

Diapo 1 : Stratégies de traitement de la leucémie myéloïde aiguë

Modérateur :

Bonjour et bienvenue au programme d'information par téléphone et en ligne sur les **Stratégies de traitement de la leucémie myéloïde aiguë.**

Diapo 2 : Mot de bienvenue et présentations

Au nom de la Société de leucémie et lymphome, je vous souhaite à tous la bienvenue. Un grand merci au D^r Eytan Stein qui nous consacre son temps et partage son expertise avec nous.

Je tiens également à remercier Stemline Therapeutics Inc. pour le soutien apporté à ce programme.

Diapo 3 : Communication pour le D^r Stein

J'ai maintenant le plaisir de vous présenter le D^r Eytan Stein. Au nom de la Société de leucémie et lymphome, je vous remercie de nous consacrer de votre temps et de partager votre expertise avec nous aujourd'hui. D^r Stein, j'ai maintenant le privilège de vous céder la parole.

Diapo 4 : Leucémie myéloïde aiguë (LMA)

D^r Eytan Stein :

Merci beaucoup. Je suis vraiment très heureux de participer à ce webinaire. J'aime vraiment parler aux patients et à leurs soignants pour leur expliquer clairement ce qu'est la leucémie myéloïde aiguë, quelles sont nos stratégies actuelles de traitement et ce que nous pouvons faire pour améliorer les traitements.

Diapo 5 : Leucémie – États-Unis

En général, leucémie signifie cancer des globules blancs. Elle se présente sous plusieurs formes différentes. Elle peut être aiguë ou chronique.

Les leucémies aiguës se présentent aussi sous deux formes différentes. Il y a la leucémie myéloïde aiguë, qui représente près de 19 000 cas par an aux États-Unis. Et il y a la leucémie lymphoïde aiguë, qui constitue environ 6 000 cas par an aux États-Unis. Et parmi ceux-là, près de 4 000 cas concernent des enfants.

Dans les leucémies chroniques, il y a également des leucémies lymphoïdes, qui comptent pour environ 15 000 cas, et des leucémies myéloïdes, qui représentent environ 6 000 cas par an aux États-Unis. Évidemment, nous parlerons aujourd'hui de la leucémie myéloïde aiguë.

Il existe aussi d'autres formes plus rares de leucémies dont je ne parlerai pas aujourd'hui parce qu'il faudrait leur consacrer tout un programme. L'une d'entre elles s'appelle néoplasme à cellules dendritiques plasmacytoïdes blastiques ou NCDPB. Il y a aussi la leucémie promyélocytaire aiguë, un sous-type de leucémie myéloïde aiguë qui possède ses propres options de traitement. Nous n'allons pas beaucoup en parler aujourd'hui.

Diapo 6 : Hématopoïèse : maturation et tableau différentiel

Pour comprendre ce qu'est la leucémie myéloïde aiguë, il faut d'abord comprendre ce qu'est le système sanguin normal et comment il fonctionne. Dans ce tableau, on voit une hématopoïèse normale, c'est-à-dire le développement normal du système sanguin.

Dans toutes les moelles osseuses, nous avons ces bébés cellules souches appelées cellules souches myéloïdes. Quand elles agissent normalement, elles suivent ces flèches et arrivent à maturité pour devenir des neutrophiles, plaquettes et érythrocytes (ou globules rouges).

Ce qui se passe dans la leucémie myéloïde aiguë est relativement simple sur le plan pathologique. À savoir que la cellule souche myéloïde mûrit et devient un myéloblaste; c'est la première étape. Mais après ça, elle reste coincée à l'étape de développement du myéloblaste. Donc, le myéloblaste ne peut pas arriver à maturité en suivant ces flèches et devenir un neutrophile normal et sain, c'est-à-dire une cellule combattant les infections.

Ce n'est pas tout : les myéloblastes s'accumulent et bousculent les cellules normales comme les plaquettes et les globules rouges. Et c'est pourquoi la numération globulaire des patients devient anormalement basse et ils ont besoin de transfusions de sang et de plaquettes.

Diapo 7 : Faits essentiels

La majorité des patients atteints d'une leucémie myéloïde aiguë ont plus de 60 ans au moment du diagnostic. C'est parce que l'incidence de cette maladie augmente radicalement avec l'âge. Sur le graphique de droite de cette diapo, on voit qu'entre 55 et 64 ans l'incidence de la maladie aux États-Unis passe d'environ 3 à 20 à 25 sur 100 000. C'est donc généralement une maladie des personnes âgées aux États-Unis et dans le monde entier.

Diapo 8 : Survie globale avec la LMA

Quand on parle de survie globale dans le contexte de la leucémie myéloïde aiguë, on constate avec satisfaction que ces 40 dernières années la survie globale a considérablement augmenté chez les adultes plus jeunes.

Si on regarde la courbe de survie dans le graphique du haut, chaque couleur différente représente 5 années de traitement de la leucémie myéloïde aiguë. Toujours dans le graphique du haut, on voit qu'entre 1970 et 1979, donc 9 ans, la survie globale à 10 ans des patients atteints de LMA n'était que d'environ 5 %.

La courbe violette en haut montre toutefois qu'entre 2005 et 2009, la survie globale a augmenté de près de 50 %, faisant passer la survie globale à 53 % en 5 ans. Je pense que dans les cinq à six dernières années la survie globale a encore augmenté.

Si vous regardez la courbe du bas, vous constatez que chez les adultes de plus de 60 ans atteints de leucémie myéloïde aiguë, la survie a également augmenté entre 1970 et 2009, passant de moins de 5 % à environ 23 %. Mais il nous reste encore beaucoup à

faire pour que les résultats chez les personnes âgées égalent ceux des patients de moins de 60 ans.

Diapo 9 : Biopsie de la moelle osseuse

La première intervention que toutes les personnes ayant reçu un diagnostic de leucémie myéloïde aiguë subiront sera une biopsie de la moelle osseuse pour confirmer le diagnostic. C'est parce qu'il faut vraiment examiner minutieusement le patient pour voir d'où vient le problème.

Pour faire cette biopsie de la moelle osseuse, on insère une aiguille à un endroit produisant beaucoup de moelle osseuse. Dans ce cas, c'est l'os iliaque. La moelle osseuse est aspirée. Elle est examinée au microscope. C'est à ça qu'elle ressemble au microscope.

