

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenu publiquement le 09/05/12
Par Melle DESCAMPS Marie

PRISE EN CHARGE DES LEUCEMIES MYELOÏDES CHRONIQUES
RESISTANTES A L'IMATINIB

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Patrick Duthilleul

Assesseur : Monsieur le Professeur Thierry Dine

Membre extérieur : Monsieur le Docteur José Fernandez



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents :	Madame Stéphanie DAMAREY Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ Professeur Régis MATRAN Professeur Salem KACET Professeur Paul FRIMAT Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE Professeur Patrick PELAYO Madame Claire DAVAL Madame Irène LAUTIER Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique

M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVÀ	Frank	Pharmacie Galénique
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Melle	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	CREN	Yves	Information Médicale - Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille Nord de France
Pôle de Recherche
et d'Enseignement Supérieur



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS :

A Monsieur le Professeur Patrick Duthilleul,

Ayant eu beaucoup de plaisir à suivre vos enseignements durant mes années d'étude, c'est un honneur pour moi que vous ayez accepté de présider cette thèse. Je vous suis grandement reconnaissante de vos conseils et de votre gentillesse. Veuillez trouver ici l'expression de mes plus vifs remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur José Fernandez,

Je vous remercie très chaleureusement d'avoir accepté de diriger ce travail et de m'avoir fait profiter de votre connaissance des patients, ainsi que de votre savoir en hématologie.

A Monsieur le Professeur Thierry Dine,

Je vous remercie grandement de m'avoir fait l'honneur de faire partie de ce jury. Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements.

Je dédie ce travail à :

Ma mère,

Merci pour ton soutien au quotidien durant toutes ces années, ton amour et ta complicité.

Mon père,

Merci pour ton soutien et ton amour

Mes grands-parents,

Merci d'être toujours à mes côtés. Je vous suis extrêmement reconnaissante de vos encouragements permanents et de votre amour si cher à mes yeux.

Madame Mahieu et tout le personnel de la pharmacie,

C'est avec grand plaisir que j'ai effectué tous mes stages au sein de la pharmacie. Je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir tant appris.

Julien et sa famille,

Quelle chance d'être ton amie ! Merci pour ton soutien durant ces années d'étude. Que de fous rires, que de beaux moments passés et à venir...

Mes amis du lycée St Jacques,

Merci pour ces incroyables soirées passées à vos côtés, pour votre soutien quotidien et votre amitié qui m'est si chère.

Aude,

Merci de m'accorder ton amitié depuis la première année. Que de bons moments passés en TP ! Je te remercie pour cette très belle entraide durant ces six années.

Mes amis pharmaciens,

Merci d'avoir rendu ces années d'étude si agréables...

Emmanuelle et Christophe,

Merci d'être toujours là et de me faire passer de si jolis moments en concours.

Table des matières

Introduction :	14
I. Généralités sur la LMC	15
1) Epidémiologie	15
2) Physiopathologie	15
A) Mécanisme général.....	15
B) Le réarrangement BCR-ABL.....	16
C) Conséquences cellulaires du réarrangement BCR-ABL	17
a) Croissance et prolifération.....	17
b) Effet anti-apoptotique	17
c) Altérations des propriétés d'adhésion.....	18
d) Instabilité génomique	18
3) Diagnostic	19
A) Signes cliniques	19
B) Signes biologiques	20
a) Hémogramme	20
b) Myélogramme	21
c) Biopsie ostéo-médullaire	22
d) Caryotype.....	23
e) Biologie moléculaire	25
f) Autres examens	26
i. Le taux de phosphatases alcalines leucocytaires (Score de Kaplow) .	26
ii. Exploration de l' hémostasie.....	26
iii. Les anomalies biochimiques	26
iv. L'échographie abdominale.....	26
4) Diagnostic différentiel	26
5) Evolution	27
6) Stratégies thérapeutiques	28
II. Le Glivec®, mécanismes de résistance	30
1) Mécanisme d'action	30
2) Origine de l'instauration du Glivec® en tant que traitement de première intention de la LMC	31
3) Indication, posologie et contre-indications	32
4) Suivi régulier	32
5) Définition de la réponse à l'imatinib	33
6) Résistance au Glivec®	37
A) Définitions	38
B) Conditions requises pour une réponse à l'imatinib : Relations Structure-Activité.....	38
C) Différents mécanismes de résistance à l'imatinib	39
a) Mutations ponctuelles dans BCR-ABL	39
i. Origine.....	39
ii. Localisation.....	39
iii. Répercussions cliniques	40
iv. Différentes réponses aux différents inhibiteurs de tyrosine kinase en fonction du statut mutationnel?.....	41
b) Amplification et duplication du gène BCR-ABL	41
c) Mécanismes pharmacologiques	42
i. Efflux et influx du médicament.....	42
ii. Concentration plasmatique du médicament.....	43

