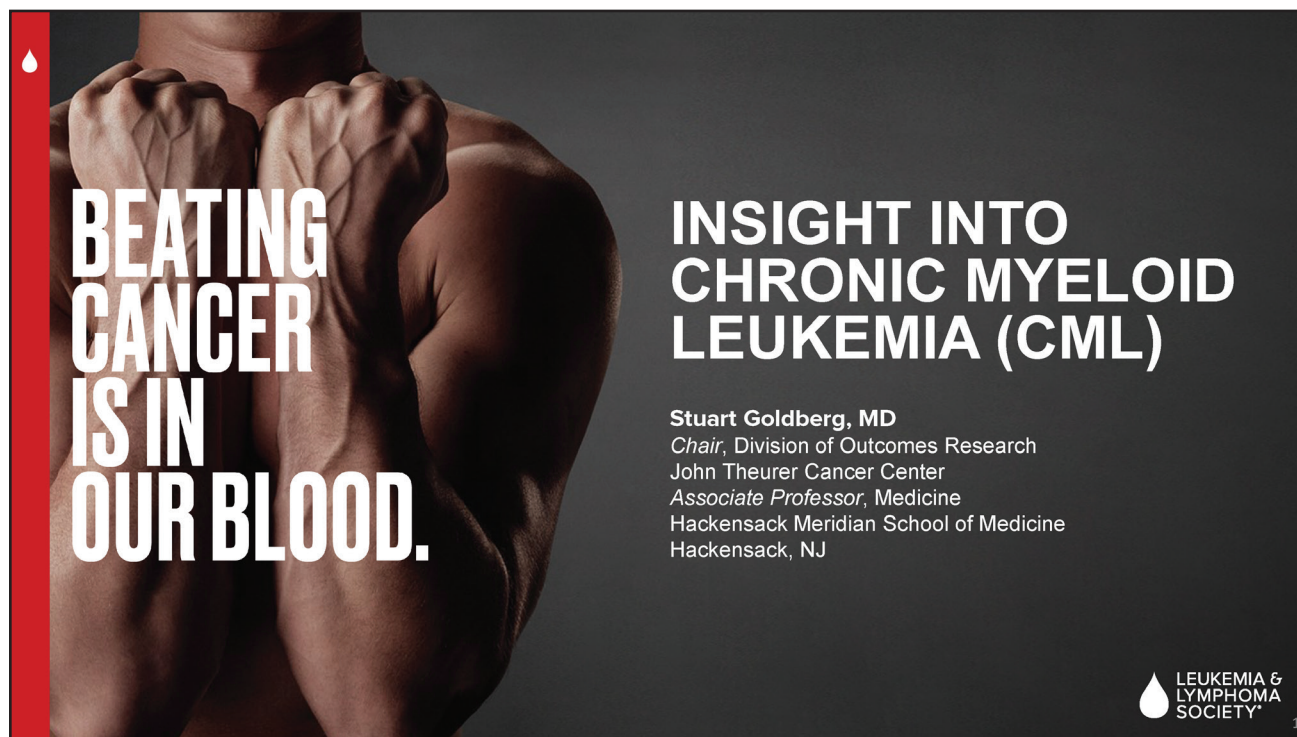


La présente est une traduction de la transcription de la présentation. La transcription d'origine a été révisée avant d'être traduite afin d'en améliorer la lisibilité. Les images des diapositives affichées pendant la présentation sont également fournies, en anglais, à des fins de référence contextuelle et visuelle.



Diapositive 1 : PLEINS FEUX SUR LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE (LMC)

### **Téléphoniste :**

Bonjour tout le monde. Bienvenue au programme gratuit d'éducation par téléphone et en ligne intitulé *Pleins feux sur la leucémie myéloïde chronique*. J'ai le plaisir de vous présenter votre modératrice, Madame Figueroa-Rivera.

### **Lizette Figueroa-Rivera :**

Bonjour tout le monde. Au nom de la Société de leucémie et lymphome (SLL), je vous souhaite à tous la bienvenue. Nous avons plus de 1 200 participants de partout aux États-Unis et de 18 autres pays.

Je tiens à remercier le D<sup>r</sup> Stuart Goldberg de nous offrir son temps et de partager son expertise avec nous aujourd'hui, particulièrement en cette période de grande activité.

J'aimerais maintenant vous présenter Joseph Anoaï, acteur, ancien joueur de football professionnel et vedette de la WWE (World Wrestling Entertainment). Certains d'entre vous le connaissez peut-être sous le nom de Roman Reigns. J'aimerais maintenant inviter Roman à dire quelques mots d'introduction.

### **Roman Reigns :**

Je m'appelle Joe. Vous me connaissez peut-être comme la vedette de la WWE, Roman Reigns. En octobre 2018, je suis monté sur le ring et j'ai annoncé à une arène bondée et à des millions de téléspectateurs que je devais renoncer à mon titre de champion universel de la WWE pour lequel j'avais travaillé si fort afin de faire face à ma leucémie qui était réapparue après 11 ans de rémission. J'ai reçu mon diagnostic de leucémie myéloïde chronique (LMC) en 2007. J'avais alors 22 ans. Vous connaissez comme moi les effets d'un cancer du sang, et combien il est important d'avoir un bon réseau de soutien et des sources d'information fiables.

L'année dernière, la WWE et moi avons joint nos efforts à ceux de la SLL pour lutter contre le cancer. Nous sommes fiers de collaborer avec la SLL, de soutenir son travail auprès des patients atteints d'un cancer du sang, de leurs familles et de leurs proches aidants, et de favoriser des projets de recherche novateurs visant à trouver un remède contre le cancer. Je suis particulièrement fier des efforts que la SLL déploie à l'échelle internationale afin de trouver des options de traitement plus efficaces pour les enfants atteints d'un cancer du sang.

Mon propre cheminement avec la leucémie m'a incité à faire tout ce que je peux pour aider d'autres patients atteints de cancer. Je sais d'expérience à quel point il est difficile de vivre avec cette maladie. Je veux montrer qu'elle peut mettre tout le monde hors de combat, même moi. Mais avec le bon traitement et le soutien adéquat, on peut se relever et continuer à se battre. Mon partenariat avec la SLL s'inscrit dans mon engagement à continuer de lutter pour les patients atteints de cancer et leurs familles.

Aujourd'hui, nous avons la chance d'apprendre du D<sup>r</sup> Stuart Goldberg, qui a fait don de son temps pour nous parler. Nous apprécions son engagement envers la mission de la SLL et son dévouement auprès des patients atteints d'un cancer du sang.

Merci d'être parmi nous.

### ***Lizette Figueroa-Rivera :***

Merci encore à Roman pour son appui et son partenariat. Pour en savoir plus sur son cheminement avec la LMC, écoutez notre balado qui a été diffusé dans le cadre de la Journée mondiale de sensibilisation à la leucémie myéloïde chronique (« World CML Day », en anglais), il y a deux jours. Vous pouvez l'écouter en ligne à l'adresse [www.TheBloodline.org](http://www.TheBloodline.org) (en anglais seulement).

Nous désirons remercier Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Novartis et Takeda Oncologie pour le soutien qu'ils apportent à ce programme.


Si vous participez à partir d'un ordinateur aujourd'hui, les diapositives seront affichées au fur et à mesure que le D<sup>r</sup> Goldberg donne sa présentation. À partir de demain, vous pourrez visualiser ou imprimer les diapositives et écouter un enregistrement de la présentation à l'adresse [www.LLS.org/Programs](http://www.LLS.org/Programs) (le site Web, l'enregistrement audio et les diapositives sont en anglais seulement).

Nous répondrons aux questions de l'auditoire à la fin de la présentation.

J'ai maintenant le plaisir de vous présenter le D<sup>r</sup> Stuart Goldberg du John Theurer Cancer Center de la Hackensack Meridian School of Medicine à Hackensack au New Jersey. D<sup>r</sup> Goldberg, c'est un honneur pour moi de vous céder la parole.

### ***D<sup>r</sup> Stuart Goldberg :***


Merci à tous. C'est un plaisir pour moi de pouvoir parler de la leucémie myéloïde chronique au nom de la SLL. Je voulais commencer par remercier la SLL, non seulement pour l'honneur qu'elle m'accorde, mais aussi pour l'excellent travail qu'elle accomplit dans le soutien des patients atteints de LMC et d'autres cancers du sang. J'espère que vous êtes nombreux à savoir que vous avez bénéficié directement de tous les dons qui ont été faits. En effet, les subventions accordées aux chercheurs ont contribué à la mise au point de l'imatinib (ou Gleevec®), médicament que plusieurs d'entre vous prennent probablement. C'est donc l'un de ces moments où il y a un lien direct entre les dons destinés aux patients et la mise au point d'un traitement qui fonctionne maintenant. Parlons donc un peu de la LMC, des épreuves que nous avons traversées en cours de route et des initiatives importantes que nous avons prises pour nos patients.



**DISCLOSURES**  
Insight Into Chronic Myeloid Leukemia (CML)

**Stuart Goldberg, MD, has affiliations with COTA, Inc., for Equity.**

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.

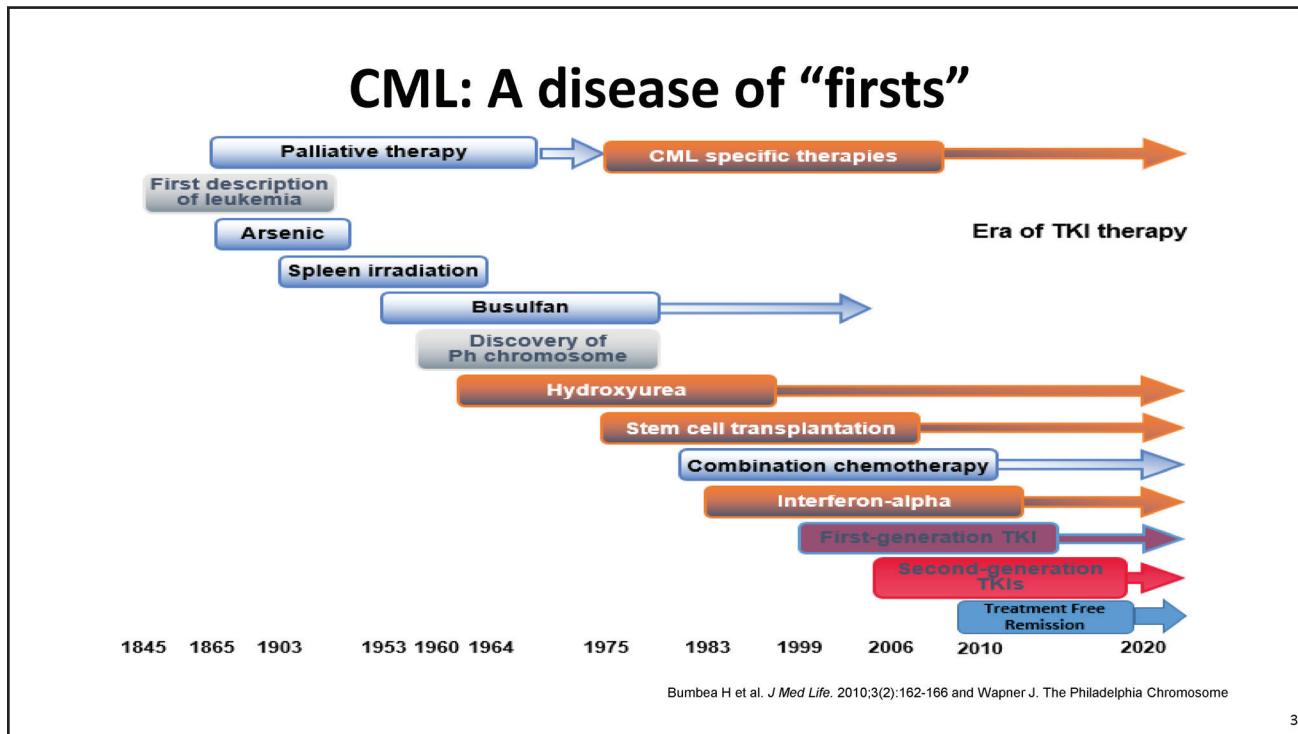


LEUKEMIA &  
LYMPHOMA  
SOCIETY® 2

## Diapositive 2 : DIVULGATION

### *D<sup>r</sup> Goldberg :*

Commençons par parler de mes conflits d'intérêts. Je travaille avec une compagnie de recherche sur les données médicales appelée COTA, mais cela n'aura aucune incidence sur le programme d'aujourd'hui.



### Diapositive 3 : LMC : une maladie caractérisée par des découvertes

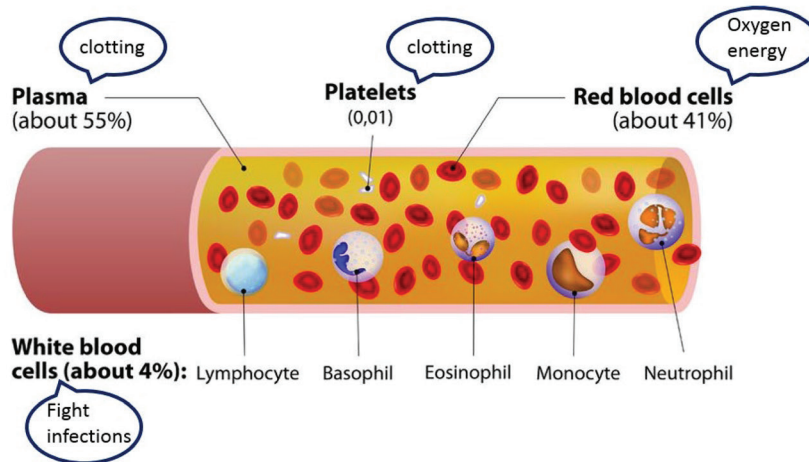
Par où devrions-nous commencer? Il est toujours utile de se tourner vers l’histoire pour comprendre où nous allons et d’où nous venons. La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une maladie au passé très, très coloré. On l’a souvent qualifiée de maladie de « découvertes ». Cette diapositive indique que la maladie a été découverte ou mentionnée pour la première fois dans les années 1840. Dès le début, l’une des premières chimiothérapies efficaces consistait à administrer un poison : de l’arsenic. Nous l’utilisons encore aujourd’hui chez certains patients atteints de LMC, mais il est plus couramment utilisé pour traiter les leucémies aiguës. Ce médicament était efficace et avait une certaine efficacité. Par la suite, l’irradiation de la rate, ou irradiation splénique, a fait son apparition au début du siècle dernier, dans les années 1900. Mais la véritable percée qui a vraiment modifié la prise en charge de la LMC est arrivée au début des années 60 avec la découverte du chromosome Philadelphie, que nous aborderons en détail plus tard.