Toutes ces cellules sur la droite de l'image sont des blastes. Ce sont toutes les mauvaises cellules. Cette image est celle d'un patient atteint d'une leucémie myéloïde aiguë.

Après avoir vu tous ces blastes qui se trouvent dans la moelle osseuse, le médecin regardera s'ils comportent des changements indiquant ou non un risque de récurrence plus rapide.

Diapo 10 : Chromosomes

Et pour cela nous examinons les chromosomes des patients. Vous savez probablement que nous avons tous 46 chromosomes, deux paires de 23. Ils sont numérotés de 1 à 22. Les femmes ont deux chromosomes X. Les hommes ont un chromosome X et un chromosome Y.

Ce que vous voyez sur cette diapo est le complément chromosomique normal d'un patient sans leucémie. Mais ce qui se passe chez de nombreux patients, surtout les plus âgés, c'est que les chromosomes s'embrouillent. La meilleure façon d'expliquer cette situation est d'imaginer qu'on remplace par exemple un morceau du chromosome 1 par un morceau du chromosome 20, ou un morceau du chromosome 8 par un morceau du chromosome 9, et encore par un morceau du chromosome 16. Cela peut nous indiquer si un patient a un pronostic favorable ou non. Et ça nous aide aussi à nous guider dans les traitements.

Diapo 11 : Où avons-nous fait de véritables progrès?

Au cours des dix dernières années, nous avons examiné d'encore plus près la constitution génétique de la leucémie. C'est là où nous avons fait de nets progrès.

Donc, comme je vous l'ai montré dans la dernière diapo, on peut examiner encore plus en détail ces chromosomes et les gènes qui les habitent. Les chromosomes sont faits d'ADN. Nous sommes capables d'examiner les gènes qui se trouvent sur ces chromosomes. Nous pouvons alors voir s'il y a des mutations particulières comme celles énumérées ici; cela nous aide à évaluer la réaction du patient au traitement habituel de la

leucémie myéloïde aiguë. De plus, si le patient ne va pas très bien, cela nous aide à nous diriger vers des essais cliniques qui pourraient cibler ces anomalies génétiques.

Et les choses se compliquent encore parce que la plupart de gens ont plus d'une anomalie génétique. Comme l'illustre le cercle à droite sur la diapo, une représentation graphique créée avec l'outil Circos, on peut voir que les rubans qui relient les diverses anomalies génétiques montrent des mutations concomitantes. C'est-à-dire que la plupart des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë ont plus d'une mutation. La question qui se pose alors est de savoir quelle mutation précise il faut cibler dans un essai clinique, le cas échéant, ou s'il faut les cibler toutes à la fois.

Diapo 12 : Progrès dans le traitement de la LMA

Je pense qu'il y a eu quatre grands progrès dans le traitement de la leucémie myéloïde aiguë jusqu'à environ 2015. Le premier date de la fin des années 70 avec les premières allogreffes ou greffes de cellules souches. Le deuxième, c'est quand nous nous sommes rendu compte que traiter avec une chimio forte appelée 7 plus 3, dont je parlerai un peu plus tard, améliorerait les résultats des patients. Le troisième, c'est quand nous avons vu que donner aux patients une chimiothérapie de consolidation après une rémission incomplète pouvait également améliorer les résultats et guérir les patients complètement. Enfin, nous avons peaufiné nos régimes de chimiothérapie, en augmentant la dose d'un médicament utilisé pour la chimiothérapie d'induction, appelé daunorubicine. Il semble en effet que les patients de moins de 60 ans ont de meilleurs résultats lorsqu'on leur donne des doses de daunorubicine plus élevées.

Diapo 13 : Paradigmes actuels du traitement de la LMA nouvellement diagnostiquée

Lorsque je reçois dans mon cabinet un patient avec un nouveau diagnostic de leucémie myéloïde aiguë, la première des choses que je regarde, c'est son âge. La deuxième : quels autres problèmes médicaux a-t-il? Et cela a généralement un rapport avec l'âge du patient. La plupart des patients de plus de 65 ou 70 ans ont un autre problème médical, comme une tension artérielle trop élevée ou un taux de cholestérol élevé. Ou peut-être qu'ils ont déjà eu une crise cardiaque. Au contraire, les patients de moins de 60, 50 et certainement 40 ans n'ont pas de gros problèmes médicaux et n'ont peut-être même jamais été hospitalisés.

Donc en examinant le patient, j'essaie d'évaluer quels sont ses autres problèmes médicaux mise à part la leucémie qui vient d'être diagnostiquée et son âge. En général, on voit le traitement du patient comme suit : pour les patients qui n'ont pas de comorbidités et qui ont entre 18 et 70 ou 75 ans, nous pensons à donner une chimiothérapie d'induction intensive avec le régime de traitement appelé 7 plus 3.

Pour les patients de plus de 73 à 75 ans, ou qui ont des comorbidités, nous pensons utiliser une stratégie de faible intensité avec des médicaments de la classe appelée agents hypométhylants. Deux de ces agents sont approuvés, du moins en Europe, il s'agit de la décitabine et de l'azacitidine.

Ensuite, certains patients sont soit très vieux, soit très infirmes. Et ces patients ne tolèrent malheureusement aucun traitement de la leucémie. Nous cherchons à les aider

en leur faisant des transfusions de sang et de plaquettes et en leur donnant des antibiotiques prophylactiques pour essayer d'éviter les infections.

Diapo 14 : Quand 7 + 3 ne font-ils pas 10?

Je pense que la chimiothérapie d'induction est le seul cas où 7 plus 3 ne font pas 10. Qu'est-ce que c'est au juste?

Diapo 15 : Cytarabine et daunorubicine

Le régime de traitement 7 plus 3 est administré aux candidats à une chimiothérapie d'induction intensive qui reçoivent pendant 7 jours en continu un médicament appelé cytarabine. Et, en même temps, pendant 3 jours on leur administre un médicament appelé daunorubicine.

C'est donc en réalité sept jours de chimiothérapie, dont trois se chevauchent avec l'administration de cytarabine.

Diapo 16 : Calendrier

Aux États-Unis, les patients qui reçoivent une chimiothérapie d'induction intensive sont généralement hospitalisés pendant environ un mois. Regardez ce calendrier. Vous verrez qu'un patient pourrait être hospitalisé s'il a récemment reçu un diagnostic de leucémie myéloïde aiguë.