d)	Aberrations cytogénétiques indépendantes de BCR-ABL.....	44
e)	Activation de voies de signalisation.....	44
f)	Modifications épigénétiques.....	46
7)	<u>Intolérance au Glivec®</u>	47
III.	Les alternatives au Glivec®	49
1	<u>Augmentation de la dose d'imatinib</u>	49
2	<u>Inhibiteurs de tyrosine-kinase de deuxième génération</u>	50
A)	Indications, aspect réglementaire et posologies.....	50
a)	Indications.....	50
b)	Aspects réglementaires.....	51
c)	Posologies.....	51
B)	Structure chimique et efficacité.....	53
C)	Analyse des études cliniques disponibles.....	56
a)	Dasatinib.....	56
i.	Étude START-C (= Étude 180-013 dans le rapport d'évaluation européen).....	56
ii.	Étude START-A (= Étude CA 180-005 dans le rapport d'évaluation européen).....	58
iii.	Étude START-B (= Étude CA 180-006 dans le rapport d'évaluation européen).....	59
iv.	Etude START-L (= Etude CA 180-015 dans le rapport d'évaluation européen).....	60
v.	Etude START-R (= Etude CA 180-017 dans le rapport d'évaluation européen).....	62
vi.	Etude d'optimisation de dose : NCT00123474.....	64
b)	Nilotinib.....	65
i.	Etude NCT00109707.....	65
ii.	Etude NCT0038422.....	66
iii.	Premières données sur l'efficacité du nilotinib en crise blastique.....	69
iv.	Utilisation du nilotinib en troisième intention.....	69
c)	Comparaison de l'efficacité du nilotinib et du dasatinib.....	69
D)	Tolérance.....	71
a)	Principaux effets secondaires rencontrés avec les ITK2.....	71
b)	Effets indésirables nécessitant des précautions d'emploi en fonction du profil physiopathologique des patient.....	74
E)	Facteurs à prendre en compte lors du choix d'un ITK2.....	76
a)	Statut mutationnel du patient.....	76
b)	Profil physiopathologique du patient.....	77
F)	Monitoring des patients sous ITK2.....	78
G)	Premières données sur le dasatinib et le nilotinib dans le traitement de première ligne.....	78
a)	Etude ENESTnd.....	78
b)	Etude DASISION.....	80
3	<u>Autres alternatives</u>	81
A)	Allogreffe de cellules souches.....	81
B)	Les molécules en évaluation.....	83
a)	Inhibiteurs de tyrosine kinase de troisième génération.....	84
i.	Bosutinib (SKI-606).....	84
ii.	AP24534.....	84
iii.	NS-187.....	85
iv.	XL228.....	85
b)	Les inhibiteurs d'Aurora Kinase.....	85

i. Danusertib (PHA-739358)	85
ii. AT9283	86
c) Les inhibiteurs Switch pocket : DCC-2036	86
d) Les modulateurs de l'apoptose : Omacetaxine.....	86
IV. Synthèse concernant l'étude de dossiers de patients du CHR	
de Valenciennes	88
1) <u>Présentation de l'étude</u>.....	88
2) <u>Résultats</u>	89
A) Raison de l'arrêt du traitement par Glivec	89
a) Résistances.....	89
b) Intolérances.....	90
B) Traitement par ITK2	91
a) Efficacité du nilotinib et du dasatinib	91
b) Tolérance du nilotinib et du dasatinib	94
C) Devenir des patients	96
3) <u>Discussion</u>	98
e) Conclusion :	102
f) Bibliographie.....	104
g) <u>Liste des abréviations utilisées</u>	113

Introduction :

La leucémie myéloïde chronique est un syndrome myéloprolifératif prédominant sur la lignée granuleuse. Les anomalies géniques initiales entraînent la synthèse d'une protéine à activité tyrosine-kinase excessive, faisant ainsi de la LMC un modèle unique. Son traitement a été révolutionné en 2001 par l'introduction du premier inhibiteur de tyrosine-kinase : l'imatinib (Glivec®). Ce dernier a fourni des résultats spectaculaires, permettant d'améliorer considérablement le pronostic vital des patients, ainsi que leur qualité de vie. Cependant, les espoirs ont été quelque peu freinés par l'apparition de résistances au médicament; poussant ainsi les chercheurs à mettre au point de nouvelles molécules, dites de deuxième génération. C'est ainsi que, respectivement, en 2006 et 2007, ont été commercialisés deux nouveaux médicaments : le dasatinib, sous le nom de spécialité Sprycel®; et le nilotinib, sous le nom de spécialité Tassigna®. Ces deux médicaments représentent ainsi une alternative très intéressante pour les patients résistants ou intolérants à l'imatinib. De plus, leur utilisation en tant que traitement de première intention de la LMC est actuellement discutée; pendant que parallèlement, des molécules dites de troisième génération sont à l'origine de nouveaux essais cliniques...

