



Rationnel et modalités de prescription de l'ibrutinib dans les hémopathies lymphoïdes B

Aurore Dougé^{1,2}, Aurélie Ravinet^{1,2}, Jacques-Olivier Bay^{1,2}, Olivier Tournilhac^{1,2}, Romain Guièze^{1,2}, Richard Lemal^{1,2}

Reçu le 31 mars 2015

Accepté le 21 décembre 2015

Disponible sur internet le :
25 janvier 2016

1. CHU de Clermont-Ferrand, service d'hématologie clinique adulte et de thérapie cellulaire, 63003 Clermont-Ferrand, France

2. Clermont université, université d'Auvergne, EA7283, CIC501, BP 10448, 63000 Clermont-Ferrand, France

Correspondance :

Richard Lemal, Centre hospitalier universitaire Estaing, service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire, 1, place Lucie-Aubrac, 63100 Clermont-Ferrand, France.

rlemal@chu-clermontferrand.fr

Mots clés

Ibrutinib

Inhibiteur de BTK

Leucémie lymphoïde
chronique

Lymphome à cellules du
manteau

Macroglobulinémie de
Waldenström

Keywords

Ibrutinib

BTK inhibitor

Chronic lymphocytic
leukemia

Mantle cell lymphoma

Waldenström's
macroglobulinemia

Résumé

L'ibrutinib est une nouvelle thérapeutique ciblée, qui inhibe de façon irréversible et spécifique la Bruton's Tyrosine Kinase (BTK), élément clé des voies de signalisation des cellules B. Ses résultats sont très encourageants en monothérapie dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique, des lymphomes à cellules du manteau, et de la macroglobulinémie de Waldenström. Suite aux résultats des dernières études, menées en parallèle dans ces différentes pathologies, l'ibrutinib est désormais disponible dans le cadre d'une AMM.

Summary

Ibrutinib prescription in B-cell lymphoid neoplasms

Ibrutinib is a new-targeted therapy that irreversibly and specifically inhibits the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK), a key component of the signaling pathways of B cells. The results are very encouraging as monotherapy in the treatment of chronic lymphocytic leukemia, mantle cell lymphoma, and Waldenström's macroglobulinemia. Following the results of recent studies, ibrutinib is now available in France for these three diseases.

Introduction

L'ibrutinib (ou PCI-32765) est un inhibiteur de Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) disponible par voie orale, considéré comme l'une

des thérapeutiques ciblées les plus prometteuses développées jusqu'à présent dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et le lymphome à cellules du manteau (LCM). Ce médicament a bénéficié d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU)

nominative en décembre 2013, puis de cohorte en avril 2014, et est dorénavant disponible suite à une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne depuis le 17 octobre 2014 pour ces deux pathologies. Sa récente utilisation dans la macroglobulinémie de Waldenström a également mené à une AMM européenne dans cette pathologie rare, en juillet 2015.

Après avoir brièvement rappelé les principales caractéristiques de ces trois maladies, nous décrirons les étapes du développement de l'ibrutinib puis détaillerons ses conditions d'utilisation actuelles, ainsi que les développements envisagés.

Rappels sur les pathologies

La leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Il s'agit de la plus fréquente des hémopathies, avec une incidence qui augmente avec l'âge. L'âge médian au diagnostic est de 72 ans. Elle est définie par l'accumulation de petits lymphocytes B d'aspect mature dans le tissu hématopoïétique (moelle osseuse et sang) et lymphoïde (organes lymphoïdes secondaires tels que ganglions, rate...).

La découverte de LLC est souvent fortuite, devant l'existence d'une lymphocytose chronique supérieure à 5 G/L, parfois associée à une/des cytopénie(s).

La LLC est souvent asymptomatique mais peut se manifester, d'emblée ou dans l'évolution, par la présence d'adénopathies superficielles classiquement symétriques, et parfois d'une splénomégalie et/ou d'une hépatomégalie.

Le diagnostic est confirmé par un immunophénotypage des leucocytes circulants en cytométrie en flux, montrant l'existence de cellules B monotypiques qui répondent à au moins 4 critères du score dit de Matutes : CD5+, CD23+, CD79b-, FMC7-, faible densité des Ig de surface.