S'il doit recevoir une chimiothérapie d'induction le 2 janvier, dans ce cas il s'agissait de 2011, le traitement durera sept jours. En général, les deux semaines suivantes, celles du 9 et du 16, ses numérations globulaires sont très très basses et il doit recevoir des transfusions de sang et de plaquettes.

Puis, vers la semaine du 23, soit la quatrième semaine, nous espérons que les cellules de leucémie ont été détruites et que seules les bonnes cellules saines qui mûrissent correctement se développent.

Diapo 17 : Jardin

Pour mes patients, je compare toujours notre moelle osseuse à un jardin. Nous avons tous plein de fleurs dans notre jardin, c'est notre moelle osseuse.

Diapo 18 : Terrain stérile

Chez une personne atteinte de leucémie, le jardin est envahi par les mauvaises herbes. Nous administrons une chimiothérapie d'induction. Non seulement elle tue les fleurs, mais elle tue les mauvaises herbes aussi.

Diapo 19 : Fleurs

Nous espérons que lorsque le jardin repoussera, seules les fleurs reviendront.

Diapo 20 : Après la rémission complète...

Toutefois, une des choses que nous avons apprises c'est qu'une fois que la chimiothérapie d'induction a été administrée et que les patients sont en rémission, en général, si on ne fait rien, le risque de récurrence est relativement élevé.

Donc la première difficulté est d'arriver à la rémission du patient. Et la seconde est de s'assurer qu'il y reste. Maintenant, il faut réfléchir à ce que nous devons faire une fois que le patient est en rémission.

Nous examinons les éléments dont nous avons déjà parlé, à savoir les chromosomes et des mutations génétiques précises, pour évaluer le risque de récurrence de la leucémie myéloïde aiguë.

Pour les patients à faible risque de leucémie myéloïde aiguë, soit ceux qui ont ces anomalies chromosomiques, nous pensons poursuivre la chimiothérapie après leur rémission. C'est ce que nous appelons chimiothérapie de consolidation.

Chez les patients à risque élevé de leucémie, au lieu de la chimiothérapie de consolidation, nous pensons que le meilleur moyen d'aider les patients à rester en rémission sera probablement d'effectuer une greffe de cellules souches, une allogreffe.

Toutefois, un groupe important de patients, au milieu du tableau, est à risque intermédiaire de leucémie myéloïde aiguë. Pour ces patients, la voie à suivre n'est pas claire. Selon le profil génétique du patient et les risques liés à la greffe de moelle osseuse, on prend la décision de recommander une greffe de moelle osseuse ou de ne pas la recommander.

Diapo 21 : Approche du traitement de la LMA

J'arrive rapidement à la manière dont j'aborde le traitement de la leucémie myéloïde aiguë. C'est d'ailleurs relativement simple avec les traitements habituels dont nous disposons aujourd'hui. Je vois un patient avec une leucémie myéloïde aiguë. Nous déterminons ensemble si une chimiothérapie d'induction aura un effet positif.

Si ce n'est pas le cas, nous voyons si un agent hypométhylant comme la décitabine ou l'azacitidine pourrait être mieux adapté, c'est ce que j'appelle une approche à faible dose. Il se peut que le patient ne veuille pas de l'approche à faible dose ou d'une chimiothérapie d'induction; ou encore il est peut-être très âgé ou invalide et il ne reçoit que des transfusions de sang et de plaquettes.

Chez les patients qui ont déjà reçu une chimiothérapie d'induction, l'étape suivante consiste à décider si on doit faire une greffe de moelle osseuse ou si on doit continuer à administrer de nouveaux cycles de chimiothérapie, dite chimiothérapie de consolidation.

Diapo 22 : Nouvelles directions pour le traitement de la LMA

À présent, je voudrais parler des nouvelles directions emballantes pour le traitement de la leucémie myéloïde aiguë. Il s'agit des derniers essais cliniques qui soit ont été présentés, soit sont en cours. J'espère vivement que certains des traitements dont je vous parle trouveront leur place dans notre arsenal contre la leucémie myéloïde aiguë au cours des cinq prochaines années et qu'ils amélioreront la survie à cette maladie.

Diapo 23 : Inhibiteurs de FLT3 dans le traitement de la leucémie myéloïde aiguë

Je veux tout d'abord parler de la FLT3, ou tyrosine kinase 3 de type Fms. On trouve des mutations de la FLT3 de la chez environ 30 % des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë. Chez les patients qui ont une mutation de la FTL3, on trouve des blastes anormaux dans la moelle osseuse, et les blastes qui ne peuvent pas arriver à maturation commencent à proliférer. On obtient ainsi une surabondance de blastes, peut-être même plus que dans un cas ordinaire de leucémie myéloïde aiguë.

Pour cette raison, et parce que nous savons que la FLT3 a une mutation anormale dans 30 % des cas et qu'elle indique en général un pronostic défavorable, nous essayons de cibler les FLT3 depuis de nombreuses années.

Diapo 24 : Étude randomisée à double insu de phase III sur la chimiothérapie +/- la midostaurine (PKC412) chez des adultes de 18 à 60 ans atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) avec une mutation de la FLT3 nouvellement diagnostiquée

Cette année, à la réunion annuelle de l'American Society of Hematology (ASH[®]), on a présenté un essai de phase III qui randomise les patients soit à une chimiothérapie d'induction avec un bloqueur de FLT3, un inhibiteur de la FLT3 appelé midostaurine, soit à une chimiothérapie d'induction avec placebo. La méthodologie de l'essai est la suivante. Cet essai a été mené par l'un des grands groupes coopératifs aux États-Unis appelé Alliance pour les essais cliniques en oncologie et il a été dirigé par les D^{rs} Richard Stone et Hartmut Döhner.

Diapo 25 : Schéma

La méthodologie de l'essai est la suivante. Pour les patients ayant reçu un diagnostic de leucémie myéloïde aiguë, le médecin a cherché à savoir s'ils ont une mutation FLT3. Les patients ayant une mutation FLT3 avaient été randomisés pour recevoir soit une chimiothérapie d'induction avec l'inhibiteur de la FLT3, soit une chimiothérapie d'induction avec un placebo.

Si les patients étaient en rémission, ils avaient pu continuer à recevoir l'inhibiteur de la FLT3 avec la chimiothérapie de consolidation et pendant la phase d'entretien de l'étude.