Les traitements biologiques, comme l’interféron, ont ensuite fait leur apparition dans les années 70 et 80. C’est l’une des premières fois que l’on a utilisé une substance chimique naturelle comme traitement biologique pour stimuler le système immunitaire à combattre la leucémie. La greffe de moelle osseuse, traitement novateur à l’époque, est apparue dans les années 1980 et 1990. Il s’agissait du premier traitement majeur permettant de guérir la LMC. En fait, jusqu’en 2000, la principale raison de subir une greffe de moelle osseuse aux États-Unis était pour le traitement de la LMC. La LMC a même changé notre compréhension des greffes, car nous avons appris que ce n’était pas les doses élevées d’agents chimiothérapeutiques utilisées pendant la greffe, mais plutôt les nouvelles cellules du donneur, le système immunitaire, qui luttaient contre le cancer. Cela nous a amenés à modifier notre façon de penser aux greffes en général, aux lymphocytes du donneur et à ce que l’on appelle les mini-greffes. La LMC a réellement révolutionné notre façon de concevoir la greffe.

Et puis, au début de ce siècle, à l’aube des années 2000, nous avons fait la plus grande découverte : le traitement ciblé appelé l’imatinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) qui s’attaque directement à la protéine de fusion de la LMC.

Entrons maintenant dans les détails.

## What is blood?



4

### Diapositive 4 : Qu'est-ce que le sang?

Avant de plonger dans l'univers de la LMC, il faut comprendre ce qu'est le sang. Pour la plupart d'entre vous, le sang est le liquide rouge qui coule dans les veines et les artères. Mais c'est un peu plus complexe. Le sang est composé de quatre éléments. Pour commencer, il y a les globules rouges, dont le rôle est de transporter l'oxygène et l'énergie. Ce sont eux qui nous donnent nos forces. Ils transportent l'oxygène des poumons, nourrissent nos muscles et nos tissus, et nous donnent l'énergie nécessaire pour marcher et faire tout ce que nous voulons faire. L'hémoglobine nous permet de mesurer la quantité de sang. Il y a environ un gramme d'hémoglobine dans chaque pinte de sang (1 pinte correspond à environ 500 mL). Pour obtenir cette énergie, les hommes ont environ 14 grammes ou 14 pintes de sang, tandis que les femmes ont environ 12 grammes ou 12 pintes de sang.

Les deux autres principaux éléments du sang sont les cellules de coagulation, appelées plaquettes, et la partie liquide du sang, appelée plasma. Les plaquettes sont les briques qui colmatent les trous en cas de blessures. Le plasma (ou sérum) est le mortier (la colle) qui maintient les plaquettes en place. Normalement, le nombre de plaquettes (ou numération plaquettaire) se situe entre 150 000 et 400 000. Nous accordons beaucoup d'importance à la numération plaquettaire chez les patients qui viennent de recevoir un diagnostic de LMC parce qu'une numération très élevée indique aux médecins que la maladie est possiblement plus agressive. La numération plaquettaire fait partie du système de notation utilisé pour évaluer la maladie lorsque nous voyons un patient pour la première fois. Nous mesurons le nombre de plaquettes au lieu du nombre de globules blancs.

Le dernier des quatre principaux éléments du sang est les globules blancs. Ils constituent une partie importante du système immunitaire, la partie qui vous empêche de contracter des infections et qui combat les infections que vous contractez.

Comme vous pouvez le voir en bas de la diapositive, il existe différents types de globules blancs. Si vous bâtissiez une armée pour combattre quelque chose, vous n'auriez pas seulement une infanterie. Vous y ajouteriez d'autres forces. Tout au bout à droite, vous voyez ce qu'on appelle un « neutrophile », cette boule blanche avec une sorte de petit gribouillis rouge en son centre. Les neutrophiles, également connus sous différentes appellations comme les polynucléaires ou les granulocytes, sont des cellules myéloïdes essentielles qui combattent les bactéries. Les globules blancs sont les cellules qui luttent tous les jours contre les bactéries. Ce sont eux qui sont touchés par la LMC.

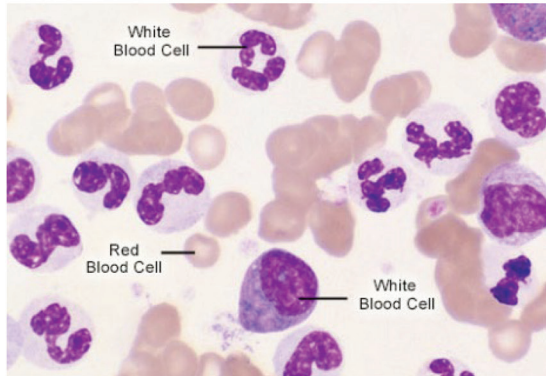
D'autres globules blancs ont d'autres fonctions. Par exemple, au bout à gauche, vous voyez un lymphocyte. Il existe deux types de lymphocytes : les lymphocytes B et les lymphocytes T, également appelés cellules B et cellules T. Les lymphocytes B sont comme les généraux de votre armée. Ils enregistrent les infections contractées par le passé et produisent ensuite des anticorps pour éviter de contracter deux fois la même infection. C'est comme s'ils mémorisaient une bataille précédente et, à partir de là, élaboraient une stratégie (les anticorps) pour combattre une nouvelle attaque (la maladie). Vous entendez souvent parler d'anticorps à l'heure actuelle en raison de la pandémie de COVID-19. Dans le cas de la COVID, ce sont les lymphocytes B qui seront ciblés par le vaccin.

Les lymphocytes T quant à eux sont comme des éclaireurs qui partent à la recherche d'infections. On entend peu parler des lymphocytes T dans le contexte de la LMC. Il y a toutefois ce que l'on nomme le traitement par des lymphocytes T-CAR (de l'acronyme anglais *Chimeric Antigen Receptor*, qui signifie « récepteurs antigéniques chimériques »). Ces traitements jouent un rôle de premier plan dans certains types de leucémie et consistent à enseigner à ces lymphocytes T à combattre les autres types de cancer. Le recours aux lymphocytes T pour le traitement de la LMC n'a pas vraiment fait l'objet d'études en raison de certains problèmes médicaux et techniques.

Voilà qui répond à la question concernant le sang. La prochaine question est : qu'est-ce que la LMC? Voyons donc de quoi il s'agit.

## What is Chronic Myeloid Leukemia ?

- Leukemia: “white blood” cancer
- Myeloid (Myelogenous): type of white blood cell
- Chronic (vs Acute): aggressiveness of cancer: “numbers not function”



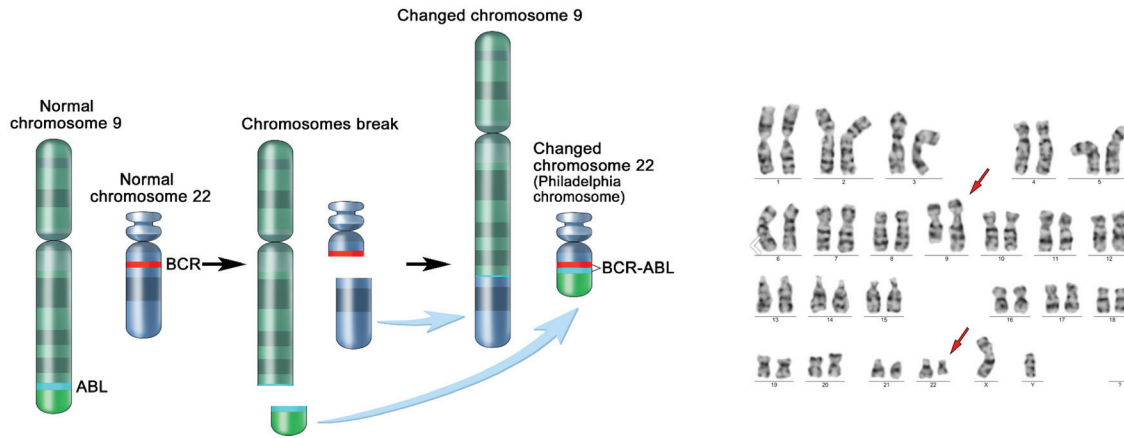
5

### Diapositive 5 : Qu'est-ce que la leucémie myéloïde chronique?

Le mot « leucémie » vient du grec *haima*, qui signifie sang, et *leukos*, qui signifie blanc. Les leucémies sont donc des cancers touchant les globules blancs du sang. Si vous êtes atteint de leucémie, les globules blancs composant votre système immunitaire sont anormaux, soit parce que votre corps en fabrique trop, soit parce qu'il ne les fabrique pas correctement. Quoi qu'il en soit, la leucémie est un cancer des globules blancs, les cellules du système immunitaire. Qu'en est-il du terme « myéloïde »? Comme je l'ai mentionné précédemment, il existe plusieurs types de globules blancs. Les cellules myéloïdes sont les cellules du système immunitaire qui combattent les bactéries. Ainsi, une leucémie myéloïde est un cancer des cellules myéloïdes, ou de ces globules blancs qui combattent les bactéries. Et enfin, parlons du terme le plus important : chronique. Dans ce contexte, « chronique » ne signifie pas « qui dure longtemps ». L'adjectif « chronique » est utilisé au sens médical pour faire la distinction avec les leucémies aiguës. Il est plutôt question du degré d'agressivité de la maladie. Dans le cas d'une leucémie chronique, on constate des taux élevés de globules blancs d'apparence normale qui fonctionnent correctement. Dans le cas d'une leucémie aiguë, on observe plus de problèmes sur le plan du fonctionnement cellulaire. On voit au microscope un nombre élevé de globules blancs dont l'apparence est anormale et laide et qui ne fonctionnent pas correctement. Ces cellules se nomment blastes ou cellules blastiques. Vous ne voulez jamais entendre votre médecin parler de blastes, car les blastes sont des globules blancs qui ne fonctionnent pas. Les patients qui ont beaucoup de blastes ne peuvent pas combattre les infections aussi bien, ce qui cause des problèmes.

En résumé, la leucémie myéloïde chronique est un cancer des globules blancs qui se caractérise par un nombre élevé de cellules myéloïdes fonctionnelles, d'apparence saine, qui luttent contre les bactéries. Voilà qui définit la LMC d'un point de vue général. Mais comment savoir s'il s'agit vraiment de la LMC et non d'une autre maladie qui entraîne une surproduction de globules blancs? Pour le savoir, il faut regarder à l'intérieur des cellules.

## The Philadelphia Chromosome



**The Philadelphia Chromosome (and the protein bcr-abl) is the cause of CML.  
It is acquired (not hereditary) and largely unknown why it develops**

6

### Diapositive 6 : Le chromosome Philadelphie

Chaque cellule de votre corps est composée de chromosomes et de gènes qui indiquent à la cellule ce qu'elle doit faire, voire le type de cellule qu'elle doit devenir et les directives pour y arriver. Les chromosomes dictent donc le travail ou la fonction de chaque cellule de l'organisme.

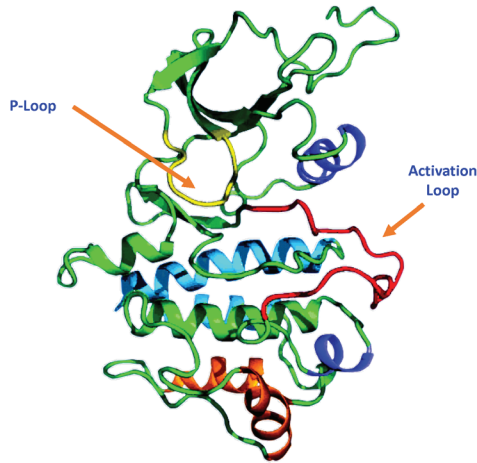
À la fin des années 1950 et au début des années 1960, des chercheurs commençaient à découvrir la génétique. Ils pouvaient regarder à l'intérieur des cellules pour voir ce à quoi elles ressemblaient. Sur le côté droit de cette diapositive, vous voyez le génome complet d'un homme. Ce sont les deux derniers chromosomes, l'un grand et l'autre petit, dans le coin inférieur droit qui me permettent de savoir que c'est homme. Le grand chromosome est un chromosome X et le petit, un chromosome Y. Cela me dit que cette cellule sanguine est celle d'un homme. À côté des deux flèches rouges, vous voyez les chromosomes 9 et 22. L'image à gauche de la diapositive les montre en gros plan. Au début des années 1960, des chercheurs de Philadelphie aux États-Unis ont analysé des cellules provenant du sang et de la moelle osseuse de patients atteints de leucémie myéloïde chronique. Ils ont constaté que le chromosome 22 était très court et l'ont appelé le « chromosome Philadelphie ». Ils ont découvert que le chromosome numéro 22 était très court chez les personnes atteintes de leucémie myéloïde chronique, ce qui n'était pas normal.

Dans les années qui ont suivi, nous avons constaté que le chromosome 9 était aussi devenu plus grand. Une partie du chromosome 9 s'était détachée et fixée au chromosome 22, et une partie du chromosome 22 s'était détachée et fixée au chromosome 9. Les extrémités de ces deux chromosomes ont essentiellement changé de place, mais la portion échangée n'était pas de la même taille. Le chromosome 22 a reçu l'extrémité courte et est devenu un peu plus petit. C'est ce que les chercheurs ont observé : le chromosome Philadelphie.

Quel est le rôle des chromosomes? Les chromosomes disent à votre corps de fabriquer des protéines et, en gros, de fonctionner. Ce qui s'est passé ici, c'est que la fusion des nouveaux morceaux des chromosomes 9 et 22 a créé un nouveau gène et a inséré une nouvelle « phrase » dans les instructions indiquant au corps de fabriquer une protéine qui n'existe pas normalement chez l'homme. Cette protéine s'appelle BCR-ABL. Vous pourrez la voir sur la prochaine diapositive.