Notons qu'il existe un groupe de LLC dites à « haut risque », qui présente un pronostic péjoratif : maladie réfractaire aux traitements par analogues de purines, courte durée de réponse aux traitements d'immunochimiothérapie (< 24 mois), et/ou présence d'une délétion 17p/mutation TP53. À l'heure actuelle, le traitement de choix de ces LLC à haut risque est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), permettant un contrôle à long terme de la maladie, au prix d'une morbi-mortalité non négligeable (15 à 30 % de décès dans les 2 ans suivant l'allogreffe) et d'une réaction chronique du greffon contre l'hôte pouvant altérer la qualité de vie [1].

Le lymphome lymphocytaire (SLL)

Le SLL correspond à un envahissement ganglionnaire ou tissulaire par des cellules ayant le même phénotype que les cellules de la LLC, sans envahissement sanguin (lymphocytose par définition < 5 G/L) ni médullaire important (c.-à-d. sans cytopénie liée à l'infiltration lymphoïde). Le diagnostic doit être confirmé par l'analyse histologique d'une biopsie ganglionnaire quand cela est possible [2]. Le traitement est classiquement identique à celui recommandé dans les LLC.

Le lymphome à cellules du manteau (LCM)

Le LCM est une hémopathie lymphoïde B, qui représente 5 à 10 % des lymphomes non hodgkiniens. La forme tumorale ganglionnaire et/ou splénique est la plus fréquente. Une atteinte du tractus digestif et/ou des épanchements des séreuses sont classiques.

Le diagnostic repose sur l'infiltration ganglionnaire par des cellules issues de la zone du manteau ganglionnaire. Il existe des variantes morphologiques, avec une variante blastoïde caractérisée par la présence de cellules larges et irrégulières, avec un haut index mitotique. Cette forme est particulièrement agressive, avec un risque important d'atteinte du système nerveux central [3].

Sur le plan physiopathologique, il existe une surexpression de l'oncogène *CCND1* codant pour la cycline D1, acteur clé du cycle cellulaire. Cette surexpression est le plus souvent liée à une translocation t(11;14)(q13;q32), responsable d'un transfert du gène *CCND1* présent sur le chromosome 11 vers le chromosome 14, où ce gène est placé sous le contrôle du promoteur du gène des chaînes lourdes des immunoglobulines.

Son évolution est classiquement défavorable, du fait d'un profil de réponse parfois limité, et d'une tendance à rechuter sous des formes de plus en plus agressives et résistantes. Les sujets les plus jeunes bénéficient le plus souvent d'un traitement à base de cytarabine et de sels de platine suivi d'une consolidation par chimiothérapie à fortes doses avec autogreffe de CSH. Cependant, l'âge médian au diagnostic étant de 65 ans, une proportion notable de patients n'est pas éligible à ce traitement intensif : pour des taux de réponse initiaux globalement satisfaisants (taux de réponse global d'environ 75 à 85 %), les taux de réponse complète varient alors de 30 à 75 % selon les protocoles de traitement et les rechutes restent la règle, malgré un allongement récent de la survie sans progression du fait de l'utilisation du rituximab en entretien. Aujourd'hui, cette maladie reste incurable [4].

La macroglobulinémie de Waldenström (MW)

La maladie de Waldenström est une hémopathie lymphoïde B rare, d'évolution classiquement indolente, liée à la prolifération médullaire de cellules tumorales à différenciation lymphoplasmo-cytaire, qui produisent et sécrètent une immunoglobuline M (IgM) monoclonale. Cette IgM monoclonale peut entraîner, en elle-même, diverses manifestations cliniques ou biologiques, du fait de ses propriétés physico-chimiques (hyperviscosité, cryoprécipitation) ou du fait d'une activité auto-immune propre (neuropathie périphérique, cytopénies...).

Le diagnostic est établi par un examen médullaire retrouvant une infiltration lymphocytaire à différenciation lymphoplasmo-cytaire, dont le phénotype est similaire à celui des cellules des lymphomes de la zone marginale, ce qui complique la délimitation du cadre nosologique. La présence d'une IgM monoclonale est démontrée par une immunofixation des protéines sériques ;

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/6189968>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/6189968>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)