I. Généralités sur la LMC

1) Epidémiologie

L'incidence annuelle de la LMC est estimée à : 1 à 1,5 cas pour 100 000 personnes, et sa prévalence à 1 sur 17 000 [1] Cette dernière est en augmentation en raison de la nette baisse du taux de mortalité, au moins pendant les six premières années après le diagnostic. L'âge moyen au diagnostic est de 54 ans et la maladie touche 1,4 homme pour 1 femme. 50% des cas sont des diagnostics fortuits : 97% en phase chronique , 1,6% en phase accélérée et 1,4% en phase blastique. [2] Elle représente 15 à 20% des leucémies de l'adulte et se révèle exceptionnelle avant l'âge de 20 ans. Quelques facteurs favorisants sont identifiés, comme l'exposition au benzène ou aux radiations ionisantes, avec un excès de cas identifiés parmi les survivants de l'attaque atomique au Japon. [3]

2) Physiopathologie

A) Mécanisme général.

La leucémie myéloïde chronique est une hémopathie maligne se traduisant par une expansion de la lignée granulocytaire, sans blocage de maturation. C'est un syndrome myéloprolifératif chronique prédominant sur la lignée granuleuse, lié à un processus clonal affectant une cellule souche très primitive. [4] Dans 95% des cas, une anomalie cytogénétique acquise et récurrente est présente : le chromosome Philadelphie. (Ph) Découvert en 1960 par Nowell et Hungerford, ce dernier résulte d'une translocation réciproque entre les bras longs des chromosomes 9(q34) et 22(q11) dont l'équivalent moléculaire est le réarrangement de deux gènes BCR et ABL en un gène de fusion fonctionnel BCR-ABL. Ce dernier est alors traduit en une protéine de fusion p210 qui présente une activité tyrosine kinase accrue, et qui engendre ainsi la transformation maligne des cellules souches. (figure 1) On observe ainsi une prolifération, un défaut d'adhésion et une mobilisation sanguine des progéniteurs médullaires, une protection vis à vis de l'apoptose des cellules myéloïdes, ainsi qu'une instabilité génomique. Les origines d'apparition d'un tel accident moléculaire restent encore inconnues. [5]

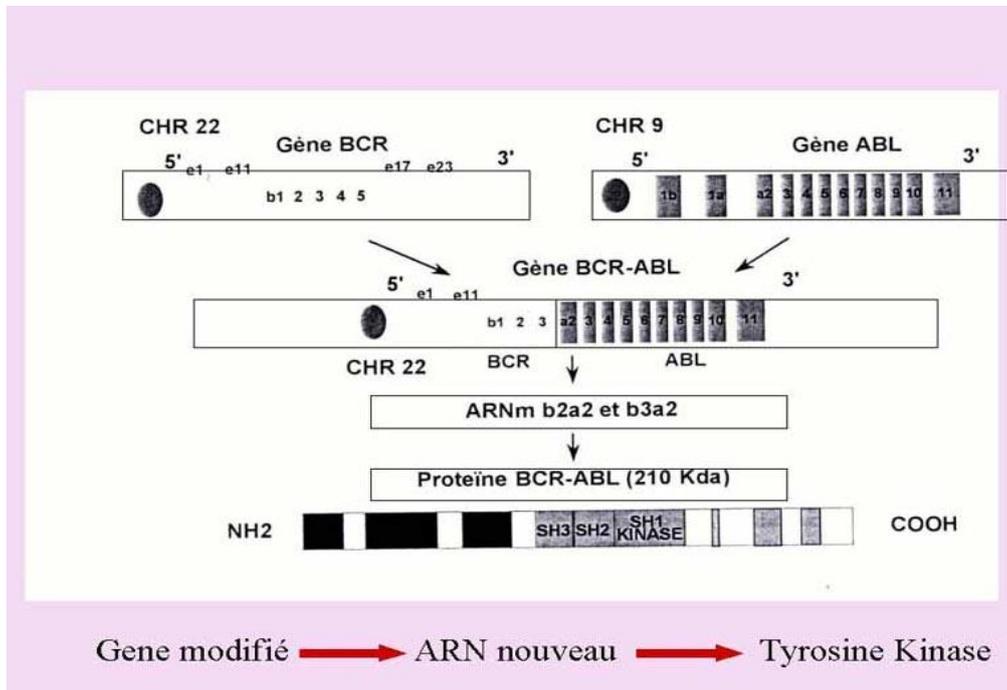


Figure 1 : Translocation réciproque entre les bras longs des chromosomes 9 et 22. [6]

B) Le réarrangement BCR-ABL

Plusieurs types de réarrangements ont été décrits, en fonction de la localisation des points de cassure respectifs de *BCR* et d'*ABL*, à l'origine du gène chimérique *BCR-ABL*. Les points de cassure se situent le plus souvent :

- pour *BCR*, dans la région M-*BCR* entre les exons b2 et b3 ou b3 et b4.
- pour *ABL*, entre les deux exons alternatifs 1a et 1b.