## The bcr-abl fusion protein



- The Philadelphia Chromosome codes for the bcr-abl fusion protein
- This abnormal protein turns on the cell and causes cancer cells to grow rapidly.
- Blocking the function of the bcr-abl protein slows the disease
- Measuring bcr-abl transcripts in the blood or bone marrow allows monitoring of disease status

1. Sawyers CL. *N Engl J Med.* 1999;340:1330-1340.  
2. Melo JV, Deininger MW. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2004;18:545-568.

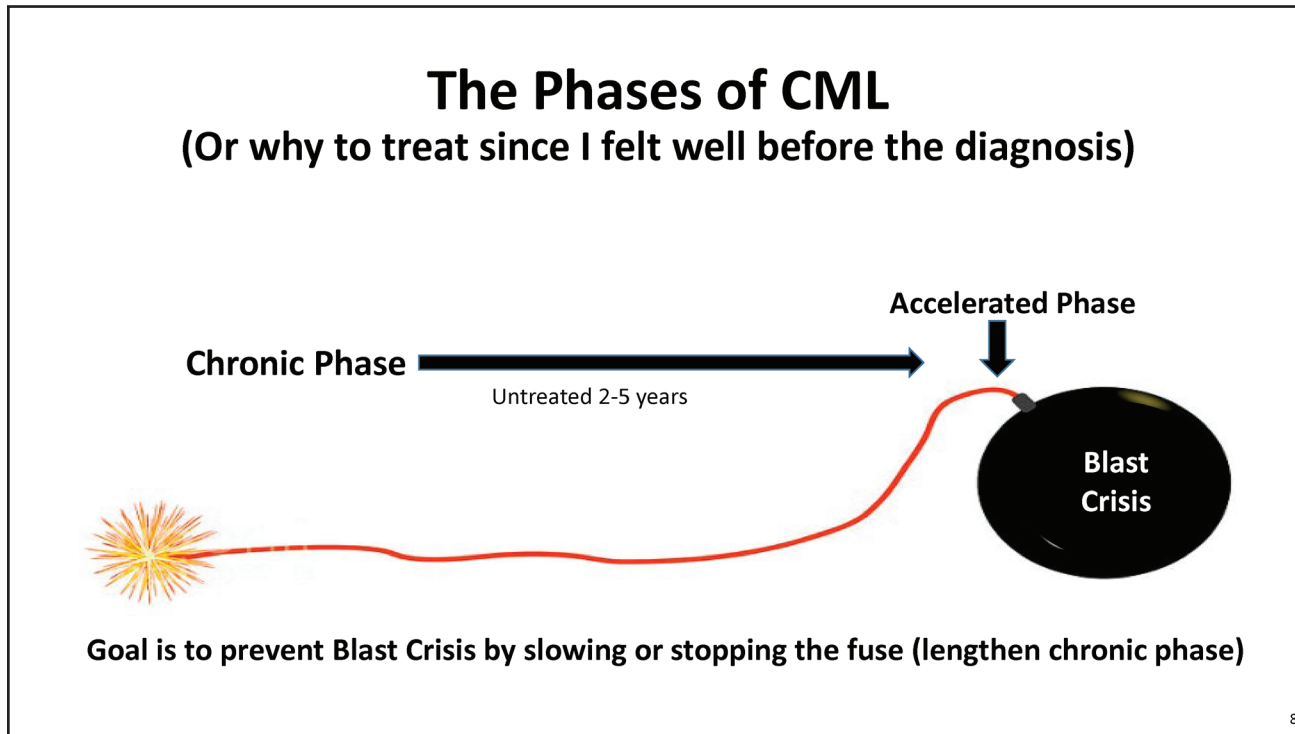
7

### Diapositive 7 : La protéine de fusion BCR-ABL

Vous voyez à gauche la structure de la protéine. Il est très important de connaître cette structure pour comprendre comment l'arrêter. En gros, pensez au chromosome Philadelphie comme ceci : quelque chose a fait en sorte que des parties de ces gènes se sont détachées et ont changé de place. Le nouveau petit chromosome 22 (le chromosome Philadelphie) ainsi formé dit à l'organisme de fabriquer une protéine qu'il ne fabriquerait pas normalement. Et cette protéine, que vous voyez ici, dit à la cellule de s'activer. Autrement dit, le gène crée une protéine, et cette protéine dit aux cellules de s'activer et de croître de façon incontrôlée.

Chez les patients qui ont récemment reçu un diagnostic de LMC, on peut confirmer s'ils sont porteurs de la maladie en cherchant le gène ou la protéine. Si on trouve le chromosome Philadelphie ou la protéine de fusion BCR-ABL, on sait que la personne est réellement atteinte de LMC. C'est le premier test que les médecins font pour confirmer le diagnostic.

Si la LMC n'est qu'une maladie caractérisée par un nombre trop élevé de globules blancs, mais que ces globules blancs fonctionnent bien, pourquoi devrait-on s'en faire? Pourquoi devrait-on s'inquiéter si une personne a des quantités trop élevées d'un élément qui fonctionne correctement? Imaginez que vous êtes propriétaire d'une usine. Si votre usine fonctionne trop vite, pendant trop longtemps, des erreurs risquent de se produire au fil du temps. C'est ce qui se passe dans le cas de la LMC. Des erreurs seront commises avec le temps, et d'autres gènes commenceront à se briser, ce qui donnera lieu à de nouveaux problèmes.



#### Diapositive 8 : Les phases de la LMC

Une métaphore pour comprendre la LMC est de penser à une bombe à retardement qui pourrait exploser d'ici cinq ans. Tant que la mèche brûle, il ne se passe pas grand chose. C'est la phase dite chronique de la maladie. De nombreux patients atteints de LMC reçoivent leur diagnostic parce qu'ils présentent des taux élevés de globules blancs lors d'un rendez-vous habituel chez le médecin. Ils n'ont pas nécessairement de symptômes à ce stade-là. Parfois, les médecins suivent un patient pendant quelques mois après avoir constaté que le nombre de globules blancs est un peu élevé, puis décident de faire un examen un peu plus approfondi. Dans la plupart des cas, à part le nombre élevé de globules blancs révélé par les analyses de laboratoire, les patients se sentent assez bien pendant la phase initiale de la maladie. Chez certaines personnes, on constate un grossissement de la rate (un organe situé sur le côté gauche de l'abdomen) parce que celle-ci peut également produire du sang. Le cas échéant, la rate peut grossir, ce qui peut entraîner une certaine pression sur le côté gauche. Les patients peuvent faire de la fièvre ou avoir des transpirations. Mais en général, tant que la mèche brûle et que la maladie est en phase chronique, la plupart des patients ne savent même pas qu'ils en sont atteints.

Au fil du temps toutefois, soit entre deux et cinq ans, des changements se produiront si aucun traitement n'est administré. Le nombre de globules blancs et de plaquettes se met soudainement à fluctuer. Les résultats d'autres analyses s'aggravent, et des traitements qui étaient jusqu'à présent efficaces cessent de l'être. C'est comme l'étincelle qui apparaît juste avant l'explosion de la bombe. C'est ce que l'on nomme la phase accélérée. Si on regardait à l'intérieur des cellules, on verrait que non seulement le chromosome Philadelphie est brisé, mais que d'autres gènes commencent à casser. Si on examinait des échantillons de cellules au microscope, on pourrait voir qu'en plus des neutrophiles sains qui s'attaquent aux bactéries, il y a aussi quelques cellules blastiques, ces cellules néfastes. Si aucune mesure n'est prise à ce moment-là, la bombe va exploser peu après, soit quelques mois plus tard. C'est la phase blastique. Si un patient venait me voir pour la première fois pendant cette phase et que je ne connaissais pas ses antécédents médicaux, je penserais qu'il est atteint de leucémie aiguë parce que la moelle osseuse ne serait pas normale. En effet, la moelle osseuse serait composée de grosses cellules difformes qui ne fonctionnent pas. Le patient n'aurait pas d'énergie parce que la moelle osseuse ne produirait plus de globules rouges. Et comme elle ne fabriquerait plus de plaquettes, le patient souffrirait aussi d'hémorragies. Cela serait une urgence médicale.

Notre objectif est donc de dépister la LMC pendant que la mèche brûle, pendant la phase chronique, et ensuite d'éteindre la mèche pour freiner le processus.

## How do we know treatment is working?

Has the fuse really been lengthened?

- **Good blood counts DO NOT indicate that treatment is working!!!**
- **Suppression of the Philadelphia chromosome correlates with improved survival ----**
- **Reduction of the bcr-abl transcripts is a good indicator of success!!!**
- **PCR tests from the blood can measure the bcr-abl transcripts**
  - **100% IS is the average amount of “cancer” bcr-abl transcripts in a new patient**
  - **1-2% IS is where the Philadelphia chromosome disappears = survival (CR)**
  - **0.1% IS is a nice cushion (MMR)**
  - **0.01 IS (MMR4) or 0.003 (MMR4.5) is where so little cancer treatment might stop**

9

### Diapositive 9 : Comment sait-on si le traitement est efficace?

Alors, comment fait-on? Comment fait-on pour déterminer que la mèche est éteinte si la seule chose que l'on peut voir est un nombre élevé de globules blancs? Si le traitement est efficace, le nombre de globules blancs va évidemment commencer à baisser, et la numération globulaire retournera peut-être à la normale. C'est assurément une bonne nouvelle pour le patient si son médecin lui dit que son taux de globules blancs est normal. C'est un bon point de départ, mais cela ne permet pas de déterminer avec certitude que la mèche ne brûle pas.

L'une des idées fausses les plus répandues chez les patients (même les médecins qui ne traitent pas la leucémie s'y perdent) est qu'une numération globulaire (c'est-à-dire le nombre de cellules dans le sang) normale signifie que la maladie n'évolue pas, que la mèche ne brûle pas. S'il est nécessaire d'avoir une numération globulaire normale, cela ne veut pas dire que la maladie est enrayerée. Par « enrayer la maladie », on entend supprimer le chromosome Philadelphie. Si on supprime les cellules qui ont ce chromosome néfaste, ce dernier ne fabriquera plus la protéine nocive (BCR-ABL). Cette protéine cessera alors de dire à la cellule de croître de façon incontrôlée, ce qui freinera l'évolution de la maladie et l'empêchera de passer à la phase blastique. Chez un patient atteint de LMC qui a besoin d'un traitement, il faut donc, soit supprimer le chromosome Philadelphie, soit supprimer la protéine de fusion BCR-ABL. Et heureusement, il est possible de rechercher cette protéine de fusion BCR-ABL dans le sang et ainsi éviter d'insérer plusieurs aiguilles dans les hanches du patient pour prélever un échantillon de moelle osseuse. On peut mesurer la transcription de la protéine BCR-ABL grâce à un test appelé réaction en chaîne de la polymérase (PCR). La PCR est le test que plusieurs d'entre vous subirez tous les trois mois environ, parfois deux fois par année, pendant le traitement pour vérifier que la mèche n'est pas allumée.

On peut effectuer la PCR à partir d'échantillons de sang. En général, ce test coûte quelques centaines de dollars (aux États-Unis). De temps en temps sur les reçus de vos soins médicaux, vous verrez donc un test plus important, appelé PCR, dont le coût est de quelques centaines de dollars. C'est une façon de savoir que votre médecin effectue ce test. Espérons que votre médecin vous fasse part des résultats.

Au début, soit après le diagnostic, mais avant le début du traitement, les valeurs de la PCR se situent généralement autour de 100. C'est d'ailleurs ainsi que les valeurs de PCR ont été définies au début du siècle, vers l'an 2000 : des échantillons ont été prélevés chez des patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMC afin de déterminer le nombre ou le taux de cellules cancéreuses présentes chez ces patients. La valeur moyenne a été calculée, laquelle correspond maintenant à 100 %. Au moment du diagnostic, certains d'entre vous aviez peut-être un taux de globules blancs vraiment, vraiment élevé. Donc, au début, votre taux était peut-être supérieur à la valeur établie de 100 %. D'autres patients avaient peut-être des taux de globules blancs légèrement élevés au moment du diagnostic et une valeur de PCR moins élevée. La valeur initiale n'est pas vraiment importante. C'est la valeur que vous voulez atteindre à la fin du traitement qui compte le plus.