Diapo 26 : Survie globale (critère d'évaluation principal) : réduction de 23 % du risque de décès dans le groupe traité par la midostaurine

Les résultats présentés le mois dernier étaient remarquables, car pour la première fois dans la leucémie myéloïde aiguë un agent ciblé, la midostaurine, un inhibiteur de la FLT3 correspondant à la ligne bleue sur cette diapo, a amélioré la survie globale des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë porteurs d'une mutation FLT3.

Vous voyez que l'amélioration de la survie globale est plutôt modeste, environ 7 % à cinq ans. Mais elle est réelle.

Je pense que la midostaurine sera bientôt présentée à la Food and Drug Administration des États-Unis. Et si la Food and Drug Administration l'approuve, je pense que l'association chimiothérapie d'induction et midostaurine deviendra la norme pour les

patients atteints de leucémie myéloïde aiguë avec une mutation FLT3 nouvellement diagnostiquée.

Diapo 27 : L'IDH dans la LMA

Les autres médicaments dont je veux maintenant parler sont des inhibiteurs de la mutation d'un gène appelé IDH ou isocitrate déshydrogénase. Je dirais qu'environ 15 % des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë sont porteurs de cette mutation. Dans ce cas, le gène muté produit trop d'une substance appelée 2-HG. Une surabondance de 2-HG empêche les blastes d'arriver à maturité et de devenir des neutrophiles sains et normaux combattant les infections.

Donc, si on réussit à bloquer l'IDH mutant, on peut baisser les niveaux de 2-HG. Ces blastes peuvent ensuite s'épanouir et commencer à se transformer en neutrophiles.

Diapo 28 : Jardins et fleurs

Au lieu d'une chimiothérapie qui tue toute la moelle épinière, tant les bonnes que les mauvaises cellules, on a un traitement différencié, qui fait fleurir les mauvaises herbes au lieu de les tuer. En théorie, il transforme la cellule de leucémie en une cellule saine.

Diapo 29 : Méthodologie de l'étude de phases I/II

Il y a actuellement un essai clinique pour étudier un inhibiteur de l'IDH2 mutant et un inhibiteur de l'IDH1 mutant. Je parlerai très brièvement de l'étude sur l'IDH2.

C'est une étude qui a commencé par une étude de phase I. Une étude de phase I cherche à évaluer la meilleure dose à administrer. Celle-ci a été effectuée avec un certain nombre de patients. On a trouvé que la meilleure dose était de 100 milligrammes par jour.

Une fois l'augmentation de la dose achevée, l'expansion de la dose a commencé dans quatre groupes de patients : plus de 60 ans, moins de 60 ans et des patients jamais traités pour la LMA. Cette partie de l'essai est maintenant terminée.

Nous sommes passés à l'étude de phase II avec 125 patients atteints de leucémie myéloïde aiguë réfractaire ou récidivante et porteurs d'une mutation de l'IDH2 pour voir si, en administrant cette pilule en monothérapie, on pouvait aider les patients à se débarrasser de leur leucémie.

Diapo 30 : Réponse

Voici les résultats présentés à la réunion annuelle de la American Society of Hematology. Et je veux attirer votre attention sur cette colonne entourée de rouge sur la diapo. C'est la population de leucémie myéloïde aiguë réfractaire ou récidivante. Ce sont donc des patients qui soit ne répondent à aucune chimiothérapie, soit ont déjà été atteints de leucémie myéloïde aiguë et ont récidivé.

Près de 40 % des patients ayant pris cette pilule sont entrés soit en rémission complète soit en rémission partielle. Et j'ajouterai que c'est un résultat absolument incroyable pour une monothérapie dans un groupe de patients atteints de leucémie myéloïde aiguë. Des

études sont en cours d'élaboration pour étudier la combinaison de ce traitement avec une chimiothérapie pour voir si, quand on administre une chimiothérapie d'induction avec ce traitement aux patients porteurs de la mutation IDH2, on peut améliorer encore les résultats d'une chimiothérapie seule.

Diapo 31 : Activité antileucémique et tolérabilité d'ASP2215 à ≥ 80 mg chez les sujets atteints de leucémie myéloïde aiguë réfractaire ou récidivante et porteurs d'une mutation FLT3 : résultats d'une étude ouverte de phases I/II d'augmentation de dose/dose-réponse

Un autre agent qui est en cours de développement pour cibler l'anomalie FLT3 dont nous avons parlé est un médicament appelé ASP2215 dans le passé et qui s'appelle maintenant giltéritinib. C'est un autre médicament pris par voie orale testé dans un essai clinique pour des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë réfractaire ou récidivante ainsi que chez les patients porteurs d'une anomalie FLT3.

Diapo 32 : Survie globale par réponse des sujets FLT3+ traités avec ≥ 80 mg de giltéritinib

On voit sur cette diapo les résultats des patients qui ont participé à cet essai clinique. La ligne bleue indique qu'un grand nombre de patients est entré en rémission complète. Et il y a aussi des patients en rémission partielle.

Parmi les patients en rémission complète, la durée médiane de réponse était de 111 jours, presque trois mois. Ce médicament fait actuellement l'objet d'une étude clinique chez des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë réfractaire ou récidivante et porteurs d'une mutation FLT3. Et, ce médicament, le giltéritinib, est un inhibiteur de la FLT3 plus fort que la midostaurine.

On peut donc imaginer une situation où, si on administre le giltéritinib avec une chimiothérapie d'induction, on pourrait obtenir une survie qui dépasse ce que nous avons vu avec la midostaurine et la chimiothérapie.

Diapo 33 : SGN-CD33A plus agents hypométhylants : un nouveau régime bien toléré produisant un taux de rémission élevé chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë inaptes au traitement de première ligne

Donc, deux ou trois des médicaments précédents sont des exemples d'inhibiteurs à petites molécules des mutations chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique. Il y a une autre classe de médicaments appelés conjugués médicament-anticorps. Ces classes de médicaments ciblent des choses très précises qui font saillie sur les cellules de leucémie. D'une certaine manière, c'est comme appliquer directement la chimiothérapie à la cellule de leucémie plutôt que dans tout le corps.

Diapo 34 : Vadastuximab talirine (SGN-CD33A; 33A) : mécanisme d'action proposé en association avec un agent hypométhylant

Ces médicaments sont conçus comme suit : on a cet anticorps dans le coin supérieur gauche. Cet anticorps s'attaque à la CD33 qui fait saillie sur un grand nombre de cellules de leucémie myéloïde aiguë.

