

Traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en 2011

Michel Tulliez^{a,*}

RÉSUMÉ

La leucémie myéloïde chronique a été un modèle pour le développement des thérapies ciblées et l'imatinib, agissant sur le produit de l'oncogène BCR-ABL, a transformé l'histoire naturelle de la maladie durant la dernière décennie. La mise en évidence de la résistance à l'imatinib liée au développement de mutations de BCR-ABL a favorisé le développement d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de deuxième génération : le nilotinib et le dasatinib. Ces deux molécules sont plus puissantes que l'imatinib et se sont révélées efficaces chez les patients en échec de l'imatinib. Certaines mutations ne sont sensibles qu'à l'une ou à l'autre de ces deux molécules et la mutation T315I est responsable d'une résistance aux 3 inhibiteurs. Les essais débutent avec un inhibiteur de 3^e génération ciblant cette redoutable mutation. Le traitement par l'imatinib peut être interrompu sans risque chez les patients ayant obtenu une réponse moléculaire complète persistant pendant au moins deux ans. Les premiers résultats mettant en évidence l'absence du transcrit détectable chez 40 % des patients après arrêt du traitement sont très prometteurs. Au cours des prochaines années, de véritables guérisons peuvent être espérées, ce qui nécessite la réalisation de deux objectifs :

- permettre l'interruption du traitement chez un maximum de patients : déjà le nilotinib et le dasatinib en première ligne se sont révélés plus efficaces que l'imatinib avec des taux plus élevés de rémission cytogénétique complète et une rémission plus rapidement obtenue ainsi que des taux diminués de progression vers des phases accélérées ou acutisées. L'association de l'interféron pégylé à l'imatinib en première ligne entraîne une nette amélioration des résultats de l'imatinib. Les premiers essais d'association ITK2 + interféron pégylé débutent ;
- réduire le risque de rechute après arrêt du traitement, ce qui nécessite le développement de nouvelles stratégies ciblant la cellule souche leucémique.

Leucémie myéloïde chronique – thérapies ciblées – inhibiteurs de tyrosine kinase.

1. Introduction

Le pronostic, autrefois très sombre, de la leucémie myéloïde chronique (LMC) a été radicalement transformé au

^a Service d'hématologie biologique

Groupe hospitalier universitaire Henri-Mondor
51, av. du Maréchal de Lattre-de-Tassigny
94010 Créteil cedex

* Correspondance

michel.tulliez@hmn.aphp.fr

article reçu le 31 mars, accepté le 15 avril 2011

© 2010 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

SUMMARY

Summary: Chronic myeloid leukaemia' treatment

Chronic myeloid leukaemia is a model of how the molecular understanding of a disease can transform the therapy and the monitoring. imatinib which targets the oncogene product BCR ABL has transformed the natural history of this disease during the last decade. The recognition that some patients develop mutations within BCR-ABL induced the development of the second generation tyrosine kinase inhibitors (TKI), nilotinib and dasatinib. Both compounds are more potent than imatinib and have proved effective in patients with CML in failure with imatinib. T315I mutation on BCR-ABL confers resistance to all three drugs. Third generation of TKI is now appearing, targeting this highly resistant mutation. Imatinib can be safely discontinued in patients with complete molecular remission of at least two years duration; a longer follow up is needed but the 40 % of patients who had not relapsed are highly promising. Within the next years a cure of patients may be considered if two conditions are fulfilled:

- make the treatment discontinuation available for all patients: nilotinib and dasatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia are superior to imatinib with higher rates of complete cytogenetic remission, faster time to remission, and reduced rates of progression to accelerated phase or blast crisis. The addition of Peg Interferon α 2A to imatinib therapy in first line, results in significantly higher rates of molecular response;
- decrease the probability of relapse after treatment discontinuation with strategies targeting the leukemic stem cell.

Chronic myeloid leukemia – targeted therapies – tyrosine kinase inhibitors.

début de ce siècle par la première thérapeutique ciblée, l'imatinib (Glivec[®]) puissant inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL. En 2006-2007, ont été publiés les premiers résultats d'études montrant l'efficacité des inhibiteurs de tyrosine kinase de 2^e génération (ITK2), nilotinib (Tasigna[®]) et dasatinib (Sprycel[®]) pour le traitement des échecs de l'imatinib.

Au cours des quatre dernières années, de nombreuses études ont encore fait progresser la prise en charge de la LMC. Très récemment, les résultats des protocoles de phase III démontrant l'efficacité des ITK2 versus imatinib

en première ligne font maintenant discuter l'indication de ces molécules pour le traitement initial de la LMC.

Deux études françaises ont apporté des éléments essentiels pour discuter l'avenir de la prise en charge thérapeutique de la LMC au cours des prochaines années :

- le protocole SPIRIT, qui a mis en évidence l'intérêt de l'association Glivec®-interféron pégylé à l'interféron ;
- le protocole STIM (STop IMatinib), qui a démontré que certains patients en réponse moléculaire « complète » peuvent, après arrêt du traitement de la LMC par l'imatinib, demeurer en maladie résiduelle non détectable.

