

critères à mettre en évidence lorsqu'un résultat de PCR est différent d'un résultat PCR précédent, sont d'identifier le lieu des tests (même laboratoire, laboratoire différent) et de déterminer si l'échelle internationale a été utilisée.

Bien sûr, l'adhérence/l'observance au traitement (prise de médicaments pour traiter la LMC) est vitale pour une stabilité ou une amélioration des résultats de la PCR ; en cas de changement décevant de la PCR, les médecins et les patients doivent se demander si le traitement a été interrompu, quelle qu'en soit la raison. Les patients qui interrompent leur traitement journalier sont plus susceptibles d'avoir des niveaux de PCR élevés ; les patients qui oublient leurs médicaments en début de traitement, aussi modestes que soient les doses manquées, ont moins de chance d'entrer en rémission profonde.

11. Les résultats de ma dernière PCR ont augmenté ; mon traitement ne marche-t-il pas ?

Pas nécessairement, mais une augmentation des résultats de la PCR doit être sérieusement évaluée. Voici une liste d'éléments à prendre en compte en cas de changement de la PCR : 1) l'importance de la variation par rapport au taux basal (*en cas de rémission cytogénétique ou non, en cas de rémission moléculaire ou non*), 2) le degré de changement (*changement modeste, changement impliquant une perte dans la catégorie de la réponse, telle qu'une perte de RMM*) et enfin, 3) l'historique de la stabilité des résultats de la PCR jusqu'à ce jour. Très souvent une augmentation de la PCR déclenche une nouvelle analyse PCR 4 à 6 semaines suivant le changement, afin d'observer si l'aggravation se maintient et/ou se confirme.

12. Mon analyse PCR doit-elle toujours être effectuée dans le même laboratoire ?

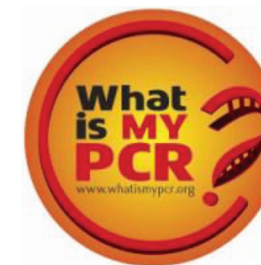
Oui, cela reste la situation idéale. Lorsque l'analyse PCR est effectuée dans le même laboratoire, les résultats seront toujours basés sur la même échelle, facilitant la mesure des progrès effectués. Lorsque tous les laboratoires utiliseront la même échelle (*appelée Échelle internationale – International Scale IS*), l'importance du laboratoire sera moindre et l'interprétation des résultats pourra être identique à l'échelle mondiale. Des efforts constants ont été déjà faits ces dernières années et nous espérons qu'ils porteront leurs fruits pour que cela devienne très bientôt une réalité.

13. Que signifie réponse moléculaire majeure (RMM) ?

RMM est un acronyme pour « réponse moléculaire majeure ». Une RMM signifie qu'il y a une diminution dans le niveau PCR de 3 logs ou plus, en-dessous d'un seuil standard (*diminution de 1000 fois*). Comme mentionné ci-dessus, la combinaison des étapes de rémission cytogénétique complète (RCyC) et de réduction supplémentaire des niveaux de PCR aux niveaux de la RMM est souvent appelée « niveau de sécurité », en-dessous duquel le risque a été le plus fortement optimisé. La RMM représente la dernière étape de réponse pour laquelle une amélioration du pronostic a été démontrée. L'amélioration du pronostic est liée à la réduction de risque de toute perte de réponse, mais aussi à une réduction de risque de la progression de la maladie. À ce jour, une réponse plus profonde que la RMM (*MR4 et MR4.5*) est associée à un bénéfice plutôt théorique (*lié à une possibilité d'interruption de traitement un jour ?*) que réellement démontré, le but actuel étant d'amener tous les patients en phase stable de RMM.

14. Quand dois-je demander une seconde opinion au sujet de mon traitement LMC ?

À chaque fois que vous le désirez. Si vous observez des problèmes avec votre traitement actuel, (effets secondaires, réponse au traitement sous-optimale, perte de réponse), si vous n'êtes pas certain du médicament à prendre en premier, si vous présentez des effets secondaires spécifiques ou anormaux, etc.... Toutes ces raisons sont valables pour demander une deuxième opinion. La LMC est une maladie qui requiert un traitement au long court ; vous devriez donc choisir un médecin en qui vous avez entière confiance et auquel vous pouvez poser des questions en toute honnêteté et sans détour. Il existe de nombreux experts en LMC, passionnés par leur profession, et pour qui il est important de travailler minutieusement sur la marche à suivre pour mettre le patient sur la voie de la guérison ; ils se font un devoir de prendre les bonnes décisions de traitement à l'issue de discussions avec leurs patients et d'expliquer clairement chaque situation, pour que vous puissiez la comprendre et y participer. **Et ces experts veulent que vous CONNAISSIEZ votre PCR !**



QUELLE EST MA PCR ?