Sur cet anticorps il y a un peu de chimiothérapie. Quand on donne à un patient une combinaison d'anticorps et de chimiothérapie, l'anticorps attaque directement la cellule anormale. Il est absorbé par la cellule anormale par endocytose. La chimiothérapie se détache de l'anticorps et joue son rôle : tuer la cellule anormale. Les chercheurs se demandent alors si combiner ce traitement médicamenteux par anticorps avec un des traitements à faible dose appelés azacitidine ou décitabine pourrait donner de meilleurs résultats chez les patients que la monothérapie par l'un des agents hypométhylants, l'azacitidine ou la décitabine.

Diapo 35 : La meilleure réponse clinique

Quand on examine les premiers résultats de cette étude représentés en bas à droite, je pense qu'à nouveau c'est vraiment remarquable que le taux de rémission chez 23 patients atteints de leucémie myéloïde aiguë nouvellement diagnostiquée et traités avec cette polythérapie soit de 65 % dans une population plus âgée. Cet essai clinique visait en effet plutôt les patients plus âgés. C'est un résultat absolument remarquable et une chose à laquelle nous ne nous attendions pas chez des patients en monothérapie d'azacitidine ou de décitabine.

Diapo 36 : Étude de phase Ib du vénétoclax (ABT-199/GDC-0199) en association avec la décitabine ou l'azacitidine chez les patients naïfs de traitement atteints de leucémie myéloïde aiguë âgés de 65 ans ou plus et qui ne sont pas admissibles au traitement d'induction habituel

Pour finir, je voudrais parler d'un autre essai qui a donné des résultats spectaculaires. Il porte sur un médicament expérimental appelé vénétoclax, aussi connu sous le nom d'ABT-199, là encore en association avec la décitabine ou l'azacitidine chez des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë jamais traités, âgés de plus de 65 ans et non admissibles à la chimiothérapie d'induction.

Diapo 37 : Vénétoclax : inhibiteur sélectif de la BCL-2

Voici comment ce médicament fonctionne. Nous avons tous dans nos cellules une substance appelée BCL-2 qui permet aux cellules, ou plus précisément aux cellules cancéreuses ou aux cellules de leucémie, de survivre. En fait, notre corps a la capacité, s'il remarque une cellule anormale et pense qu'elle pourrait devenir cancéreuse, de déclencher un interrupteur qui provoque l'autodestruction et la mort de la cellule.

Mais quand cet interrupteur ne fonctionne pas, on peut imaginer qu'une cellule acquiert une anomalie capable de provoquer le cancer. L'interrupteur qui provoque l'autodestruction de la cellule ne fonctionne pas. Cette cellule se développe alors en une véritable cellule cancéreuse. Cet interrupteur est la BCL-2. Quand la BCL-2 ne fonctionne pas correctement, elle permet à ces cellules cancéreuses de survivre. On pense donc qu'en bloquant la BCL-2, on pourrait réparer l'interrupteur qui provoque la mort des cellules de leucémie et permet aux patients d'entrer en rémission.

Diapo 38 : La meilleure réponse chez tous les patients évaluable dans toutes les cohortes

Les chiffres 26 et 24 en bas à droite de la diapo sont les réponses chez les patients traités par une association d'ABT-199, le vénétoclax, avec soit de l'azacitidine soit de la

décitabine. Les chiffres entre parenthèses sont le pourcentage de patients qui sont entrés en rémission.

Vous voyez que le taux global de rémission avec la polythérapie est de 76 % alors que le taux de rémission complète ou de rémission complète avec récupération incomplète de la numération sanguine est de 71 %. Cela ressemble à ce que nous avons vu avec le SGM-101, un conjugué médicament-anticorps, et un des agents hypométhylants dans la diapo précédente. Là encore nous avons des résultats bien meilleurs que prévu avec un agent hypométhylant en monothérapie.

Diapo 39 : Un avenir prometteur

Pour résumer, je pense que l'avenir est très prometteur pour la leucémie myéloïde aiguë. Je pense que nous en comprenons de mieux en mieux la génétique. Nous en comprenons la cause. Et maintenant, nous élaborons de nouveaux traitements ciblés administrés par voie orale. Ils sont bien tolérés. On a vraiment obtenu des taux de réponse impressionnants.

Nous élaborons des inhibiteurs de la FLT3 formidables et l'un d'entre eux a donné un meilleur taux de survie globale dans un essai randomisé de phase III. Nous élaborons d'incroyables inhibiteurs de l'IDH1 et de l'IDH2. Nous élaborons un conjugué médicament-anticorps de Seattle Genetics et d'autres encore qui livrent la chimiothérapie directement à la cellule de leucémie plutôt que d'administrer la chimiothérapie dans tout le corps. Nous avons aussi cet inhibiteur de la BCL-2 dont j'ai déjà parlé et qui a un taux de réponse de plus de 70 % chez les patients plus âgés récemment diagnostiqués quand il est administré en association avec un des agents hypométhylants.

Diapo 40 : Paradigmes futurs du traitement de la LMA nouvellement diagnostiquée

Donc voici à quoi devraient ressembler nos paradigmes de traitement à l'avenir. Au lieu de donner simplement une chimiothérapie d'induction intensive ou un agent hypométhylant, qui correspond à HMA ici, je pense que nous donnerons un agent ciblé avec une chimiothérapie et un agent hypométhylant, ou peut-être un conjugué médicament-anticorps avec un traitement ciblé. Et pour les patients qui ne tolèrent pas la chimiothérapie ou la chimiothérapie d'induction, la chimiothérapie forte, je pense que nous leur donnerons des agents ciblés en monothérapie. En ce qui concerne les patients un peu plus âgés qui ne reçoivent que des soins de soutien et pour qui il n'y a pas de traitement antileucémique, je pense qu'ils sont prêts à recevoir ces agents ciblés, parce que la plupart d'entre eux ont très peu de toxicités. Ils ont peu d'effets secondaires. Et c'est dans ce groupe de patients plus âgés ou invalides que les bienfaits cliniques de ces médicaments seront les plus importants.

Diapo 41 : Merci

Merci beaucoup. Cela conclut ma présentation.

Diapo 42 : Période de questions

Un grand merci D^r Stein pour votre présentation claire et instructive. C'est le moment de la période de questions de notre programme.

Nous prendrons d'abord une question de Brenda. Brenda demande quelles sont les nouvelles mesures de protection du cœur durant les traitements actuels de la leucémie myéloïde aiguë.