Treatment milestones				
	at 3 months	at 6 months	at 12 months	at 15 months or more
PCR bcr-abl >10% IS	Possible TKI resistance	TKI resistance	TKI resistance	TKI resistance
PCR bcr-abl 1-10% IS	Milestone met	Milestone met	Possible TKI resistance	TKI resistance
PCR bcr-abl <1% IS	Milestone met	Milestone met	Milestone met	Milestone met

**PCR monitoring is performed every 3 months**  
**GREEN = continue current therapy**  
**YELLOW = time for concern**  
**RED = time to switch**

Increase in pcr by 1 log also equals resistance

10

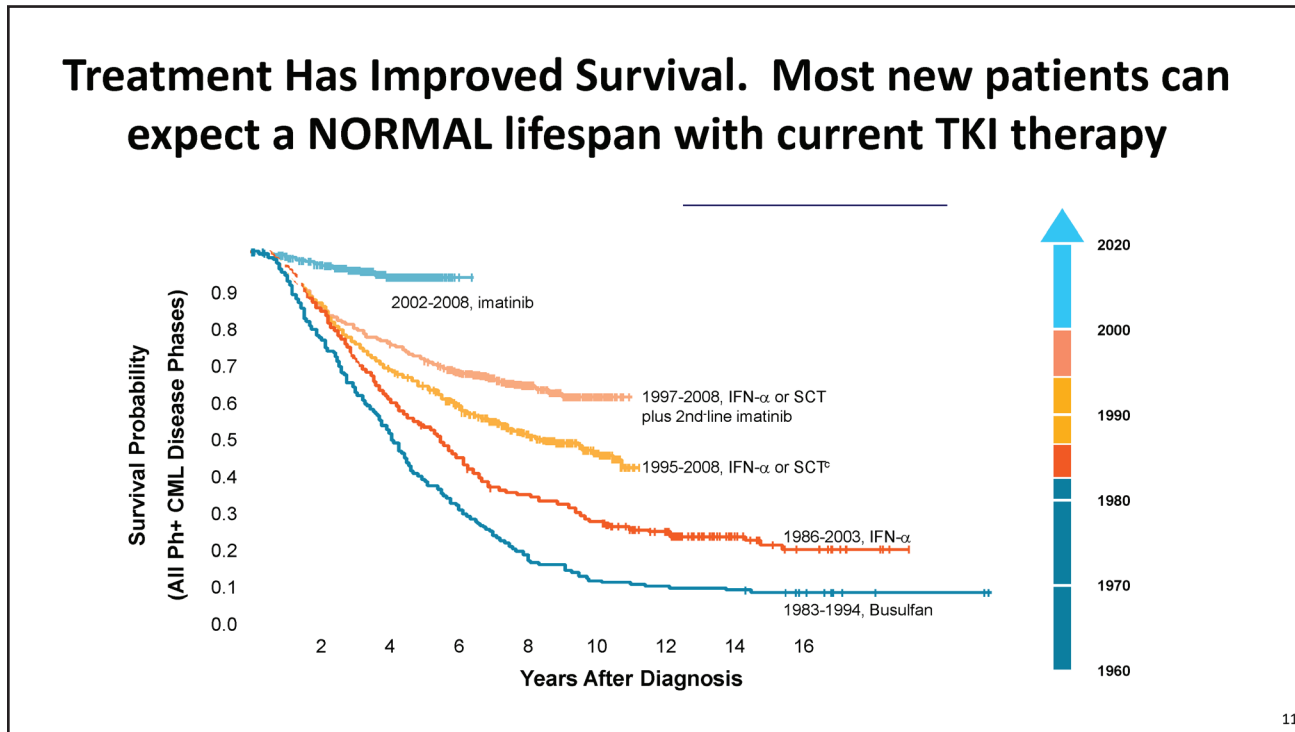
## Diapositive 10 : Les étapes importantes du traitement

Normalement, la valeur est d'environ 100 % chez un nouveau patient qui ne reçoit pas de traitement. Si on réduit cette valeur à un dixième du pourcentage initial, ce que l'on appelle une réduction de 1 log, elle passe à 10 %. Si on la réduit encore de 1 log, elle passe à environ 1 %, ce qui correspond presque à une réduction de 2 logs. Si on prélevait des échantillons de moelle osseuse dans les hanches de patients dont les taux étaient de 1 % d'après les résultats de la PCR, on ne détecterait soudainement plus de chromosome Philadelphie dans ces échantillons. C'est pourquoi une valeur d'environ 1 % au test de PCR correspond à une rémission cytogénétique complète. C'est le seul chiffre dont vous voulez vous souvenir. Quand votre médecin effectue un test de PCR, vous voulez que les résultats indiquent que votre valeur, qui était élevée au début, est passée à 1 % ou moins. Pourquoi? Parce que cela signifie que vous n'avez pas beaucoup de chromosomes Philadelphie et de protéine néfaste, ce qui signifie que la mèche est éteinte. Les patients commencent alors à vivre de plus en plus longtemps parce que la maladie est maîtrisée.

On ne veut pas non plus rester près de la limite où la mèche pourrait se remettre à brûler. On devient donc un peu ambitieux et on vise un taux de 0,1 %, soit une réduction de 3 logs. C'est ce qu'on appelle la réponse moléculaire majeure (RMM). C'est un bon filet de sécurité. Donc, si votre médecin vous annonce que vous avez obtenu une réponse moléculaire majeure, une réduction de 3 logs ou une valeur de 0,1 %, cela signifie que la mèche est vraiment éteinte et que vos chances de survie à long terme sont bonnes. Certains médecins sont encore plus ambitieux et veulent obtenir une réduction de 4 ou 4,5 logs. Pourquoi veulent-ils pousser encore plus loin? Parce que si les taux sont très bas, le patient pourra peut-être cesser de prendre des médicaments. Nous en parlerons dans quelques minutes.

Donc, si vous comprenez en quoi le test de PCR consiste, vous pouvez voir comment les médecins assurent votre suivi. Lors du premier diagnostic, les médecins effectuent un test de PCR, ils entament le traitement et ils surveillent votre état pour s'assurer que le chromosome Philadelphie ou la protéine de fusion disparaisse. Prenons l'exemple d'un coureur qui veut parcourir un mile en quatre minutes. Pour y arriver, il sait qu'après deux minutes, il doit avoir parcouru la moitié du chemin. Il s'agit d'un point de référence. C'est en gros ce que vous voyez dans le tableau de cette diapositive. Les médecins utilisent ces points de référence pour suivre l'évolution des patients tout au long de leur traitement. Ce tableau provient du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) des États-Unis. C'est l'organisme qui rédige les lignes directrices indiquant aux médecins comment assurer le suivi des patients.

Cela signifie que, si vous prescrivez un nouveau médicament à un patient, vous voulez voir la valeur initiale passer de 100 % à 10 % en trois mois. Et après six mois, vous voulez que cette valeur soit inférieure à 10 %. Après un an, elle devrait être inférieure à 1 %. Si vous franchissez ces étapes, vous gagnez la course. La rémission est assez profonde, et on y parvient suffisamment rapidement pour qu'il y ait de fortes chances que la mèche soit éteinte et que le patient obtienne de bons résultats à long terme. Mais si vous progressez très lentement et que les valeurs ne baissent pas, c'est-à-dire que le taux ne diminue pas très rapidement et que vous ne franchissez pas ces étapes de référence, la maladie continue d'évoluer et risque de devenir agressive. Ce sont des résultats qu'on ne veut pas obtenir. Cela signifierait que le temps est venu d'envisager un changement de traitement.



**Diapositive 11 : Le traitement améliore la survie. On peut s’attendre à une espérance de vie NORMALE chez la plupart des patients qui commencent un traitement par des ITK.**

Alors, comment se fait-il que les traitements sont efficaces? Parce qu’ils permettent d’éteindre la mèche. Comme vous pouvez voir sur cette diapositive, les issues du traitement se sont continuellement améliorées au cours des dernières décennies. La ligne supérieure montre que presque tous les patients se portent bien. Cette ligne représente le début de ce siècle. C’est à cette époque que les inhibiteurs de la tyrosine kinase (IKT) ont été mis au point et que les premiers traitements réellement efficaces ont permis aux patients d’obtenir systématiquement une rémission.

## Current Treatments for CML

### • Tyrosine kinase inhibitors

• Imatinib (Gleevec) } 1<sup>st</sup> generation

• Dasatinib (Sprycel)  
• Nilotinib (Tasigna)  
• Bosutinib (Bosulif) } 2<sup>nd</sup> generation

• Ponatinib (Iclusig) } 3<sup>rd</sup> generation



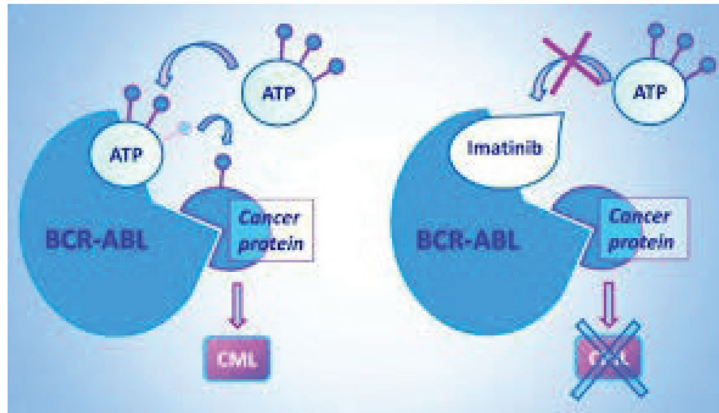
12

### Diapositive 12 : Traitements actuels de la LMC

Quels traitements utilise-t-on à l'heure actuelle? Les traitements les plus courants de la leucémie myéloïde chronique sont un groupe de médicaments connus sous le nom d'inhibiteurs de la tyrosine kinase, ou ITK. Le premier ITK, l'imatinib (nom de marque : Gleevec), a été approuvé aux alentours de l'an 2000. Un deuxième groupe de médicaments, les ITK de deuxième génération, a ensuite été approuvé. Ces médicaments comprennent le dasatinib (nom de marque : Sprycel®), le nilotinib (nom de marque : Tasigna®) et le bosutinib (nom de marque : Bosulif®). Ces médicaments ont été mis au point quelques années plus tard pour aider à traiter les patients chez qui l'imatinib n'était pas efficace. Un ITK de troisième génération, le ponatinib (nom de marque : Iclusig®), a été mis au point. Il s'agit d'un médicament plus puissant qui est efficace quand les autres agents cessent de l'être.



## How TKI's work



The bcr-abl protein causes abnormal phosphorylation (energy transfer) of proteins turning on cell growth  
The TKI's physically block entry of ATP (energy) into the bcr-abl protein, halting growth

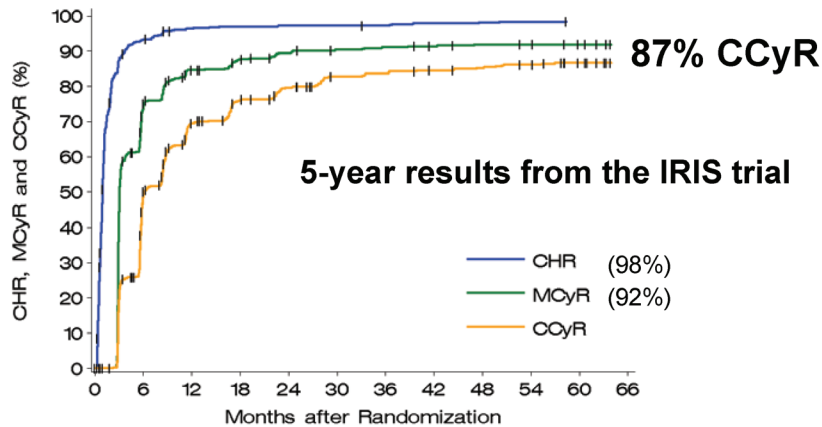
13

### Diapositive 13 : Mode d'action des ITK

Faisons un peu d'histoire et répondons à la question suivante : comment les ITK agissent-ils? Je vous ai dit précédemment que le chromosome Philadelphie fabrique une protéine anormale dont l'apparence est étrange : la protéine BCR-ABL. Je vous ai montré la structure de cette protéine. Connaître la structure de cette protéine est important parce qu'il y a un sillon, un petit trou sur cette protéine. D'autres protéines pénètrent ce sillon alors qu'elles sont désactivées, captent de l'énergie sous forme de phosphore provenant de l'adénosine triphosphate (ATP) et en ressortent activées. La protéine de fusion BCR-ABL est en quelque sorte une borne de recharge où les cellules peuvent recevoir de l'énergie et devenir actives.

Si vous mettez du mastic dans une serrure, vous ne pourrez plus y insérer la clé. Les ITK suivent un principe semblable. Si on bloque le trou sur la protéine de fusion BCR-ABL, les autres protéines ne pourront pas y pénétrer et être activées. Elles ne se mettraient alors pas à croître rapidement et elles finiraient pas mourir. C'est vraiment comme si on mettait du mastic dans une serrure pour empêcher que d'autres choses puissent s'y insérer.

## Imatinib (Gleevec) and the IRIS study. Most are still in remission more approaching 20 years



CCyR=complete cytogenetic response.  
Druker BJ, et al. *N Engl J Med.* 2006;355:2408.

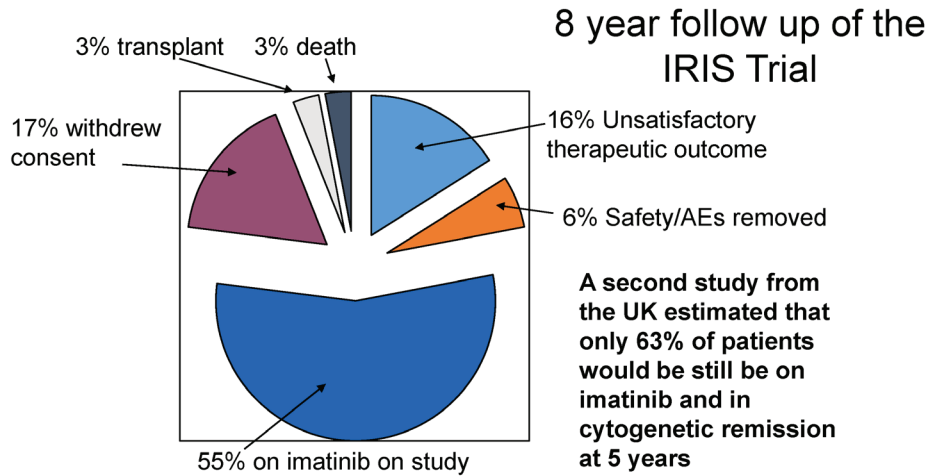
14

### Diapositive 14 : L'imatinib (Gleevec) et l'étude IRIS – la plupart des patients sont encore en rémission, certains depuis près de 20 ans

L'imatinib (Gleevec) a été approuvé au début du siècle. Son approbation reposait sur les résultats de l'étude IRIS, qui est aujourd'hui considérée comme l'une des grandes études médicales. Cette diapositive présente les données d'environ 550 patients qui ont participé à cette étude, qui ont reçu l'imatinib et qui ont été suivis à l'aide des techniques modernes dont je viens de vous parler pour déterminer combien d'entre eux atteindraient le point où le chromosome Philadelphie ou la protéine BCR-ABL disparaît.

Le graphique montre que le traitement a été efficace chez environ neuf patients sur dix, c'est-à-dire que le chromosome Philadelphie avait disparu. La plupart de ces patients étaient toujours en vie 15 à 20 ans plus tard. On a démontré pour la première fois qu'il était possible d'obtenir une rémission durable avec le traitement et de changer son issue. La plupart des patients atteints de LMC ont maintenant la chance d'avoir une espérance de vie que l'on considère normale.

### However up to 20%-35% of Patients With CML on Imatinib (Gleevec) IRIS Study Required Changes in Treatment



AE=adverse event.

Deininger M. *Blood*. 2009;114 (abstr 1126); de Lavallade et al. *J Clin Oncol*. 2008;26:3358.