Campagne d'information

« Quelle est Ma PCR ? »

www.whatismypcr.org

Forum aux questions concernant la PCR

Présenté par le Dr. Michael Mauro,

Professeur de médecine dans le département

d'hématologie et d'oncologie médicale ;

Université des Sciences et de la Santé,

Oregon/Faculté de médecine

(Oregon Health & Science University)

Septembre 2012

22
9

Journée de
sensibilisation LMC®

le 22 septembre

(9/22)

Initiative mondiale
pour promouvoir la prise de
conscience de la LMC

1. Qu'est-ce la PCR ?

PCR est l'abréviation de l'expression anglaise « Polymerase Chain Reaction » ou « Réaction en chaîne par polymérase ». La PCR est un outil de diagnostic et de contrôle utilisé pour mesurer la réponse à un traitement dans les cas de LMC (*Leucémie myéloïde chronique*). L'analyse PCR n'est pas seulement utilisée pour la LMC ; elle est aussi utilisée pour d'autres maladies et représente la méthode de « détection » la plus fine ; par exemple, le gène BCR-ABL peut être détecté chez une personne atteinte de LMC, l'anthrax peut être décelé sur une lettre postée ou les signes d'un virus spécifique peuvent être mis en évidence après une transplantation osseuse.

2. Pourquoi devrais-je connaître mon niveau de PCR ?

Chaque valeur obtenue avec une PCR présente un intérêt et peut être ainsi facilement comparée à des valeurs précédentes. La PCR est très souvent le seul test qui donne au patient une idée du degré et de la stabilité de sa réponse au traitement. Une personne atteinte de LMC devrait toujours connaître son niveau de PCR. Les résultats de la PCR devraient être expliqués en détail aux patients, avec autant de précision qu'ils le souhaitent, afin qu'ils comprennent bien leur niveau de réponse au traitement, afin qu'ils puissent comparer avec des résultats cibles et connaître la date de leur prochain test, afin qu'ils puissent obtenir des réponses à leurs questions éventuelles ou discuter des risques qui se sont développés. Surtout n'hésitez pas à demander !

3. Que mesure la PCR dans la LMC ?

La LMC se caractérise par une modification génétique : un échange d'éléments se passe entre les chromosomes 9 et 22; les cassures sur les 2 chromosomes changent respectivement de place pour créer une protéine appelée BCR-ABL (*cette anomalie chromosomique est appelée chromosome de Philadelphie*). Cette protéine BCR-ABL transforme les cellules leucémiques et les rend malignes. Dans les cas de LMC, les analyses de PCR quantifient l'ADN ou l'ARN, « patrimoine génétique » contenu dans un échantillon donné afin de détecter la présence de BCR-ABL. Les niveaux de la PCR obtenus peuvent être ainsi liés à la fois à la quantité et à l'activité des cellules leucémiques résiduelles chez le patient atteint de LMC. Il est

souvent convenu que la procédure de PCR est une méthode de quantification de la maladie résiduelle : l'outil est capable de détecter de très petites quantités de « patrimoine génétique » BCR-ABL.

4. La PCR est-elle réalisée à partir de sang périphérique ou de moelle osseuse ?

La PCR peut être réalisée à partir d'échantillons de sang ou de moelle osseuse. Il est important d'avoir un volume suffisant de matériel cellulaire ; le sang périphérique est donc presque toujours utilisé (*et bien plus facile à obtenir*).

5. La PCR est-elle la seule analyse que je dois faire pendant mon traitement ?

La PCR est un outil puissant pour la LMC, mais ce n'est pas la seule analyse requise pendant le traitement. Au moment du diagnostic, il est recommandé de procéder à un examen de la moelle osseuse, afin de détecter des « atypies » cellulaires suggérant un comportement plus agressif de la LMC. L'examen de la moelle osseuse est aussi la seule façon d'obtenir le « caryotype » : prélèvement consistant à examiner les chromosomes dans un certain nombre de cellules, afin de dénombrer celles avec le chromosome Philadelphie (*la translocation 9:22 entraîne un chromosome 9 plus long et un chromosome 22 plus court – chromosome Philadelphie*) ou afin de détecter d'autres anomalies génétiques.

Les analyses de caryotype et la méthode de FISH (*Fluorescence In Situ par Hybridation, marquage fluorescent des cellules pour compter le nombre de cellules portant le chromosome de Philadelphie*) doivent être répétées au cours de l'évolution de la maladie jusqu'à ce que les résultats soient négatifs (*ce que l'on appelle « rémission cytogénétique complète » ou RCyC*).

Lorsque l'étape de rémission cytogénétique est atteinte et confirmée, la PCR est la seule technique de détection de LMC résiduelle et devient la principale technique de contrôle de la maladie.