2. Le traitement de la LMC par l'imatinib

2.1. L'imatinib reste encore à ce jour le traitement de référence de la LMC en première ligne

L'étude internationale IRIS, débutée en 2000-2001, avait pour objet de comparer l'imatinib 400 mg/jour au traitement de référence interféron + aracytine (553 patients dans chaque bras). Après avoir très vite démontré la grande supériorité du bras imatinib, cette étude a permis de suivre une importante cohorte de patients traités par imatinib depuis dix ans. En 2009, 322 patients du bras imatinib étaient encore suivis dans le protocole avec une survie globale de 85 % (93 % en excluant les décès non liés à la LMC) [1]. Le taux annuel d'évolution vers la phase accélérée ou la phase blastique était inférieur à 1 %. L'obtention de la réponse cytogénétique complète apparaît comme un facteur essentiel du pronostic et ce pronostic est encore amélioré pour les patients atteignant la réponse moléculaire majeure (RMM) (**tableau I**) (survie sans événement à 84 mois, 95 % pour les patients atteignant la RMM au 18^e mois).

Il faut cependant souligner que sur 553 patients, 221 (40 %) avaient quitté le protocole en 2009 pour divers motifs, 43 (8 %) pour intolérance et 82 (15 %) pour inefficacité ou perte d'efficacité.

L'analyse de divers protocoles ou de cohortes de patients suivis en dehors de tout protocole montre en pratique que 30 à 40 % des patients sont déclarés résistants ou intolérants à l'imatinib 400 mg et nécessitent le recours à une modification du traitement.

2.2. Les échecs de l'imatinib

Les échecs de l'imatinib peuvent être liés soit à une résistance au traitement, soit à une intolérance.

2.2.1. Résistance

2.2.1.1. La résistance à l'imatinib peut être primaire ou secondaire

- La résistance primaire est définie par l'absence de réponse hématologique complète (RHC) à 3 mois, de réponse cytogénétique partielle (RCyP) à 6 mois, de réponse cytogénétique complète (RCyC) à 1 an, et de réponse moléculaire majeure (RMM) à 18 mois.
- La résistance secondaire correspond à la perte d'une réponse hématologique ou cytogénétique, ou la réascension du taux de BCR-ABL.

2.2.1.2. Les causes de ces résistances peuvent être multiples

■ Résistances non liées à la cellule

- Le défaut d'observance, longtemps sous estimé, a récemment été identifié comme un des facteurs principaux de résistance [2].

- La molécule OCT1 joue un rôle essentiel pour permettre l'entrée de l'imatinib dans la cellule. De nombreuses publications récentes ont montré une corrélation entre la qualité de la réponse à l'imatinib, et l'expression de la molécule OCT1. L'évaluation de l'expression de la molécule OCT1 semble avoir une grande valeur pronostique, mais elle n'est pas disponible actuellement en routine [3].

- Le taux sérique résiduel de l'imatinib est influencé par la posologie, mais aussi l'observance du traitement, les capacités d'absorption intestinale, et certaines interactions médicamenteuses. Plusieurs publications ont montré la corrélation entre le taux résiduel de l'imatinib et la qualité de la réponse cytogénétique et moléculaire. La détermination du taux résiduel de l'imatinib est maintenant disponible dans la plupart des centres d'hématologie prenant en charge les LMC [4].

■ Résistances liées à la cellule

- L'amplification du gène BCR-ABL in vitro a permis d'obtenir des clones cellulaires résistant à l'imatinib [5]. Ce mode de résistance apparaît cependant exceptionnel chez les patients.

- Les mutations dans le domaine tyrosine kinase de BCR-ABL sont responsables de la majorité des résistances à

Tableau I – Critères de réponses au traitement : modalités de surveillance.

Réponse hématologique complète (RHC)	Réponse cytogénétique (RCy)	Réponse moléculaire (RM)
• Plaquettes < 500 x 10⁹/L • Leucocytes < 10 x 10⁹/L • Pas de myélémie • Basophiles < 5 % • Pas de splénomégalie	Complète (RCyC) Ph+ 0 % Partielle (RCyP) Ph+ 1-35 % Mineure (RCyM) Ph+ 36-65 % Minimale Ph+ 66-95 % Aucune Ph+ > 95 % Majeure = complète + partielle (RCyM)	Ratio BCR-ABL/gène de contrôle • Réponse majeure ≤ 0,10 % (RMM) • Réponse moléculaire « complète » - RMC ⁴ < 0,01 % - RMC ^{4,5} < 0,0032 % - RMC ⁵ < 0,001 %
Suivi • Tous les 15 jours jusqu'à obtention de la RHC • Puis tous les 3 mois	Suivi • Au diagnostic à 3 et 6 mois • Tous les 6 mois jusqu'à RCyC	Suivi • Tous les 3 mois jusqu'à RMM • Puis tous les 6 mois

Recherche de mutation : en cas d'échec, de réponse suboptimale, d'augmentation significative du transcrit et avant tout changement de traitement.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7656216>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7656216>

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