Deux transcrits correspondants (b3a2 et b2a2) sont traduits en deux protéines de 210 kDa voisines, différant de seulement 25 acides aminés. Le transcrit b3a2 est présent dans 60% des LMC, le transcrit b2a2 dans 30% des LMC, et le double transcrit b3a2/b2a2 dans 5 à 10 % des LMC. (figure 2)

D'autres réarrangements plus rares sont possibles avec des points de cassure situés soit en amont de M-*BCR* dans la région m-*BCR* (transcrit e1a2 traduit en une protéine de 190 kDa retrouvé dans 10 à 20 % des leucémies aiguës lymphoblastiques), soit en aval dans la région μ -*BCR* (transcrit e19a2 traduit en une

protéine de 230 kDa retrouvé dans certaines LMC où il est alors associé à une moindre évolutivité). [5]

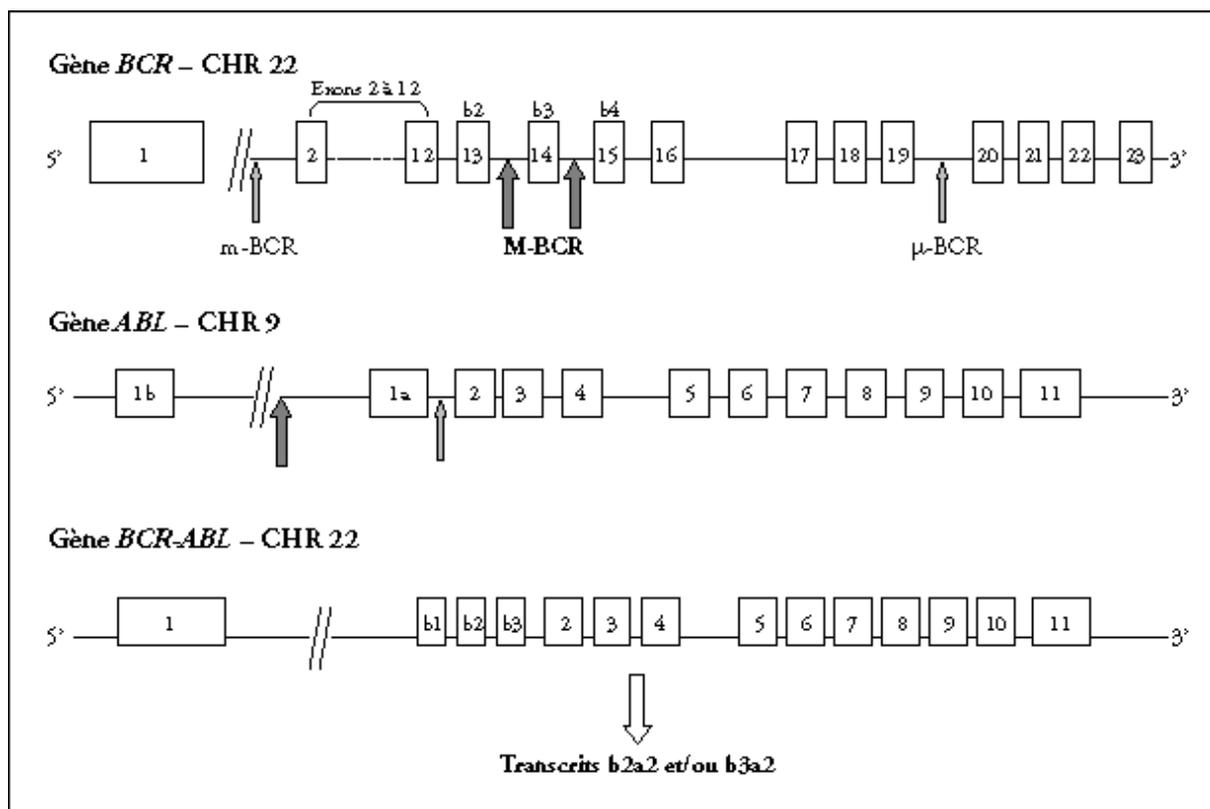


Figure 2: Gènes BCR, ABL, BCR-ABL. Les flèches pleines représentent les points de cassure respectifs de BCR et d'ABL. [5]

C) Conséquences cellulaires du réarrangement BCR-ABL

a) Croissance et prolifération

La croissance et la prolifération permanentes sont dues à l'activation dérégulée des voies de transduction du signal empruntées par les cytokines, notamment les voies Ras, JAK-STAT, PI3kinase et c-Myc.