D^r Eytan Stein :

C'est une excellente question. Certains d'entre vous savent peut-être que l'un des médicaments utilisés pour la chimiothérapie d'induction, la daunorubicine, appartient à une classe de médicaments appelés anthracyclines, tout comme d'autres médicaments, notamment l'idarubicine. Un autre médicament utilisé pour le cancer du sein, la doxorubicine, appartient à la même classe. Tous ces médicaments à doses élevées peuvent endommager le cœur, ou chez un patient qui avait un problème cardiaque antérieur, ils peuvent être difficiles à utiliser.

Nous demandons tous durant l'examen des antécédents et avant de traiter une personne atteinte de leucémie myéloïde aiguë si elle a des antécédents de problèmes cardiaques. Les patients concernés ne sont que ceux qui recevront l'une des anthracyclines.

Nous recueillons soigneusement les antécédents. Parfois nous faisons une échocardiographie ou une ventriculographie isotopique à l'équilibre (MUGA) pour voir si le cœur fonctionne bien. Dans les cas où tout va bien et le cœur fonctionne bien, le risque d'avoir un problème cardiaque à cause des anthracyclines est très très faible.

Chez les patients ayant déjà reçu une chimiothérapie pour un autre cancer, par exemple un cancer du sein, qui avaient reçu de la doxorubicine et qui ont maintenant une leucémie, nous calculons la quantité d'anthracyclines reçue dans le passé pour que celle que nous pourrions ajouter ne pose pas de problème.

Mais en fin de compte, je pense que le meilleur moyen de protéger le cœur est de ne pas utiliser beaucoup d'anthracyclines avec ces nouveaux médicaments décrits dans ma présentation.

Modérateur :

Abraham nous pose la question suivante : « J'ai une leucémie myéloïde aiguë. J'ai eu un traitement d'induction et je suis entré en rémission. Je suis actuellement en rémission. J'ai commencé un traitement de consolidation par la décitabine. Et la décitabine a marché, mais elle continuait à faire chuter mes globules blancs et rouges et mes plaquettes. Et j'avais besoin de transfusions. »

« En plus j'ai un chromosome 20 cassé. Le grand bras du chromosome est cassé. Mon oncologue a décidé d'arrêter la chimiothérapie de consolidation et d'attendre pour voir si je reste en rémission.

Eytan M. Stein, M.D.
19 janvier 2016

Il y a de cela six mois. Je suis toujours en rémission. Je me demande si, bien que je sois en rémission, je devrais commencer une nouvelle forme de traitement. »

D^r Eytan Stein :

C'est une bonne question. Et elle nous amène à nous demander de façon plus générale ce que nous pouvons faire pour aider les patients à rester en rémission une fois qu'ils l'ont atteinte avec, disons, une chimiothérapie d'induction.

L'autre chose est que cette anomalie du chromosome 20 que vous décrivez se produit communément chez les patients d'un certain âge atteints de leucémie myéloïde aiguë. Quel âge avez-vous?

Modérateur :

Il a 76 ans.

D^r Eytan Stein :

D'accord. Chez les patients âgés d'un peu plus de 70 ans atteints de leucémie myéloïde aiguë... Il s'agit en gros du bien-fondé d'administrer ou non un traitement et malheureusement une de nos réponses est que nous ne savons pas vraiment. Nous ne savons pas si l'administration d'une chimiothérapie de consolidation allant au-delà du traitement initial aide ou non à empêcher la rémission.

Le problème est que si un patient reçoit une chimiothérapie de consolidation, de la décitabine ou un traitement de ce genre, et si ses numérations globulaires sont très basses durant ce traitement, des complications importantes peuvent se produire.

Bien que vous évitiez la récurrence, et j'insiste sur le fait qu'il n'y a pas d'étude qui montre que le traitement aide ou non, vous pouvez vous retrouver avec un problème plus grave, comme des saignements ou une infection grave.

Donc je donne en général à mes patients qui entrent en rémission complète une forme de consolidation adaptée à chacun. Mais généralement pas pour longtemps. J'arrête parce qu'il n'y a pas de données d'essais cliniques pour justifier de continuer le traitement indéfiniment chez le patient qui a reçu une chimiothérapie d'induction et qui est entré en rémission.

La situation est différente si le patient a commencé à recevoir de la décitabine ou un agent hypométhylant. Dans cette situation, on a des données montrant l'utilité de continuer de recevoir ces médicaments en traitement d'entretien. Mais seulement si le traitement initial était la décitabine ou la 5-azacitidine, et non une chimiothérapie d'induction.

Modérateur :

Kenneth pose la question suivante : « En août dernier, ma fille a reçu un diagnostic de leucémie myéloïde aiguë et on a déterminé que son chromosome X a une anomalie, ce qui restreint ses options de traitement. À cette minute elle est chez l'oncologue et

Eytan M. Stein, M.D.
19 janvier 2016

j'attends impatiemment de savoir si elle est en rémission et si on peut faire une greffe de tissu de sang ombilical, car on n'a pas encore trouvé de donneur de moelle, ou si elle doit chercher un essai clinique. Est-ce que vous savez si elle a d'autres options?

D^r Eytan Stein :

Ça dépend des particularités du cas. Là encore pour généraliser, disons qu'un patient atteint de leucémie myéloïde aiguë qui a reçu initialement une chimiothérapie d'induction et est entré en rémission, c'est formidable. Nous pensons aux options dont j'ai parlé durant la présentation, soit une chimiothérapie de consolidation, soit une greffe de moelle osseuse.

Chez un patient qui n'est pas entré en rémission avec le premier cycle de chimiothérapie d'induction, nous pensons donner un deuxième cycle de chimiothérapie d'induction. C'est parce que près de 40 % des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë qui ne sont pas entrés en rémission après le premier cycle de chimiothérapie d'induction y entrent après le deuxième. Là encore c'est ce qui se passe en général.

On appelle le fait que les patients n'entrent pas en rémission après deux cycles de chimiothérapie d'induction un échec d'induction primaire. Je recommande généralement à ces patients de chercher un essai clinique.

Je ne connais pas d'essais cliniques axés sur les mutations du chromosome X. Mais un des autres essais cliniques, plus précisément ceux des conjugués médicament-anticorps ou peut-être celui de l'inhibiteur de la BCL-2 – et il y en a un très grand nombre – pourrait être efficace. Je vous recommande d'en parler au médecin de votre fille pour savoir quelle pourrait être la meilleure voie.