15

**Diapositive 15 : Cependant, de 20 à 35 % des patients atteints de LMC ayant reçu l'imatinib (Gleevec) dans le cadre de l'étude IRIS ont dû changer de traitement**

Neuf patients sur dix, c'est un bon résultat, mais ce n'est pas dix sur dix. Il y avait donc encore du travail à faire pour que les 10 % puissent entrer en rémission. Malheureusement, quelques années plus tard, le traitement a cessé de fonctionner chez certains patients de l'étude IRIS qui étaient en rémission. D'autres patients ont commencé à présenter des effets indésirables et ont dû mettre fin au traitement. On a donc poursuivi la recherche, et c'est là que les médicaments de deuxième génération sont entrés en jeu.

## Sometimes the bcr-abl protein changes its shape and the TKI cannot fit into the groove (mutation)



If the protein mutates, we need a new TKI

The second and third generation TKIs

**2<sup>nd</sup>: Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib**  
- more potent in the test tube  
- fit into mutated bcr-abl

**3<sup>rd</sup> : Ponatinib**  
- most potent  
- fits into difficult mutations  
- most side-effects

16

**Diapositive 16 : La forme de la protéine BCR-ABL change parfois, et l'ITK ne peut plus s'insérer dans le sillon (mutation)**

Il existe un certain nombre de raisons pour lesquelles le médicament n'a pas fonctionné. La première est l'arrêt de la prise du médicament, c'est-à-dire, la non-observance du traitement. Les médecins et les membres de l'équipe de soins de santé disent toujours aux patients de prendre leur médicament. Le médicament ne sera pas efficace si vous ne le prenez pas. Mais chez les patients qui le prennent, il est possible que la clé ne rentre plus dans la serrure. Autrement dit, le médicament que vous prenez, l'ITK, ne parvient plus à s'insérer dans la cellule et la protéine. Cela se produit parce que la cellule cancéreuse est rusée et modifie la forme de la serrure. Si elle modifie la forme de la serrure, la clé risque de ne plus pouvoir s'y insérer. C'est pourquoi il a fallu mettre au point des médicaments de deuxième et de troisième génération qui s'insèrent dans les nouveaux sillons de la serrure.

Les ITK de deuxième génération comprennent le dasatinib, le nilotinib et le bosutinib. Ils sont plus puissants que l'imatinib. Si le sillon commence à changer de forme, ils s'adaptent à la nouvelle forme. Et puis il y a le ponatinib, un médicament encore plus puissant. Il présente malheureusement beaucoup plus d'effets indésirables, mais il s'insère dans les sillons que les autres médicaments ne pénètrent pas.

# Can Mutational Studies Aid in Selection?

In vitro sensitivity patterns of ABL-kinase domain mutations to TKIs

Although patients harboring a high IC50 mutation tend to respond poorly, the IC50 values alone might not be predictive of drug selection

		IC50-fold increase (WT=1)			
		Bosutinib	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
	Parental	38.31	10.78	>50	38.43
	WT	1	1	1	1
P-LOOP	L248V	2.97	3.54	5.11	2.80
	G250E	4.31	6.86	4.45	4.56
	Q252H	0.81	1.39	3.05	2.64
	Y253F	0.96	3.58	1.58	3.23
	E255K	9.47	6.02	5.61	6.69
	E255V	5.53	16.99	3.44	10.31
C-Helix	D276G	0.60	2.18	1.44	2.00
	E279K	0.95	3.55	1.64	2.05
ATP binding region (drug contact sites)	V299L	26.10	1.54	8.65	1.34
	T315I	45.42	17.50	75.03	39.41
	F317L	2.42	2.60	4.46	2.22
SH2-contact	M351T	0.70	1.76	0.88	0.44
Substrate binding region (drug contact site)	F359V	0.93	2.86	1.49	5.16
	L384M	0.47	1.28	2.21	2.33
A-LOOP	H396P	0.43	2.43	1.07	2.41
	H396R	0.81	3.91	1.63	3.10
	G396R	1.16	0.35	0.69	0.49
	F486S	2.31	8.10	3.04	1.85

Sensitive	<2
Moderately resistant	2.01-4
Resistant	4.01 - 10
Highly resistant	>10

Redaelli S, et al. *J Clin Oncol.* 2009;27:479.

17

## Diapositive 17 : Les analyses de mutations peuvent-elles aider à choisir le traitement?

Lorsqu'un traitement ne fonctionne pas, comment les médecins font-ils pour déterminer quels autres agents ils devraient utiliser? Quand on connaît la forme de la serrure, on sait quelle clé il faut utiliser. À droite de la diapositive, vous voyez un des tableaux que nous utilisons. Ces tableaux changent tellement souvent que je n'essaie même plus de les mémoriser. Je consulte simplement le livre. Si la maladie d'un patient ne répond pas au traitement et que la protéine de fusion BCR-ABL ne disparaît pas (c'est-à-dire que les taux ne sont pas inférieurs à 1 % ou que les valeurs de PCR étaient basses, mais que tout à coup la maladie recommence et que les valeurs de PCR augmentent), je fais faire une analyse des mutations du domaine kinase de la BCR-ABL. Je demande essentiellement au laboratoire d'identifier la forme de la serrure. Cette analyse permet au laboratoire de déterminer la forme de la protéine de fusion produite par le chromosome Philadelphie, ce à quoi ressemble la protéine BCR-ABL. Je peux alors déterminer la clé qui conviendra le mieux à cette serrure. Je choisis donc le prochain traitement en fonction de la forme de la protéine de fusion produite par le chromosome Philadelphie.

## Why doesn't everyone get a 2<sup>nd</sup> gen TKI first?

- **Yes they are more potent and get CML patients into remission faster**
- **Yes they are good at mutated bcr-abl**
  
- **However, imatinib works --- similar long term survival**
- **And possibly more side-effects?**
  
- **Current guidelines: consider if higher risk CML (Sokal score)**
- **Certainly use if prior therapies aren't working or if side-effects**

18

### Diapositive 18 : Pourquoi n'administre-t-on pas un ITK de deuxième génération à tous les patients dès le début?

Voyons où nous en sommes. On voit sur cette diapositive la question suivante : pourquoi n'administre-t-on pas ces médicaments plus puissants à tous les patients? C'est simple : parce que le médicament de première génération est efficace. S'il est vrai que les médicaments de deuxième génération sont souvent plus puissants, qu'ils permettent à un plus grand nombre de patients d'entrer rapidement en rémission et qu'ils sont efficaces chez les patients qui présentent des mutations, le médicament de première génération, l'imatinib, fonctionne également. Il faudra peut-être un peu plus de temps pour obtenir une rémission, mais la plupart des patients qui reçoivent de l'imatinib, comme vous l'avez vu, s'en sortent assez bien. On ne peut donc pas vraiment utiliser cet argument pour déterminer le type de médicament qu'il faut administrer en premier.

En tant que médecin, je vous dirais que certains patients m'inquiètent davantage que d'autres quand je pose le diagnostic. Je peux utiliser des scores de risque pour déterminer si un patient est atteint d'une maladie à haut risque. Le cas échéant, je vais peut-être préférer commencer par un médicament plus puissant. Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN), qui est responsable de rédiger les lignes directrices, donne quelques indications concernant les cas où un médicament plus puissant devrait être utilisé dès le départ. Toutefois, dans la plupart des cas, on peut choisir l'un de ces quatre médicaments : l'imatinib, le nilotinib, le dasatinib et le bosutinib. Le ponatinib n'est pas couramment utilisé. D'ailleurs, il n'a pas été approuvé par la FDA comme traitement de première intention parce qu'il entraîne des effets indésirables plus nombreux. On peut choisir parmi les autres médicaments celui qui conviendra le mieux à notre patient.

## Representative Results of 1<sup>st</sup> line TKIs

	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Bosutinib
CCyR 2 years	77-82%	85%	86%	77% @ 1 year
MMR 5years	69-64%	77%	76%	39% @ 1 year
PFS 5 years	86- 94.7%	95.8%	85%	-
OS	90-91.7%	96.2%	91%	-
Progression AP/BP	12 (2 between 3-5 years)	3	0 (between 3-5 years)	4 (1 year)

Cortes JE, et al. *J Clin Oncol.* 2016;34(20):2333-2340. Hochhaus A, et al. *Leukemia.* 2016;30(5):1044-1054. Cortes JE, *J Clin Oncol.* 2018;36(3):231-237.

19

### Diapositive 19 : Résultats représentatifs des ITK de première intention

Ces médicaments sont-ils efficaces? Comme vous pouvez le voir sur cette diapositive, environ 80 % des patients qui ont reçu l'un de ces médicaments obtiennent ce que l'on appelle une rémission cytogénétique complète après deux ans de traitement. Cela signifie qu'on ne détecte plus de chromosomes Philadelphie avec le test chromosomique traditionnel ou que la valeur de PCR est de 1 % ou moins. Ces médicaments permettront d'obtenir une réduction de 3 ou 4 logs chez jusqu'à 70 % de ces patients. Ils seront en rémission très profonde et auront un filet de sécurité.

## CML patients get a Second Chance at Success

	First Line PFS	Second Line PFS
Dasatinib	90% at 5 years	40-50% at 6 years
Nilotinib	90-95% at 5 years	55% at 4 years
Bosutinib	88% EFS at 2 years	80% at 2 years (only 40% remain on at 5 years)
Ponatinib	100% at 2 years	55% at 5 years

hah NP, et al. *Blood*. 2014;123(15):2317-2324. Kim DD, et al. *Br J Haematol*. 2013;160(5):630-639. Cortes JE, et al. *Blood*. 2018;132(4):393-404. Gambacorti-Passerini C, et al. *Haematologica*. 2018;103(8):1298-1307. Jain P, et al. *Lancet Haematol*. 2015;2(9):e376-383.

20

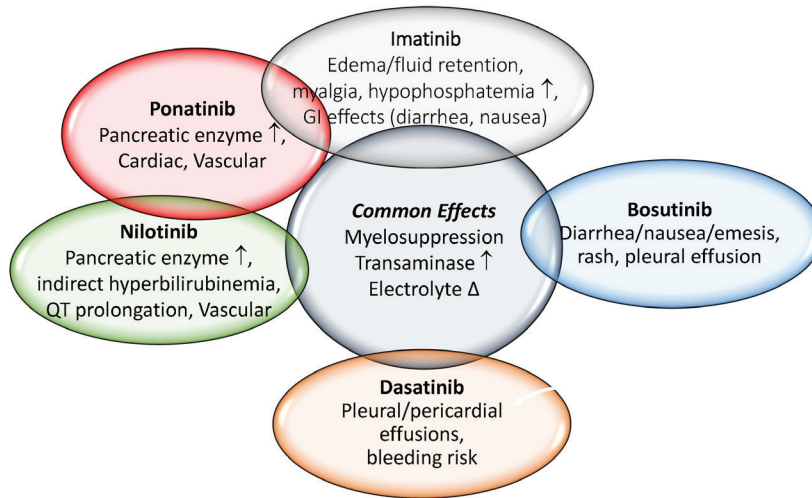
### Diapositive 20 : Les patients atteints de LMC ont une deuxième chance de bénéficier d'un traitement efficace

Si le premier médicament n'est pas efficace, nous avons une deuxième chance. Nous pouvons passer à l'un des autres médicaments plus puissants. Avec ce deuxième traitement, les patients peuvent de nouveau entrer en rémission.

Les taux de rémission d'un deuxième traitement varient selon la raison à l'origine du changement de traitement. Si le changement est dû à un effet indésirable, il y a de fortes chances que le patient entre de nouveau en rémission après le changement. Si le patient n'était pas en rémission ou s'il a cessé de l'être en raison d'une mutation, les chances d'entrer de nouveau en rémission sont légèrement inférieures. Mais en général, les patients ont une deuxième chance. Les médicaments sont donc efficaces.



## Although TKIs are generally well tolerated they can have side effects



21

### Diapositive 21 : Bien que les ITK soient généralement bien tolérés, ils peuvent causer des effets indésirables

L'envers de la médaille, c'est que tout a un prix. Si les médicaments fonctionnent, ils entraînent quand même des effets indésirables.

Par comparaison à la chimiothérapie traditionnelle, à la greffe de moelle osseuse et à bien d'autres traitements que les oncologues connaissent bien, ces médicaments sont quand même très sûrs. Les patients ont parfois l'impression que je suis un peu indifférent quand je les vois. Ils se sentent un peu ignorés. Ils pensent que je ne prends pas vraiment leurs effets indésirables au sérieux. Les oncologues qui traitent différents types de leucémie ont des patients atteints de leucémies graves chez qui la chimiothérapie provoque toutes sortes d'effets indésirables. Nous sommes donc en quelque sorte soulagés lorsque nous voyons un patient atteint de LMC parce que la plupart du temps, il se porte bien et n'a pas vraiment d'effets indésirables. La situation est tout à fait différente si vous êtes assis de l'autre côté du bureau. Pour le patient, tout effet indésirable est un effet de trop. C'est pour cette raison qu'il faut réfléchir aux moyens de minimiser les effets indésirables, en particulier chez les patients atteints d'une maladie chronique qui vont devoir prendre des médicaments pendant plusieurs années.

Cette diapositive présente certains des effets indésirables courants de ces médicaments. Presque tous les ITK éliminent non seulement les cellules sanguines anormales, mais aussi quelques bonnes cellules sanguines. L'un des principaux défis que nous devons relever au moment de choisir un médicament est d'ajuster la posologie de sorte qu'il soit efficace sans entraîner l'élimination d'un grand nombre de globules rouges, pour éviter que les patients se sentent fatigués, ou de plaquettes, pour éviter que les patients subissent des hémorragies. Heureusement, par comparaison à d'autres médicaments de chimiothérapie, les ITK ne causent pas une destruction importante des cellules sanguines, mais cela peut quand même poser un problème. Les effets indésirables varient d'un médicament à l'autre et nous aident à choisir le médicament qui convient le mieux au patient. Nous devons travailler avec les patients pour les prendre en charge.

Par exemple, l'imatinib (Gleevec) provoque une forte rétention d'eau. Les yeux et les jambes des patients deviennent légèrement enflés, et ils ont des crampes musculaires. Ces effets sont très courants et peuvent être pris en charge. Le médecin peut prescrire des médicaments, des diurétiques, pour que les patients urinent davantage. Pour atténuer les crampes musculaires, le patient peut prendre du soda tonique (il doit contenir de la quinine), des Tums (des cachets de calcium traditionnels) ou des boissons énergisantes comme Gatorade. Ces produits aideront à soulager les crampes musculaires.