b) Effet anti-apoptotique

Les mécanismes d'inhibition de l'apoptose par l'oncogène sont multiples : BCR-ABL bloquerait le relargage du cytochrome C de la mitochondrie vers le cytosol, empêchant ainsi l'activation des caspases. Cet effet serait sous la dépendance de protéines de la famille BCL2. BCR-ABL, *via* des protéines adaptatrices (GRB2, SHC,

CRKL) et par l'intermédiaire de Ras et/ou de la PI3kinase, activerait une sérine-thréonine kinase (Akt), maintenant ainsi BAD phosphorylé et donc inactif, ce qui régulerait positivement BCL2.

c) Altérations des propriétés d'adhésion

Les molécules d'adhésion jouent un rôle très important dans la régulation de l'hématopoïèse par le micro-environnement médullaire. Les progéniteurs Ph⁺ de LMC présentent un défaut d'adhésion au stroma médullaire, échappant ainsi en grande partie à cette régulation.

d) Instabilité génomique

La progression vers les phases accélérée puis blastique s'accompagne d'anomalies génétiques additionnelles, marqueurs d'une instabilité génomique croissante (duplication du chromosome Ph, trisomie 8 ou isochromosome 17). La responsabilité de BCR-ABL dans l'apparition de cette instabilité génomique est grandement suspectée. Un des mécanismes possibles est une régulation négative d'enzymes de réparation de l'ADN (DNA-PKcs) induite par BCR-ABL *via* la voie du protéasome. [5]

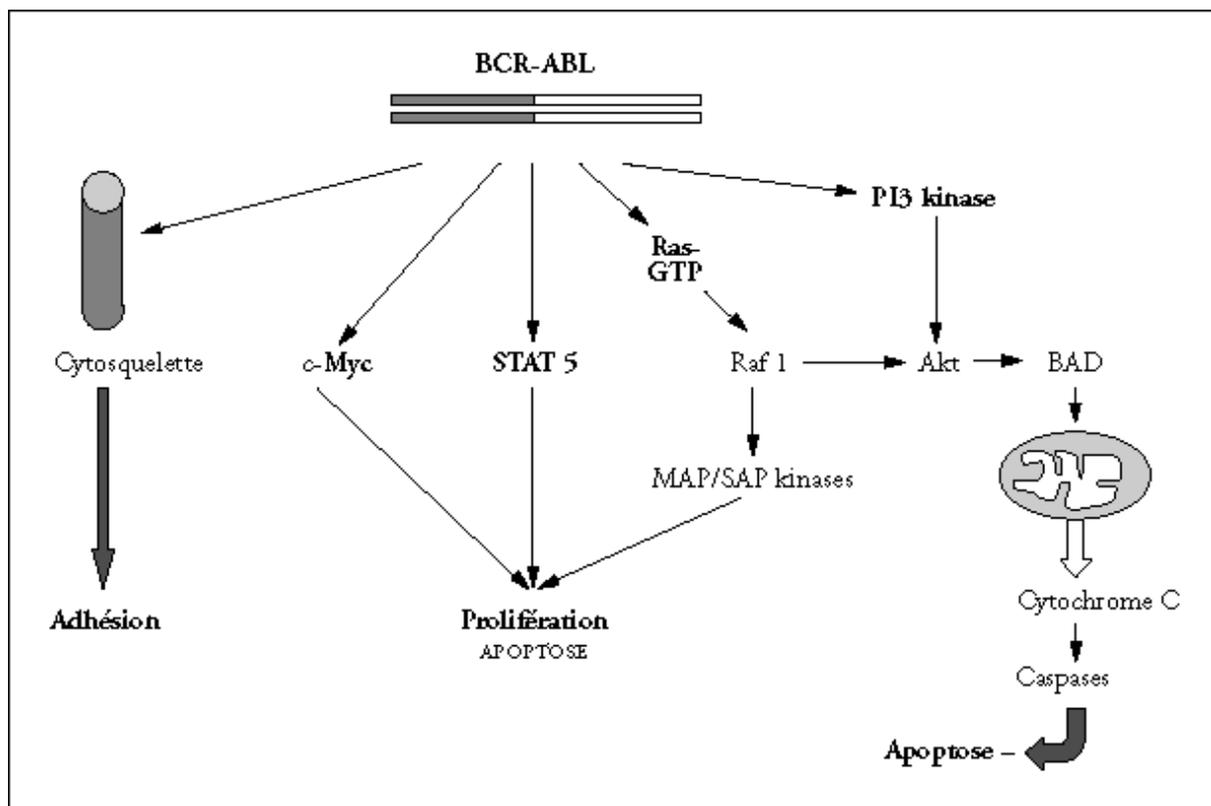


Figure 3: Schéma simplifié des voies activées par l'activité kinase dérégulée de BCR-ABL. [5]