6. Quel est le rôle de la PCR dans la gestion d'un traitement de la LMC ?

La PCR est un outil essentiel dans le traitement de la LMC pour plusieurs raisons ; tout d'abord, c'est un test peu invasif pour le patient, ne nécessitant qu'une prise de sang ; ensuite, l'analyse permet une détection large, permettant de mesurer tout

aussi bien les niveaux élevés de BCR-ABL (*donc non-traités*) que les niveaux les plus faibles.

7. Quelle doit être la fréquence de la PCR ?

Dans la phase initiale de traitement, d'autres tests (*caryotype et FISH*) peuvent être effectués avant la PCR ; en revanche, comme la grande majorité de patients avec LMC obtiennent des tests chromosomiques normalisés (*caryotype et FISH*) durant les 12 à 18 premiers mois de traitements, l'analyse PCR devient primordiale : elle est recommandée tous les 3 mois une fois que les niveaux de BCR-ABL diminuent encore (*ceci est défini comme passant d'une réponse cytogénétique à une réponse moléculaire majeure*). Une fois que les niveaux de BCR-ABL ont égalé la réponse cytogénétique majeure ou ont atteint un seuil plus bas que la réponse cytogénétique majeure, il est recommandé de surveiller ces niveaux tous les 3 à 6 mois, afin d'assurer la stabilité du taux des cellules leucémiques et/ou de les réduire.

8. Est-ce que mon niveau de PCR doit rester stable ?

Non, ne paniquez pas si votre PCR a changé, il existe une marge de fluctuation acceptable. Cependant, votre médecin doit examiner vos résultats avec soin et privilégier leur évolution au cours du traitement. En général, pour un patient traité pour LMC sous TKI, les résultats d'une analyse PCR devraient diminuer au cours du traitement. Il est fréquent de voir une diminution importante des niveaux de PCR durant les premiers mois de traitement. Une fois les étapes de rémission franchies, le taux de diminution est en général plus faible et une stabilité est parfaitement acceptable, surtout en cas de rémission majeure.

Une augmentation de la PCR doit être soigneusement évaluée. Une considération importante est le niveau de départ de l'augmentation de la PCR. Prenons un exemple : une augmentation de la PCR chez un patient en rémission moléculaire majeure est différente d'une augmentation de la PCR chez un patient qui n'est pas en rémission moléculaire. De la même façon, le degré de changement, qu'il soit minime ou important, est aussi un élément essentiel à prendre en compte. Enfin, un changement qui conduit à une perte de réponse, tel qu'une perte de réponse moléculaire majeure, nécessite une évaluation soignée ; souvent, c'est à ce stade que d'autres tests doivent être effectués.

9. Quel est le niveau de PCR idéal ? Combien de temps faut-il pour atteindre le niveau idéal de PCR ?

Dans la LMC, le traitement vise à obtenir des étapes successives. Une des étapes importantes dans la maladie est la rémission cytogénétique complète (*RCyC*), phase très importante et reconfortante. Cela est généralement l'équivalent d'une diminution de 2 logs des cellules de LMC ou encore d'une baisse par 100 des cellules leucémiques. Le gain de réconfort apparaît clairement lorsque le niveau de la PCR diminue de 3 logs ou plus (*baisse par 1000*) ; on parle alors de réponse moléculaire majeure (*ou RMM*). Le niveau de RMM fait très souvent référence à un « niveau de sécurité », en-dessous duquel le risque de perte de réponse est le plus faible.

Ceci étant dit, les thérapies TKI les plus récentes induisent de plus en plus souvent des réponses moléculaires plus profondes chez les patients, des diminutions de l'ordre de 4 logs et 4.5 logs (*MR4 ou MR4.5*). Le niveau MR4.5 correspond à une situation où la mesure du niveau de PCR devient difficile pour beaucoup de laboratoires, la détection de cellules leucémiques étant impossible ou très difficile à quantifier. Pendant un certain temps, ce seuil particulier portait le nom de « RMC » ou encore rémission moléculaire complète, mais l'expression est une promesse trompeuse (*il implique une réponse complète, signifiant pour beaucoup qu'il ne reste plus de cellules leucémiques*) ; un mouvement s'est formé en faveur d'une utilisation simple des noms des niveaux (*MR4, MR4.5*).

10. Quels éléments sont susceptibles d'affecter mon niveau de PCR ?

Les niveaux de PCR reflètent généralement les réponses aux traitements sur le long terme ; on peut observer une variabilité dans la diminution des cellules résiduelles leucémiques et une variabilité dans le test même. En raison de la sensibilité accrue du test, le même patient peut obtenir un résultat différent s'il est effectué dans deux laboratoires différents. Un autre problème majeur se pose au niveau des laboratoires : tous n'utilisent pas la même échelle de mesure ; le même niveau de leucémie peut donc aboutir à des résultats différents s'ils sont effectués dans deux laboratoires distincts. Des efforts considérables de standardisation des résultats de PCR sont en cours, afin de rendre compte des résultats sur une échelle unique (*internationale*). Les premiers