Modérateur :

Docteur, la question suivante vient de John : « Ma question concerne des rapports que j'ai lus et entendus provenant surtout de l'Université de Pennsylvanie où ils utilisent des cellules souches modifiées par les récepteurs d'antigènes chimériques pour traiter les leucémies. J'essaie seulement de déterminer si l'un d'entre eux s'applique à la leucémie myéloïde aiguë. »

D^r Eytan Stein :

Je dois d'abord expliquer brièvement ce que sont les lymphocytes T modifiés par les récepteurs d'antigènes chimériques. Je parlerai ensuite de leur utilisation pour la leucémie myéloïde aiguë. John parle d'une technologie en cours de développement à l'Université de Pennsylvanie et maintenant dans d'autres centres aux États-Unis et en Europe.

Surtout, pour le moment, pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique, où on prélève des globules blancs chez les patients. Ça fonctionne un peu comme un don du sang. De ces globules blancs, on isole en laboratoire un sous-groupe de globules blancs appelés lymphocytes T.

Toujours en laboratoire, on peut manipuler ces lymphocytes T pour qu'ils reconnaissent les cellules cancéreuses dans le corps du patient. Les lymphocytes T vont au laboratoire. Ils sont manipulés pour reconnaître la leucémie aiguë lymphoblastique, par exemple. Ensuite, ils sont réintroduits par perfusion dans le patient. Et ces cellules génétiquement modifiées, ou ce que nous appelons des lymphocytes T modifiés par les récepteurs d'antigènes chimériques ou RAC, jouent leur rôle et vont à la recherche du cancer. Quand ça marche, elles tuent la leucémie aiguë lymphoblastique.

Cette stratégie a eu un succès remarquable, du moins dans les premiers essais cliniques, chez les patients atteints de cette leucémie.

Pour les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë toutefois, elle en est vraiment à ses balbutiements. Nous ne savons pas dans quelle mesure elle sera efficace pour eux. Une des raisons est que, dans le cas de la leucémie myéloïde aiguë, la cible du lymphocyte T génétiquement modifié se trouve également sur les cellules normales du système sanguin du patient.

On peut donc imaginer que lorsque ces lymphocytes T sont réintroduits dans le corps du patient, ils tuent peut-être les cellules de leucémie myéloïde aiguë, mais ils peuvent également tuer les cellules normales.

Ce sont des essais et on en est au tout début. Je pense que c'est très emballant. J'attends avec impatience les résultats. Mais on n'est pas aussi avancés que pour la leucémie aiguë lymphoblastique.

Modérateur :

Docteur, nous avons deux questions sur la leucémie promyélocytaire aiguë. Rainbow demande : « Quelle est la différence entre la leucémie myéloïde aiguë et la leucémie promyélocytaire aiguë. J'ai reçu un diagnostic de leucémie promyélocytaire aiguë et on m'a dit que mes chromosomes 15 et 17 ont des anomalies. »

Et Lisa demande à quelle fréquence la leucémie promyélocytaire aiguë récidive à un an du traitement d'entretien. Et quel est le protocole quand on en arrive là? »

D^r Eytan Stein :

Très bonnes questions. La leucémie promyélocytaire aiguë est une sous-classe de la leucémie myéloïde aiguë. L'anomalie dans la leucémie promyélocytaire aiguë est la suivante. Au lieu d'avoir juste trop de myéloblastes, on a en plus un blocage de la maturation à l'étape suivante. C'est-à-dire que le myéloblaste n'est pas ce qui empêche la maturation. C'est le promyélocyte qui le fait.

Et c'est provoqué par cette anomalie caractéristique dans laquelle il y a un échange ou une translocation entre les chromosomes 15 et 17. La bonne nouvelle relativement à la leucémie promyélocytaire aiguë est qu'elle est devenue une des leucémies aiguës les plus curables, sinon la plus curable. Et les taux de guérison de la leucémie myéloïde aiguë sont supérieurs à 90 % avec les traitements modernes. Donc, une des différences

est pathologique.

La deuxième différence est que le traitement de la leucémie promyélocytaire aiguë est totalement différent du traitement traditionnel de la leucémie myéloïde aiguë. C'est parce que nous avons deux médicaments différents. L'un s'appelle acide rétinoïque, qui est en fait un dérivé de la vitamine A, présenté sous forme de pilule. L'autre est l'arsenic. Administrés en monothérapie ou en polythérapie, ces médicaments font en sorte que les promyélocytes anormaux arrivent à maturité et forment des cellules normales et saines.

Un essai clinique mené il y a environ 2 ans et publié récemment montre que lorsque les patients ayant récemment reçu un diagnostic de leucémie promyélocytaire aiguë à faible risque faible reçoivent une polythérapie d'acide rétinoïque et de trioxyde de diarsenic, les taux de survie globale, donc de guérison, dépassent 90 %.

Les taux de récurrence chez les patients ayant reçu un traitement d'entretien sont très bas, vraiment très bas. Et pour les patients qui malheureusement récidivent, il y a de bonnes options pour qu'ils reviennent en rémission.

Je peux vous dire que le nombre de patients atteints de leucémie promyélocytaire aiguë réfractaires au traitement ou en récurrence que j'ai vus personnellement est très très très petit. Et les résultats sont vraiment remarquables. Nous espérons que le reste des leucémies myéloïdes aiguës auront un jour des résultats comparables à ceux de la leucémie promyélocytaire aiguë.

Modérateur :

Celeste pose la question suivante : « Mon fils de 14 ans a reçu un diagnostic de leucémie myéloïde aiguë. Et son test de gène FLT est positif. Il vient de finir un cycle de chimio par i.v. qui a duré 10 jours avec de la cytarabine deux fois par jour, de la daunorubicine trois fois et de l'étoposide pendant cinq jours. Une fois ce cycle terminé, il a pris du sorafénib par voie orale pendant 18 jours. Sa dernière dose était hier. En écoutant votre présentation, j'ai été frappée par le fait que vous n'avez pas du tout parlé des enfants. Il participe à un essai clinique du sorafénib. Quels sont les soins habituels pour sa maladie à son âge, pour la leucémie myéloïde aiguë et avec la mutation FLT3? Est-ce que ce sont les soins habituels ou y a-t-il d'autres essais cliniques? »

D^r Eytan Stein :

Je n'ai pas parlé des enfants atteints pour deux raisons. La première est que je suis un oncologue pour adultes. La seconde est que vous avez raison, les enfants de moins de 18 ans ont des traitements un peu différents de ceux des adultes. Une des raisons est que les enfants supportent la chimiothérapie mieux que les adultes.