De gauche à droite, on peut voir la voie du proto-oncogène C-MYC (accroissement de la prolifération), la voie JAK-STAT (généralement utilisée par de nombreux facteurs de croissance, et qui, activée de façon constitutive confère au clone leucémique une indépendance vis à vis de ces facteurs), la voie médiée par RAS (prolifération accrue, activation de gènes d'activité encore mal connue, production de protéines anti-apoptotiques), et enfin une voie médiée par des enzymes appelés Phosphatidyl Inositol Kinase (PI3 kinase), qui engendre également la production d'un facteur antiapoptotique.[7]

3) Diagnostic

A) Signes cliniques

Souvent découverte de manière fortuite, la LMC en phase chronique peut se révéler totalement asymptomatique. Lorsque la leucocytose augmente, des symptômes peuvent survenir; les plus fréquents sont : asthénie, splénomégalie (présente dans

60 à 70% des cas [6]), sensibilité sternale, perte de poids. Moins souvent, on peut observer une hépatomégalie, une sensation de réplétion abdominale, des douleurs épigastriques et de la fièvre.[7]

Les signes d'accélération sont une altération de l'état général, de la fièvre, des douleurs osseuses, des sueurs nocturnes, une augmentation du volume de la rate.[6]

Des complications thrombotiques sont fréquemment associées, et des hémorragies cutanéomuqueuses peuvent être présentes. Enfin, la leucémie myéloïde chronique se caractérise par une absence d'adénopathies.

B) Signes biologiques

a) Hémogramme

L'hémogramme est généralement caractéristique, il est un élément clef dans la démarche diagnostique. Il met en évidence une hyperleucocytose importante et variable parfois supérieure à 100 G/L. Cette hyperleucocytose est représentée par une polynucléose neutrophile associée à une myélémie. Cette dernière est représentée essentiellement par des myélocytes et métamyélocytes neutrophiles.

(figure 4) Lors de la phase chronique, la blastose sanguine est inférieure à 15%. Une anémie est fréquente, modeste, normochrome, normocytaire, arégénérative ; elle est parfois plus intense ou absente. La numération plaquettaire est souvent augmentée (400-700 G/L), rarement supérieure à 10^3 G/L.

La basophilie, très caractéristique est souvent présente au diagnostic et son augmentation lors de l'évolution est considérée comme un signe d'accélération de la maladie à partir d'un certain taux de globules blancs.[8]

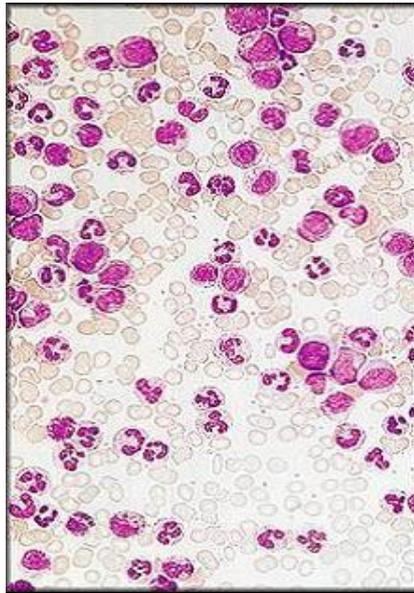


Figure 4: Hémogramme d'une LMC en phase chronique [8]

b) Myélogramme

Le myélogramme n'a pas d'intérêt diagnostique; cependant il est réalisé pour l'étude cytogénétique. De plus, il est indispensable pour déterminer le pourcentage de blastes, inférieur à 5% lors de la phase chronique. On observe une moelle, hypercellulaire, avec une hyperplasie de la lignée granulocytaire neutrophile, qui représente environ 90 à 95% des éléments nucléés. De plus, on observe également une hyperplasie de la lignée mégacaryocytaire avec présence de micromégacaryocytes. Dans plus de 30% des cas, on pourra observer la présence d'histiocytes d'aspect bleu de mer. (figure 5)