Le dasatinib (Sprycel) provoque l'accumulation de liquide autour des poumons, pas dans les poumons, mais bien autour des poumons. C'est ce que l'on appelle un épanchement pleural. On demande donc toujours aux patients qui prennent ce médicament s'ils sont essoufflés. Et s'ils le sont, ce n'est pas grave. On prescrit une faible dose de prednisone, un diurétique, pour les faire uriner et on diminue la dose de dasatinib. La plupart des patients s'en sortent assez bien. Il faut toutefois être attentif.

Chez les patients qui prennent du nilotinib (Tasigna), il faut surveiller l'apparition de problèmes touchant le pancréas, de douleurs abdominales et de troubles du rythme cardiaque. Il faut également s'assurer que les taux de calcium sont adéquats et que les taux de sel sont maîtrisés.

Le bosutinib (Bosulif) provoque souvent de la diarrhée pendant la première semaine de traitement, mais cet effet indésirable disparaît généralement par la suite. Il faut avertir le patient et lui conseiller d'avoir des cachets d'Imodium à la maison pour pouvoir traiter la diarrhée dès son apparition.

Et en dernier, il y a le ponatinib. Comme je l'ai déjà mentionné, c'est le plus dangereux, l'ITK de troisième génération. En règle générale, on utilise ce médicament en dernier recours, quand les autres médicaments n'ont pas fonctionné. Il peut causer des problèmes cardiovasculaires plus graves. C'est pourquoi nous recommandons généralement au patient de consulter son cardiologue pour que ce dernier fasse un bilan cardiaque et discute des problèmes cardiaques à surveiller.

### Selecting a tyrosine kinase inhibitor

The diagram shows a human silhouette with callouts to various organs and associated drug warnings:

- Pulmonary disease:** Avoid Dasatinib (pointing to lungs)
- Impaired Liver function:** Avoid Bosutinib (pointing to liver)
- Polypharmacy/multiple comorbidities:** Imatinib (pointing to the overall body)
- CV risk:** No Nilotinib or Ponatinib (pointing to heart)
- Chronic GI issues:** Avoid bosutinib. Imatinib may be challenging (pointing to stomach and intestines)

22

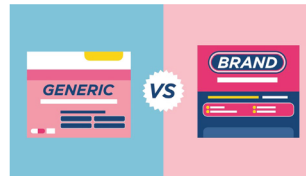
**Diapositive 22 : Choisir un inhibiteur de la tyrosine kinase**

On peut toutefois utiliser les renseignements sur les effets indésirables potentiels de chaque médicament pour choisir le meilleur médicament. Par exemple, si j'ai un patient qui souffre d'une maladie pulmonaire, je ne veux pas choisir un médicament qui a des effets indésirables de nature pulmonaire. Je ne prescrirais donc probablement pas le dasatinib. Si mon patient est atteint de diabète, je ne lui proposerais probablement pas un médicament qu'il doit prendre à jeun ou qui cause des problèmes au pancréas. Je ne lui prescrirais probablement pas le nilotinib.

Voilà des éléments dont on tient compte pour choisir le médicament. Cela ne signifie toutefois pas qu'on ne devrait pas choisir ces médicaments. Il faut simplement surveiller leurs effets indésirables particuliers auxquels ils sont associés.

## What about Generic Imatinib?

- **Generic imatinib has the same medication so ----**
- **IT WORKS**
  
- **However, it has different coatings and fillers so ---**
- **Absorption may be slightly different**
- **Side-effects may be slightly different**
  
- **Costs are different**
  - **(but unfortunately in the US, not a dramatic reduction)**



23

### Diapositive 23 : Qu'en est-il de l'imatinib générique?

Au cours des dernières années, un autre facteur s'est ajouté à la liste d'éléments à considérer : le coût. Il faut commencer à y penser. Il existe maintenant une version générique de l'imatinib (Gleevec). La compagnie d'assurance de certains de mes patients leur a demandé de passer de Gleevec à la version générique de l'imatinib, et ils sont très inquiets. Je leur dis de ne pas s'inquiéter parce que c'est le même médicament. Les résultats d'autres études ont démontré que l'imatinib générique fonctionne. Vous ne devriez donc pas trop vous inquiéter du fait que votre traitement cessera d'être efficace si vous changez de médicament ou que vous allez mourir parce que votre compagnie d'assurance vous demande de prendre une version moins coûteuse du médicament. L'imatinib générique est efficace.

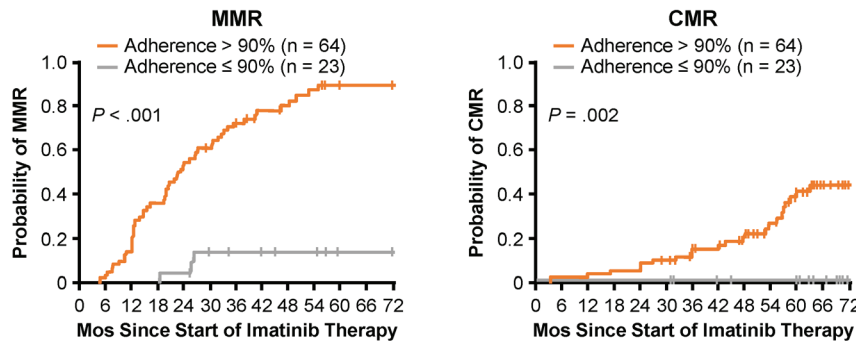
L'enrobage des comprimés n'est toutefois pas le même. C'est ce qui distingue les génériques : l'enrobage et les substances de remplissage qu'ils contiennent. Le médicament est identique, mais l'enrobage influence son absorption par l'organisme et peut causer des effets indésirables. Certains de mes patients qui allaient bien quand ils prenaient le médicament de marque, Gleevec, ont commencé à avoir des douleurs et des crampes musculaires quand ils sont passés à la version générique de l'imatinib. Cette situation n'est pas rare, et on peut y faire face, souvent par la prise de suppléments de calcium. J'ai aussi vu le contraire, c'est-à-dire des patients qui ne tolèrent pas bien Gleevec et qui se portent mieux quand ils passent à l'imatinib générique et ont moins de crampes musculaires. Il faut donc surveiller ces effets indésirables. Ne vous inquiétez pas de l'efficacité du médicament générique.

### Can I miss doses?

## Adherence to Imatinib Is Critical for Achieving Molecular Response

**Missing just 3 DAYS per MONTH (10%) lowered the chance of newly diagnosed patients obtaining deep remissions. PLEASE take your medications;**

**If you are having side-effects tell your team, maybe something can be done.**



Marin D, et al. J Clin Oncol. 2010;28:2381-2388.

24

**Diapositive 24 : Puis-je sauter une dose? La fidélité au traitement par l'imatinib est essentielle pour obtenir une réponse moléculaire.**

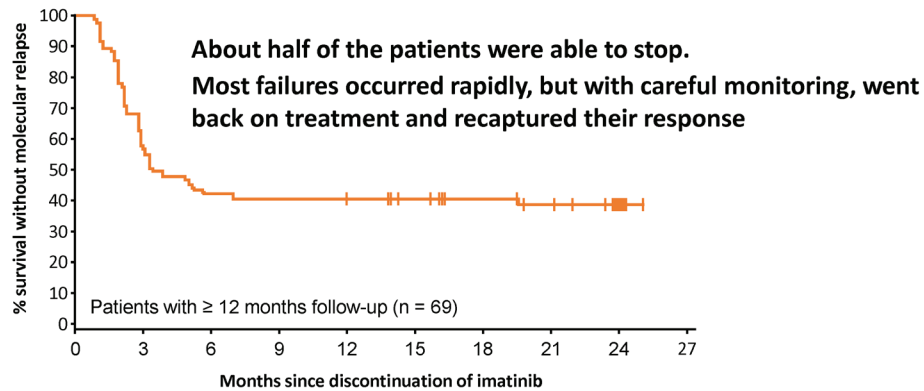
Mes patients me demandent souvent s'ils peuvent sauter des doses quand ils vont bien. Et la réponse est : absolument pas. Cette diapositive porte sur une étude réalisée par des chercheurs en Europe. De petits dispositifs ont été insérés à l'insu des patients dans les bouchons des flacons pour surveiller la prise de comprimés. Les chercheurs ont découvert qu'il suffisait d'oublier de prendre trois comprimés par mois (ce qui n'est pas beaucoup, c'est seulement 10 % des comprimés) pour diminuer considérablement les chances d'obtenir une rémission profonde.

Comme vous pouvez voir d'après les lignes orange des graphiques, les chances d'obtenir une réduction de 3 logs, soit une rémission vraiment profonde, étaient de presque 90 % quand le patient prenait tous ses comprimés pendant les deux premiers mois. Mais s'il oubliait de prendre 10 % des comprimés, comme le montrent les lignes grises, les chances d'obtenir une telle rémission étaient inférieures à 20 %. Donc, vous devez absolument prendre vos comprimés, surtout au début, jusqu'à ce que les valeurs de la PCR soient inférieures à 1 %. Vous devez d'abord entrer en rémission. Vous pourrez ensuite parler à votre médecin à ce sujet.

## I am in remission: Can I stop my TKI?

TKI discontinuation is now a real goal and no longer research

Stop Imatinib Trial (STIM) is now more than 10 years old



Mahon F-X, et al. *Lancet Oncol.* 2010;11:1029-1035.

25

### Diapositive 25 : Je suis en rémission : puis-je arrêter de prendre mon ITK?

De quoi pouvez-vous parler avec votre médecin après avoir obtenu une rémission profonde? Les patients demandent alors s'ils peuvent cesser de prendre leur médicament. Peut-être. Après 15 ans, les données de l'étude « Stop Imatinib (STIM) Trial » menée en France sont maintenant disponibles. De nombreuses autres études de ce type ont été réalisées. Les chercheurs ont recruté des patients qui étaient en rémission profonde depuis quelques années et leur ont demandé d'arrêter de prendre leur médicament pour voir ce qui se produirait. L'important dans ce type d'étude c'est de surveiller les patients très attentivement. Comme vous pouvez voir sur cette diapositive, environ la moitié des patients qui ont cessé de prendre leurs médicaments ont continué à bien aller pendant plus de dix ans, sans traitement. L'arrêt des médicaments, que nous appelons maintenant la rémission sans traitement, est vraiment un nouvel objectif pour les patients atteints de LMC.

## Criteria to Consider TKI discontinuation

- **In a deep remission for a minimum of 2 years**  
(MMR4 or MMR 4.5 : pcr bcr-abl <0.01% IS or <0.003% IS)
- **No history of resistance or advanced phase**
- **Willing to be closely monitored**  
(pcr tests every 1-2 months for the first year)
- **Additional features that lead to success**
  - Long prior treatment >8 years
  - Rapid initial response
  - Certain bcr-abl transcript types
  - Lower initial Sokal score
- **Second attempts have succeeded at approximately 25% rate**



26

### Diapositive 26 : Critères permettant d'envisager l'arrêt des ITK

L'arrêt des ITK est un sujet que nous essayons d'aborder avec les patients. Il y a quelques critères à l'arrêt du traitement. D'abord, le médicament doit être efficace, et ce, depuis longtemps. Ensuite, le patient doit être en rémission profonde, c'est-à-dire une rémission moléculaire majeure de 4 (MMR4), soit une réduction de 4 logs ou de 0,01 % selon les résultats du test PCR, voire moins que cela. Le patient doit être à ce stade de rémission très profonde pendant quelques années avant d'envisager l'arrêt du médicament.

Le patient doit aussi accepter de se prêter à un suivi mensuel pendant les premiers mois qui suivent l'arrêt. Si les valeurs commencent à remonter, il devra recommencer le traitement. Mais si les valeurs restent basses et que tout semble bien aller, la fréquence du suivi pourra être réduite, mais un suivi sera quand même nécessaire.

Il est maintenant possible d'obtenir une rémission sans traitement. Certains patients voudront essayer d'atteindre cet objectif en obtenant une rémission très profonde de la maladie.

## **I am in remission, and don't want to stop What else?**

- **You are not alone**
- **If you are doing fine, great --- but take your medication and get monitored**
- **If you are having side-effects, don't accept it –**
  - **Consider decreasing dose with approval of your doctor, followed by monitoring**
  - **Don't just skip doses**
  - **If that fails, consider changing TKIs – they all have different side-effects**
- **If you are having cost issues, talk to your medical team**

27

### **Diapositive 27 : Je suis en rémission, mais je ne veux pas arrêter le traitement. Quelles sont mes autres options?**

Et si vous n'obtenez pas une rémission assez profonde pour pouvoir arrêter le traitement? Beaucoup de patients me disent : « si ça fonctionne, on n'y touche pas ». Autrement dit, pourquoi jouer avec le feu en arrêtant le traitement? Ce n'est pas grave. Aujourd'hui, la majorité des patients n'arrêtent pas de prendre leurs médicaments. Si tout va bien, c'est parfait. Vous pouvez continuer à prendre vos médicaments, être suivi et avoir une vie agréable.

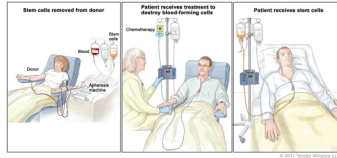
Mais que faire si vous n'allez pas bien? Que faire si le médecin dit que tout va bien, que vous êtes en rémission et que votre valeur de PCR est inférieure à 1 %, mais que vous êtes malheureux parce que vous avez des crampes musculaires, des douleurs, des nausées et des diarrhées, et que c'est inacceptable pour vous? Vous n'êtes pas obligé d'accepter de vivre ainsi. On peut faire beaucoup de choses pour améliorer la situation. Vous pouvez demander à votre médecin si la dose peut être réduite pour atténuer les effets indésirables. Parfois, on peut même changer de médicament pour voir si cela peut vous aider. En tant que médecins, si le traitement fonctionne très bien, c'est-à-dire que la maladie est bien maîtrisée, mais que notre patient ne se sent pas bien, nous n'avons pas fait notre travail.