Vous avez dit que votre enfant a reçu 10 jours de chimiothérapie. C'est justement parce que les enfants supportent la chimiothérapie mieux que les adultes. Je ne pense pas pouvoir vous dire si c'est le traitement habituel chez les enfants. Mais je peux vous dire que le sorafénib est également un inhibiteur de la FLT3.

Dans la population adulte, il y a eu une étude randomisée présentée à une grande

réunion d'hématologie il y a deux ans montrant qu'en ajoutant du sorafénib à la chimiothérapie, du moins dans ce bref examen des données, il améliore ce que l'on appelle survie sans événement. Donc ce traitement prévient la récurrence. Toutefois après un bref examen des données, il ne permettait pas aux patients plus âgés de vivre plus longtemps. Cela dit, je pense que c'est probablement parce que les données n'ont pas eu assez de temps. L'essai n'a pas encore duré assez longtemps. Mais, ça pourrait être très différent chez les enfants.

Je pense que je dois vous laisser avec l'information que le sorafénib est un inhibiteur de la FLT3. Il me semble que l'utilisation du sorafénib chez un patient avec une mutation FLT3 est raisonnable.

Modérateur :

Merci Celeste. La question suivante vient de Rishi : « Est-ce que le traitement de la leucémie myéloïde aiguë a une incidence sur la fertilité, surtout parmi les hommes? »

D^r Eytan Stein :

Encore une bonne question. Ça dépend du traitement. Et ça dépend de la quantité de médicaments que vous avez reçus. En général on recommande l'utilisation de contraceptifs pendant la chimiothérapie, parce que nous ne connaissons pas les effets de la chimiothérapie sur le sperme.

De plus, quand un homme qui vient de recevoir un diagnostic de leucémie myéloïde aiguë arrive dans mon cabinet et dit qu'il veut avoir des enfants, si je pense à une chimiothérapie d'induction, je lui recommande généralement d'entreposer son sperme dans une banque avant de commencer la chimiothérapie d'induction.

Cela dit, j'ai de nombreux cas où les patients ont eu une chimiothérapie d'induction et ont fait des enfants comme tout le monde. Il arrive souvent qu'un patient revienne et dise : « Je ne pensais pas qu'un jour je pourrais faire un enfant. Et maintenant ma femme est enceinte! »

Il est donc très possible que les hommes maintiennent leur fertilité même après une chimiothérapie. La meilleure façon de le vérifier, si le patient n'a pas entreposé son sperme, c'est d'aller voir un urologue après la chimiothérapie. L'urologue pourra dire assez rapidement s'il pourra faire des enfants ou quelle sera la probabilité qu'il le fasse.

Modérateur :

Merci. Michael pose la question suivante : « J'ai une inversion du chromosome 16 et je me demande ce que ça signifie. »

D^r Eytan Stein :

L'inversion du chromosome 16 est un des marqueurs de bon risque ou de bon pronostic chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë. Cela signifie que nous pensons que beaucoup de patients porteurs d'une inversion du chromosome 16 peuvent être guéris par la chimiothérapie seulement et n'auront pas besoin d'une greffe de moelle

Eytan M. Stein, M.D.
19 janvier 2016

osseuse. Toutefois il y a des restrictions qui dépassent le cadre de cet appel téléphonique. Mais d'une façon générale, on adopterait cette approche.

Un autre élément positif concernant l'inversion du chromosome 16, c'est que même chez les patients qui récidivent, il est généralement plus facile de les remettre en rémission. Ainsi à leur seconde rémission, ils peuvent avoir une greffe de moelle osseuse.

Donc en général, nous pensons que les patients qui ont une inversion du chromosome 16, que nous appelons une anomalie chimiosensible, ont un bon pronostic.

Modérateur :

Merci, docteur. Et Julie nous pose la dernière question. Elle dit que son mari a reçu un diagnostic de leucémie myéloïde aiguë et qu'il a eu son dernier traitement de chimiothérapie de consolidation le 16 décembre 2012. Maintenant qu'il est en rémission depuis plus de trois ans, quels sont les risques de récurrence? Et à quelle fréquence doit-il être vu par son hématologue?

D^r Eytan Stein :

Je ne peux que vous fournir des données et vous dire ce que je fais personnellement. Lors de la grande réunion annuelle de la American Society of Hematology il y a environ trois ans, un conférencier a parlé d'une recherche portant sur des centaines de patients atteints d'une leucémie myéloïde aiguë. En général, après trois ans, les risques de récurrence sont très faibles.

Je sais que pour le cancer on parle souvent de cinq ans, mais je pense que pour la leucémie myéloïde aiguë, si on arrive à trois ans, le risque de récurrence est vraiment faible. Et à cinq ans, le risque est encore inférieur. Je dirai qu'en général à trois ans le risque de récurrence est faible.

Généralement, pour un patient en rémission depuis trois ans et qui ne montre aucun signe de récurrence, je vérifie la numération globulaire tous les trois à six mois. Et je les vois peut-être tous les six à douze mois.

En approchant des cinq ans, je prolonge à six à douze mois pour les visites et pour la numération globulaire. En réalité la seule observation qui doit être faite chez les patients en rémission depuis trois ans, c'est la vérification de la numération globulaire, parce que si quelque chose ne va pas, la première indication sera une anomalie dans la numération globulaire.

**Diapo 43 : Ressources pour prendre des décisions
éclairées concernant le traitement**

Merci à tous pour vos questions. Et un grand merci au D^r Stein pour son engagement continu envers les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë.

Nous espérons que ces renseignements vous aideront vous et vos familles aux étapes suivantes. Si nous n'avons pas pu prendre votre question aujourd'hui, veuillez appeler les spécialistes de l'information de la Société de leucémie et lymphome au 1 800 955-4572 (appel international : 914 821-8811) entre 9 h et 21 h HNE ou leur envoyer un courriel à infocenter@LLS.org.

Les spécialistes de l'information sont disponibles pour répondre à vos questions sur le traitement, notamment les essais cliniques, ou aux autres questions que vous pourriez avoir sur le soutien.

D^r Stein, nous vous remercions à nouveau de nous avoir consacré du temps aujourd'hui. Au nom de la Société de leucémie et lymphome, nous vous remercions tous d'avoir participé à ce programme.