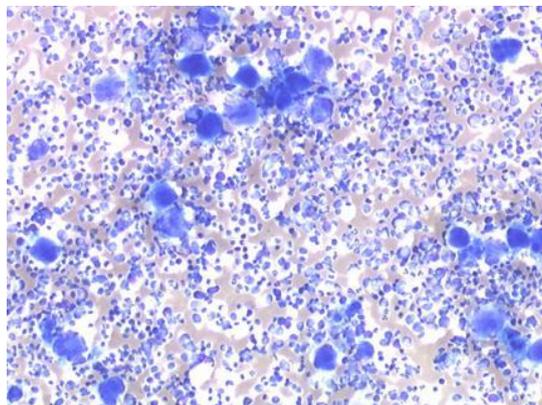
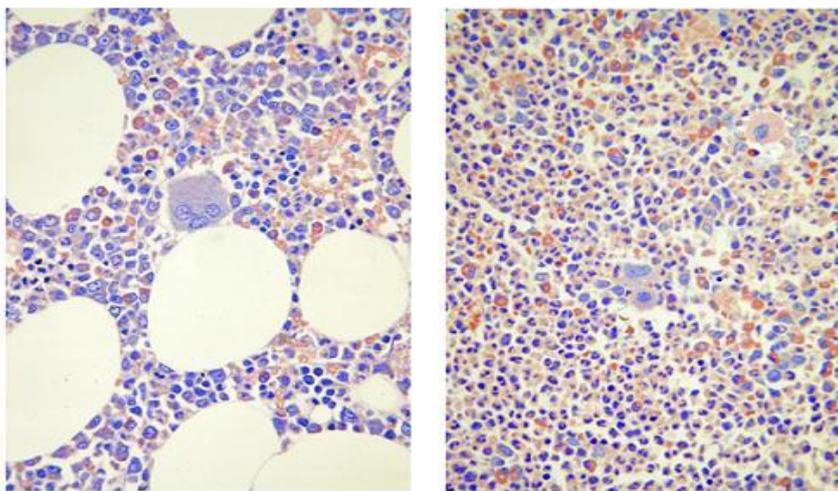


Figure 5 : Myélogramme d'une LMC en phase chronique
Etalement médullaire richement cellulaire, avec de nombreux mégacaryocytes de taille normale ou réduite. [4]

c) Biopsie ostéo-médullaire

La biopsie ostéo-médullaire montre une moelle très riche avec disparition des adipocytes et absence de myélofibrose. Le rapport G/E augmenté atteste de l'hyperplasie granulocytaire.[4] (figure 6)

Moelle Normale LMC Phase Chronique



Biopsie Ostéo médullaire

Figure 6: Comparaison d'une BOM normale et d'une BOM de LMC [8]

d) Caryotype

Le plus souvent réalisé sur le produit d'aspiration médullaire , mais parfois aussi sur le sang, il met en évidence , dans 95 % des cas , la présence du chromosome Philadelphie (Ph), résultat de la translocation réciproque et équilibrée entre les bras longs des chromosomes 9 et 22: $t(9;22)(q34;q11)$. Sur le bras long du chromosome 9, la région ABL se coupe et sa partie télomérique vient se localiser à la place de la partie télomérique du bras long du chromosome 22 , dans une région appelée BCR (breakpoint cluster region) . Cette translocation aboutit à un chromosome 22 très court (Ph) sur lequel se trouve le gène chimérique BCR- ABL , formé du début de BCR et de la fin d'ABL. (figures 7 et 8) Le caryotype permet de quantifier le nombre de mitoses Philadelphie positives, il représente ainsi un outil précieux pour le diagnostic, ainsi que pour le suivi thérapeutique en permettant l'évaluation de la réponse au traitement. Il est le moyen d'affirmer si le patient entre ou non dans une phase de rémission cytogénétique. [8] Au moment du diagnostic, le chromosome Ph est en général isolé, mais parfois on retrouve déjà une ou plusieurs anomalies apparaissant au cours de l'évolution , qui sont une trisomie 8 ou 19 , une duplication du Ph, ou des anomalies du chromosome 17. [4]

Caryotype: LMC PC au diagnostic

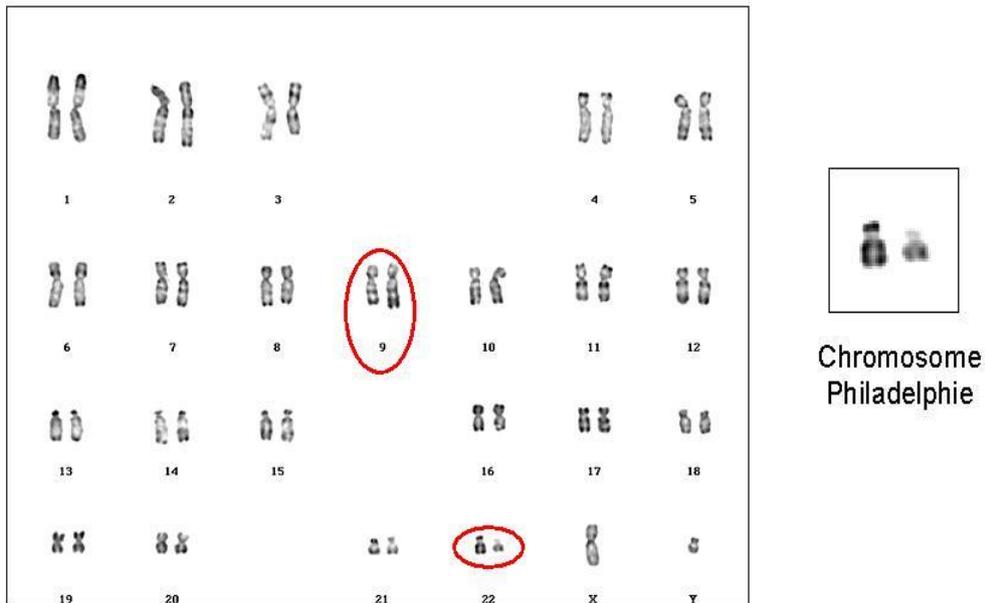


Figure 7 : Caryotype d'un patient atteint de LMC [8]