Et puis, il y a la question du coût. Parlez-en à votre médecin. Votre équipe de soins peut faire quelque chose pour vous aider. Il existe des programmes de soutien pour de nombreux patients. Certains de mes patients pensaient qu'ils n'auraient pas droit à une assistance parce qu'ils avaient un bon régime d'assurance. Les patients sont surpris d'apprendre qu'il existe des programmes de soutien auxquels même les personnes les plus aisées sont admissibles parce qu'elles doivent quand même couvrir la quote-part.



## Other Treatments for CML

- **Allogeneic (donor) hematopoietic stem cell transplants**
  - Today used mostly in advanced phases of disease or very resistant disease



- **Interferon**
  - Used mostly during pregnancy
- **Omacetaxine (Synribo)**
  - Used in resistant disease



28

### Diapositive 28 : Les autres traitements de la LMC

Enfin, je voudrais parler de certains autres traitements de la LMC. Il y a la greffe de moelle osseuse. C'est un traitement agressif qui nécessite une hospitalisation, mais qui peut guérir la maladie. Il est généralement réservé aux patients chez qui les autres médicaments ont échoué ou qui se trouvent dans des circonstances très particulières.

L'interféron, le traitement utilisé avant l'approbation des ITK, est encore utilisé à l'occasion chez les femmes enceintes. Il y a aussi l'omacétaxine (nom de marque : Synribo®), un médicament injectable administré aux patients dont la maladie est plus avancée. Ces options ne sont pas fréquemment utilisées aux États-Unis, mais on y a recours chez les patients qui ne répondent pas aux ITK.

## Newer Medications on the Horizon???

TKI	Features	Current status
ABL-001	Allosteric inhibitor	<ul style="list-style-type: none"><li>• Completed phase 1, single agent and combination</li><li>• Pivotal phase 3 3<sup>rd</sup> line v bosutinib started</li></ul>
Radotinib	2 <sup>nd</sup> generation	<ul style="list-style-type: none"><li>• Approved in South Korea 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> line</li><li>• Pending studies elsewhere</li></ul>
PF-114	Ponatinib analog, not binding VEGFR	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nearing MTD Starting phase 2</li></ul>
K0706	3 <sup>rd</sup> generation	<ul style="list-style-type: none"><li>• Phase 1 started</li></ul>

29

### Diapositive 29 : Des médicaments plus récents à l'horizon?

Il existe évidemment aussi des médicaments plus récents qui sont en cours d'exploration. Le premier d'entre eux, l'ABL-001, s'est révélé très prometteur pour le traitement de la LMC. Nous sommes donc très enthousiastes à propos de ce médicament. Sa commercialisation est toutefois lente, en partie parce que peu de patients en ont besoin en raison de l'efficacité des ITK. Des essais cliniques sont également en cours pour les personnes qui ne répondent pas aux autres traitements. Heureusement, ces personnes ne forment pas la majorité.



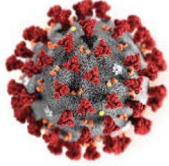
## Remaining Challenges?

- **Most CML patients do well and can expect a normal lifespan**
- **Understand and reduce long term side effects**
- **Increase the pool of patients who obtain deep response to allow more TKI discontinuations**
- **Improve second attempts at TKI discontinuation**
- **Help those with resistant disease**
- **Improve treatment and monitoring in third world countries**
- **Grapple with escalating costs**

30

### Diapositive 30 : Quels défis reste-t-il à relever?

Quels défis nous reste-t-il à relever? Heureusement, la plupart des patients atteints de LMC se portent plutôt bien et peuvent s'attendre à une durée de vie normale. Cependant, nous voulons augmenter le nombre de personnes qui peuvent essayer d'obtenir une rémission sans traitement. Pour cela, nous pouvons opter pour un traitement un peu plus agressif au début. Nous voulons également pouvoir repérer plus facilement les patients qui doivent essayer une deuxième fois d'arrêter les ITK ou ceux qui présentent une résistance aux médicaments. Et puis, nous voulons résoudre certains problèmes liés aux coûts des soins de santé.



## CML and Coronavirus

- At the present time there is no evidence to suggest that CML patients are at higher risk of contracting COVID-19 or having a more severe form of viral infection (American Society of Hematology)
- Some TKI medications prolong QTc (heart rhythm). Hydroxychloroquine and Azithromycin (medications being studied in coronavirus) also prolong QTc --- Use with caution.
- The iCMLf is collecting data on CML-COVID-19, check the website for updated details. The LLS is also providing updates as available.

31

### Diapositive 31 : LMC et coronavirus

Ma dernière diapositive porte sur le coronavirus. On y pense tout le temps, évidemment. Que savons-nous de la LMC et du coronavirus? Pas grand-chose pour l'instant. Nous avons encore beaucoup de choses à apprendre sur le coronavirus. Pour le moment, rien n'indique que les patients atteints de LMC présentent un risque accru de contracter le coronavirus. Et s'ils venaient à le contracter, il semblerait que pour l'instant, heureusement, les patients atteints de LMC se portent aussi bien que la population générale. La LMC n'est pas une maladie associée à un degré élevé d'immunosuppression. Le coronavirus ne semble donc pas frapper plus durement les patients atteints de LMC. Toutefois, je dois vous avertir que certains médicaments contre la LMC provoquent un problème de rythme cardiaque, appelé allongement de l'intervalle QTc, et que certains des médicaments à l'étude pour le traitement du coronavirus, comme l'hydroxychloroquine et le zithromax, des médicaments dont on a beaucoup entendu parler dans les médias, entraînent eux aussi un allongement de l'intervalle QTc. Votre médecin doit donc être au courant de votre maladie et des médicaments que vous prenez.

Des efforts sont actuellement déployés pour en savoir plus sur la LMC et le coronavirus. Je vous recommande de communiquer avec la SLL pour obtenir plus d'information à ce sujet.

**Thank you.  
Questions?**



32

**Diapositive 32 : Merci. Des questions?**

Sur ce, je vais redonner la parole à notre modératrice. J'espère que j'ai atteint mon objectif et que j'ai répondu à la plupart de vos questions, mais je serai heureux de répondre à d'autres questions. Merci!

## Q&A SESSION

Insight Into Chronic Myeloid Leukemia (CML)

- **Ask a question by phone:**
  - Press star (\*) then the number 1 on your keypad.
- **Ask a question by web:**
  - Click “Ask a question”
  - Type your question
  - Click “Submit”

Due to time constraints, we can only take one question per person. Once you've asked your question, the operator will transfer you back into the audience line.

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



LEUKEMIA &  
LYMPHOMA  
SOCIETY®

33

## Diapositive 33 : SÉANCE DE QUESTIONS

### **Madame Figueroa-Rivera :**

Merci beaucoup, D<sup>r</sup> Goldberg.

Notre première question vient du public en ligne. La LMC peut-elle, à un moment donné, pendant ou après l'atteinte de la rémission, se transformer en leucémie myéloïde aiguë (LMA)?

### **D<sup>r</sup> Goldberg :**

La LMC et la LMA sont des maladies distinctes. On ne peut pas vraiment passer de l'une à l'autre. C'est plutôt une question de nom. Comme je l'ai expliqué dans une autre diapositive, si la LMC n'est pas traitée, elle évolue vers ce que l'on appelle la phase de crise blastique. Pendant cette phase, quand on examine la moelle osseuse au microscope, elle a la même apparence que la moelle osseuse d'un patient atteint de LMA. Il y a beaucoup de grosses cellules blastiques difformes qui ne fonctionnent pas ou qui ne combattent pas les infections. Autrement dit, la LMC en phase blastique ressemble à la LMA. C'est vraiment une question d'appellation.

D'une certaine manière, la réponse est oui, la LMC se transforme en LMA, mais sur le plan technique, il est plus juste de dire que la LMC se transforme en crise blastique. Les patients atteints de LMC en phase blastique reçoivent une chimiothérapie intensive à l'hôpital et sont souvent transférés pour recevoir une greffe de moelle osseuse. On essaie donc d'éviter qu'une LMC moins agressive évolue vers la phase blastique de la maladie qui ressemble à la LMA.

### **Madame Figueroa-Rivera :**

Merci, D<sup>r</sup> Goldberg. Nous prenons la prochaine question par téléphone.

### **Téléphoniste :**

Merci, Lizette. Nous avons un appel du Texas. Jessica, la parole est à vous.

**Jessica :**

Bonjour. Mon médecin me fait prendre un ITK du lundi au vendredi seulement. Je ne le prends pas la fin de semaine. Alors, tout d'abord, est-ce que c'est correct? Ensuite, pour l'instant, ma numération plaquettaire est faible. Mon médecin veut attendre avant de me faire prendre mon ITK pendant dix jours. Vous avez toutefois dit qu'il ne faut jamais sauter des doses, alors je veux m'assurer que je fais ce qu'il faut.

**D<sup>r</sup> Goldberg :**

D'accord, merci pour votre question. Donc, sur l'une de mes diapositives, nous avons vu que l'un des effets indésirables des ITK peut être une réduction de la numération globulaire. C'est l'un des effets indésirables les plus courants et l'un des plus inquiétants pour les médecins et pour les patients parce qu'il nécessite un ajustement de traitement. Ce que fait votre médecin est en fait tout à fait approprié. Elle vous donne le médicament, mais elle ajuste ensuite la dose pour s'assurer que votre numération plaquettaire ou les autres paramètres de la numération globulaire restent stables. Il faut parfois diminuer la dose ou demander au patient de sauter une dose, mais cela se fait sous la supervision du médecin.

En plus de surveiller la numération globulaire, votre médecin continuera à surveiller les résultats du test PCR. Ainsi, elle s'assurera que les effets indésirables sont maîtrisés à la dose la plus faible et que le traitement continue d'être efficace en surveillant les valeurs de la PCR. Quand je disais qu'il ne faut pas sauter de doses, je parlais surtout des patients qui essaient de le faire par eux-mêmes. C'est une toute autre histoire si votre médecin surveille votre état et vous dit de sauter une dose parce qu'il veut s'assurer que vous tolérez le médicament. C'est tout à fait approprié. Et c'est ce que fait votre médecin.

**Jessica :**

Merci beaucoup.

**Madame Figueroa-Rivera :**

Merci pour votre question.

Voici notre prochaine question, D<sup>r</sup> Goldberg : de plus en plus de jeunes adultes reçoivent un diagnostic de LMC, comme Roman Reigns, qui a reçu son diagnostic dans la vingtaine. Comment les médecins choisissent-ils le traitement à prescrire en premier chez ces jeunes patients qui devront prendre des ITK toute leur vie?

**D<sup>r</sup> Goldberg :**

C'est une excellente question, et nous devons y répondre. En général, la LMC se manifeste à la fin de la cinquantaine et au début de la soixantaine. C'est une constante depuis de très nombreuses années. La maladie apparaît toutefois aussi chez des personnes plus jeunes. Avec un jeune patient, surtout s'il veut avoir des enfants un jour, il faut parler des objectifs du traitement. Certains patients n'ont aucune réticence à prendre un médicament pour le reste de leur vie. D'autres veulent réfléchir à la possibilité d'arrêter éventuellement le traitement. Ainsi, si mon patient est ouvert à la possibilité d'essayer d'arrêter un jour son traitement, je pourrais opter pour un médicament plus puissant, par exemple un ITK de deuxième génération comme le dasatinib, le nilotinib ou le bosutinib, dans l'espoir d'obtenir une rémission vraiment profonde et lui permettre d'arrêter le traitement plus tard.

C'est particulièrement important pour les jeunes femmes qui veulent peut-être avoir des enfants un jour. Les femmes enceintes ne peuvent pas prendre d'ITK. Donc, si une patiente me dit qu'elle aimerait éventuellement être enceinte, je dois m'assurer que sa valeur de PCR est aussi basse que possible avant sa grossesse. Pour cette raison, j'opterai peut-être pour un ITK plus puissant. Les agents de deuxième génération sont souvent privilégiés chez les jeunes patients parce qu'ils peuvent entraîner une rémission très profonde et leur donner la chance d'obtenir une rémission sans traitement. Ils peuvent également permettre d'arrêter le traitement en toute sécurité si la personne doit le faire pendant un certain temps, pendant une grossesse par exemple.

### **Madame Figueroa-Rivera :**

Merci, D<sup>r</sup> Goldberg. Nous avons eu beaucoup de questions sur la grossesse et la LMC, et je tiens à remercier Courtney pour son commentaire. Elle dit : j'ai récemment donné naissance à mon fils après avoir suivi un protocole d'interruption de traitement et avoir eu une grossesse normale, sans médicaments. J'aimerais que les autres sachent que cela pourrait être une option pour elles. Alors merci, Courtney, et félicitations!

Nous prendrons la question suivante de notre public au téléphone.

### **Téléphoniste :**

Merci, Lizette. Nous avons Anne de New York. Anne, la parole est à vous.

### **Anne :**

Bonjour D<sup>r</sup> Goldberg. Votre présentation était vraiment excellente. Je l'ai beaucoup appréciée. J'ai une question pour vous au sujet de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA), plus précisément sur le sous-type *Ph-like* (LLA ressemblant à la LLA exprimant le chromosome Philadelphie, mais qui n'exprime pas ce chromosome). Récemment, il y a eu beaucoup de publications sur l'efficacité des ITK chez les patients qui ne sont pas atteints de LMC, mais d'une LLA dont le phénotype est semblable à celui des patients qui ont le chromosome Philadelphie. Savez-vous dans quelle mesure les médicaments sont efficaces pour aider le traitement de ces patients?

### **D<sup>r</sup> Goldberg :**

Merci pour votre question. La leucémie lymphoïde aiguë, qui est également connue sous le nom de leucémie lymphoblastique aiguë, ou LLA dans les deux cas, est une leucémie aiguë et agressive. Comme nous en avons discuté au début du programme, la leucémie est un cancer des globules blancs. Cette leucémie est de type lymphocytaire, c'est-à-dire que ce ne sont pas les cellules myéloïdes qui deviennent cancéreuses, mais les lymphocytes. On parle de leucémie « aiguë » parce qu'il y a présence de blastes, ce qui signifie que la maladie est très agressive. L'état des patients atteints de cette maladie se détériore considérablement et très soudainement parce que ces cellules se multiplient très rapidement et détruisent relativement vite la moelle osseuse. En quelques semaines, une personne atteinte de LLA qui était en bonne santé devient très malade.

Il faut instaurer un traitement assez agressif chez ces patients. On opte souvent pour une association d'agents chimiothérapeutiques conventionnels, comme ceux qui exigent une hospitalisation et une surveillance très attentive. Aujourd'hui, si on examine l'intérieur des cellules des patients atteints de LLA, on constate que le chromosome 22 est brisé chez un certain nombre d'entre eux. Chez les adultes atteints de LLA de plus de 50 ans, la présence du chromosome Philadelphie est en fait assez fréquente. C'est ce qu'on appelle souvent en anglais une *Ph+ ALL* ou LLA *Ph+* (ce qui signifie qu'elle exprime le chromosome Philadelphie). Pour une raison quelconque, les enfants atteints de LLA n'ont généralement pas le chromosome Philadelphie bien qu'ils puissent présenter cette mutation.

Si la forme du chromosome Philadelphie est légèrement différente chez les patients atteints de LLA, les ITK peuvent être efficaces dans le traitement de la LLA *Ph+* lorsqu'ils sont associés à une chimiothérapie. Ils ne sont donc pas administrés seuls, mais en association avec des agents chimiothérapeutiques. La plupart des patients recevant l'association d'ITK et de chimiothérapie peuvent entrer en rémission, et beaucoup d'entre eux seront alors orientés vers une greffe de moelle osseuse.

Il existe également un sous-type de LLA qui est classé comme *Ph-like*. Les patients n'ont pas le chromosome Philadelphie, mais ils ont des anomalies semblables dans d'autres gènes. L'efficacité des ITK chez ces patients est loin d'avoir été démontrée. De nombreux médecins ne les utiliseront donc pas s'ils ne détectent pas le chromosome Philadelphie ou la protéine de fusion BCR-ABL. Comme ces éléments ne sont pas présents chez les patients atteints de LLA *Ph-like*, ces patients seront orientés vers une association d'agents chimiothérapeutiques intensive.



### **Madame Figueroa-Rivera :**

Merci, D<sup>r</sup> Goldberg. Et voici la question suivante : pouvez-vous nous parler du traitement de la LMC à dose réduite? De nombreux patients semblent prendre 200 mg d'imatinib, parfois 300, mais il ne semble pas y avoir de données cliniques probantes ni d'études validées par des pairs pour étayer cette posologie.

### **D<sup>r</sup> Goldberg :**

Bien sûr! Donc, quand un patient vient de recevoir son diagnostic, je veux m'assurer qu'il entre en rémission. Je veux que le chromosome Philadelphie ne soit plus détectable par les tests chromosomiques ou que la valeur PCR soit inférieure à 1 %. Dès le début, j'essaie de donner la dose d'ITK la plus élevée que les patients peuvent tolérer parce que je veux qu'ils entrent en rémission. Les doses totales de l'imatinib, du dasatinib, du nilotinib et du bosutinib sont de 400 mg, 100 mg, 300 mg et de 250 ou 500 mg, respectivement.

Lorsque le patient est en rémission et qu'il va mieux, il faut déterminer si la dose totale commence à causer des effets indésirables. Il y a une tendance en ce moment dans le domaine du traitement de la LMC à réduire la dose, surtout dans le cas des ITK de deuxième génération, parce qu'on croit que les médicaments sont plus puissants qu'ils ne devraient l'être. De nombreux articles en faveur d'une réduction de la dose des agents de deuxième génération chez les patients en rémission ont été publiés. Un consensus à cet effet serait même en train de se former pour les patients plus âgés.

La dose habituelle de l'imatinib (Gleevec) est de 400 mg. D'après les analyses cellulaires en éprouvette, une dose de 300 mg serait efficace. On sait également que les patients s'en sortent bien à la dose de 300 mg. En ce qui a trait aux doses inférieures à 300 mg, selon les résultats des analyses en éprouvette, elles ne seraient pas suffisantes pour empêcher la croissance du chromosome Philadelphie. C'est pourquoi, en général, on essaie de ne pas prescrire l'imatinib à des doses de 200 mg ou moins. Cependant, j'ai quelques patients qui ont obtenu de bons résultats, dont les valeurs ont baissé d'après les résultats des tests PCR. Au bout du compte, l'essentiel selon moi c'est d'assurer un suivi. Si vous voulez changer le traitement, assurez-vous de faire un suivi. Vous pouvez essayer autre chose et effectuer un test PCR après trois mois. Si ça fonctionne, vous le saurez. Et si ça ne fonctionne pas, vous saurez que ce n'était pas la bonne chose à faire.

On peut aussi essayer d'autres approches et assurer le suivi. Je ne discuterai pas avec un patient qui prend 200 mg de Gleevec sans arrêt et dont les tests PCR sont continuellement négatifs ou un patient dont la valeur PCR est de 0,11 ou quelque chose comme ça. Si c'est le cas, les résultats des tests prouvent que c'est suffisant pour eux.

### **Madame Figueroa-Rivera :**

Merci! Et voici la dernière question pour aujourd'hui : je suis en rémission sans traitement depuis trois ans. Pendant cette période, les résultats de mes tests ont été stables. Une chose me préoccupe, cependant. Il y a une différence significative entre les résultats du test PCR effectué sur mon échantillon de sang et celui effectué sur l'échantillon de moelle osseuse prélevé par aspiration. Quel résultat est le bon? S'agit-il seulement d'information? Un résultat est-il plus important que l'autre?

### **D<sup>r</sup> Goldberg :**

L'analyse de la moelle osseuse examine généralement le rapport entre la moelle osseuse et le sang. Lorsqu'il s'agit d'examiner les résultats des tests PCR, le rapport est assez étroit. Si on examine la présence du chromosome Philadelphie détectée par le test FISH ou par cytogénétique, le rapport entre les résultats de l'analyse de la moelle osseuse et ceux de l'analyse sanguine n'est pas très bon. Nous utilisons donc généralement le test PCR parce que le rapport entre les deux est très bon. Si la valeur d'un patient qui prend un médicament est inférieure à 1 %, nous sommes assez contents : il est en rémission. Si ses valeurs sont inférieures à 0,1 %, il est en rémission profonde.

Maintenant, pour obtenir une rémission sans traitement, pour arrêter complètement le traitement, on recommande actuellement que les valeurs soient toujours inférieures à 0,1 %. Ainsi, si vos valeurs augmentent au-delà de 0,1 % d'après les résultats de la PCR, il se peut que la rémission ne soit plus assez profonde et que l'arrêt du traitement ne soit plus approprié. C'est donc le seuil à partir duquel vous devriez reprendre le traitement. Mais en général, les résultats obtenus à partir d'un échantillon de moelle osseuse devraient être assez semblables à ceux d'un échantillon de sang.

## Pleins feux sur la leucémie myéloïde chronique (LMC)

Le 24 septembre 2020

Conférencier : Stuart Goldberg, MD



L'autre raison pour laquelle ils ne correspondent pas, s'il s'agit du test PCR, est le volume. Il faut beaucoup de sang ou beaucoup de moelle pour obtenir des résultats précis. J'ai déjà vu des médecins fournir une petite goutte de moelle osseuse et penser qu'ils allaient obtenir un résultat PCR précis. Il se peut que le test ne soit pas précis dans ce cas. Une grande quantité de moelle osseuse ou de sang est nécessaire. Si l'échantillon de moelle osseuse est petit, le résultat risque de ne pas être aussi fiable.

**LLS EDUCATION & SUPPORT RESOURCES**

**HOW TO CONTACT US:**

To contact an **Information Specialist** about disease, treatment and support information, resources and clinical trials:

- Call: (800) 955-4572**  
Monday to Friday, 9 a.m. to 9 p.m. ET
- Chat live online: [www.LLS.org/InformationSpecialists](http://www.LLS.org/InformationSpecialists)**  
Monday to Friday, 10 a.m. to 7 p.m. ET
- Email: [infocenter@LLS.org](mailto:infocenter@LLS.org)**  
All email messages are answered within one business day.

**CLINICAL TRIAL SUPPORT CENTER**  
Work one-on-one with an LLS Clinical Trial Nurse Navigator who will help you find clinical trials and personally assist you throughout the entire clinical-trial process.  
[www.LLS.org/Navigation](http://www.LLS.org/Navigation)



**NUTRITION CONSULTATIONS**  
Our registered dietitian has expertise in oncology nutrition and provides free one-on-one consultations by phone or email.  
[www.LLS.org/consult](http://www.LLS.org/consult)

**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**




## Diapositive 34 : RESSOURCES DE DOCUMENTATION ET DE SOUTIEN DE LA SLL

### **Madame Figueroa-Rivera :**


Merci pour toutes vos questions. Et merci beaucoup, D<sup>r</sup> Goldberg, pour votre dévouement constant à l'égard des patients. À vous tous qui avez participé au programme aujourd'hui, nous espérons que les renseignements présentés vous aideront, vous et vos familles, à franchir les prochaines étapes.

Pour obtenir de plus amples renseignements, vous pouvez communiquer avec un spécialiste de l'information de la SLL par téléphone au 1 800 955-4572 (aux États-Unis), entre 9 h et 21 h, heure de l'Est, ou par courriel à [infocenter@LLS.org](mailto:infocenter@LLS.org). Les spécialistes de l'information sont à votre disposition pour répondre à vos questions sur le traitement, notamment sur les essais cliniques, ou à toute autre question sur les services de soutien et l'aide financière au traitement. Des services d'interprétation sont offerts sur demande.


## LLS EDUCATION & SUPPORT RESOURCES



**Online Chats**  
Online Chats are free, live sessions, **moderated by oncology social workers**. To register for one of the chats below, or for more information, please visit [www.LLS.org/chat](http://www.LLS.org/chat).




**Education Videos**  
View our free education videos on disease, treatment, and survivorship. To view all patient videos, please visit [www.LLS.org/EducationVideos](http://www.LLS.org/EducationVideos).



**Patient Podcast**  
*The Bloodline with LLS* is here to remind you that after a diagnosis comes hope. To listen to an episode, please visit [www.thebloodline.org](http://www.thebloodline.org).

**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**

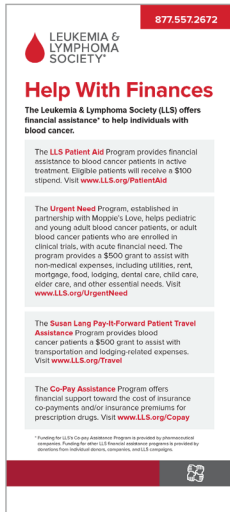


LEUKEMIA &  
LYMPHOMA  
SOCIETY® 35

## Diapositive 35 : RESSOURCES DE DOCUMENTATION ET DE SOUTIEN DE LA SLL

Nous avons également un centre de soutien aux participants d'essais cliniques (*Clinical Trial Support Center* ou CTSC). Des infirmières pivots, spécialisées en cancer du sang, peuvent vous aider à déterminer si la participation à un essai clinique est une option qui vous convient. Visitez [www.LLS.org/Navigation](http://www.LLS.org/Navigation) (en anglais seulement) pour de plus amples renseignements.

## LLS EDUCATION & SUPPORT RESOURCES



877.557.2672

LEUKEMIA &  
LYMPHOMA  
SOCIETY®

### Help With Finances

The Leukemia & Lymphoma Society (LLS) offers financial assistance\* to help individuals with blood cancer.

The **LLS Patient Aid** Program provides financial assistance to blood cancer patients in active treatment. Eligible patients will receive a \$100 stipend. Visit [www.LLS.org/PatientAid](http://www.LLS.org/PatientAid)

The **Urgent Need** Program, established in partnership with Moppy's Love, helps pediatric and young adult blood cancer patients, or adult blood cancer patients who are enrolled in clinical trials, with acute financial need. The program provides a \$500 grant to assist with non-medical expenses, including utilities, rent, mortgage, food, lodging, dental care, child care, elder care, and other essential needs. Visit [www.LLS.org/UrgentNeed](http://www.LLS.org/UrgentNeed)

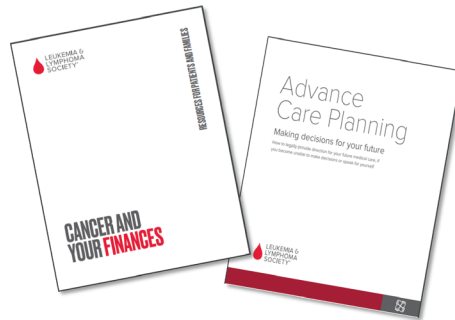
The **Susan Leng Pay-It-Forward Patient Travel Assistance** Program provides blood cancer patients a \$500 grant to assist with transportation and lodging-related expenses. Visit [www.LLS.org/Travel](http://www.LLS.org/Travel)

The **Co-Pay Assistance** Program offers financial support toward the cost of insurance co-payments and/or insurance premiums for prescription drugs. Visit [www.LLS.org/CoPay](http://www.LLS.org/CoPay)

\*Funding for LLS Co-pay Assistance Program is provided by pharmaceutical companies. Funding for other LLS financial assistance programs is provided by foundations, individuals, companies, and LLS members.

The Leukemia & Lymphoma Society (LLS) offers the following financial assistance programs to help individuals with blood cancer:

[www.LLS.org/Finances](http://www.LLS.org/Finances)



To order free materials: [www.LLS.org/booklets](http://www.LLS.org/booklets)

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



LEUKEMIA &  
LYMPHOMA  
SOCIETY®

36

## Diapositive 36 : RESSOURCES DE DOCUMENTATION ET DE SOUTIEN DE LA SLL

En guise de rappel, vous pouvez télécharger et imprimer les diapositives et écouter un enregistrement du programme à partir de notre site Web à l'adresse [www.LLS.org/Programs](http://www.LLS.org/Programs) (en anglais seulement).

Nous désirons remercier Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Novartis et Takeda Oncologie pour le soutien qu'ils apportent à ce programme.



**Diapositive 37 : MERCI**

D<sup>r</sup> Goldberg, un grand merci pour nous avoir consacré du temps aujourd'hui. Au nom de la Société de leucémie et lymphome (LLS), nous vous remercions tous d'avoir participé à ce programme. Au revoir et bonne chance!

**FIN**