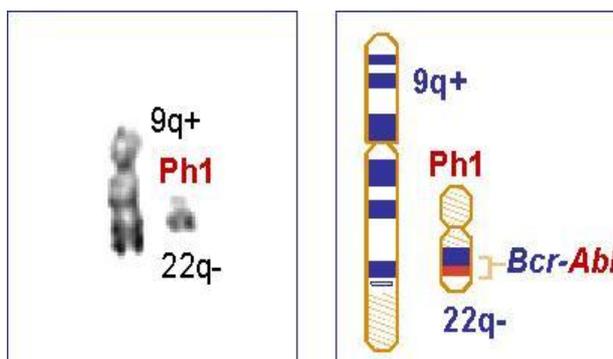


Figure 8: Modélisation du chromosome Philadelphie [8]

Dans 5 à 10 % des cas, le chromosome Philadelphie n'est pas retrouvé tel quel , mais impliqué dans des translocations complexes. Le chromosome Ph est alors dit masqué. Pour poser le diagnostic de LMC , on utilise alors la technique d'hybridation par fluorescence in situ (FISH).[4] (figure 9)

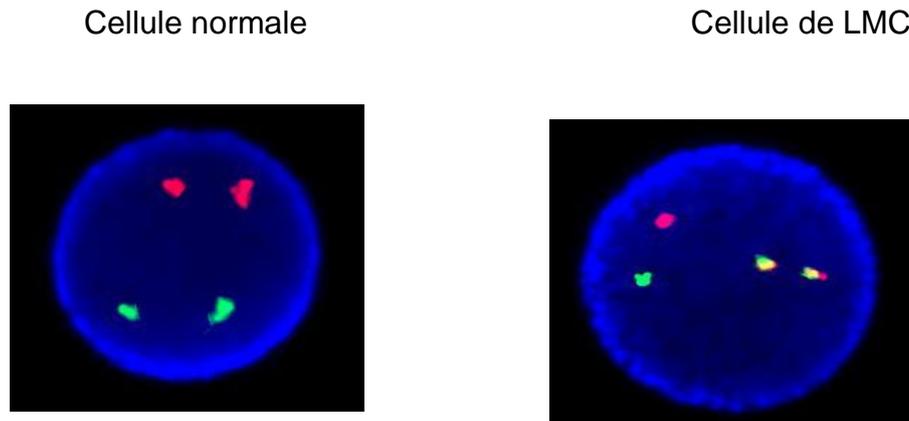


Figure 9: Technique d'hybridation par fluorescence in situ (FISH)
 (Sonde BCR en vert, sonde ABL en rouge, Détection du gène de fusion BCR-ABL en jaune.) [8]

e) Biologie moléculaire

Les techniques de Southern Blot et de RT PCR sont des techniques très sensibles et spécifiques , qui permettent au diagnostic la mise en évidence du réarrangement BCR–ABL. En suivi thérapeutique, elles permettent de quantifier le nombre de transcrits de fusion, et ainsi d'évaluer la maladie résiduelle pour définir le niveau de la rémission moléculaire.

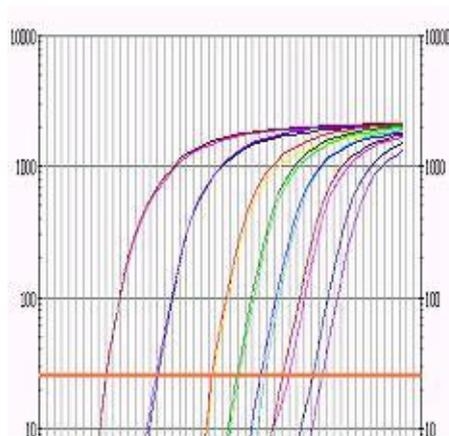


Figure 10: PCR quantitative pour le réarrangement BCR-ABL [8]

f) Autres examens

i. Le taux de phosphatases alcalines leucocytaires (Score de Kaplow)

Historiquement, il est typiquement effondré dans la LMC en phase chronique, mais cet examen cytochimique n'a plus sa place dans la démarche du diagnostic de la LMC.

ii. Exploration de l'hémostase

Une thrombopathie est fréquente expliquant les anomalies de l'agrégation plaquettaire, et du temps de saignement.

iii. Les anomalies biochimiques

L'hyperuricémie est fréquemment observée en corollaire de l'hyperleucocytose. Elle peut être à l'origine de complications, à prévenir par des mesures d'hydratation alcaline. Les taux de vitamine B12, du lysozyme et de la transcobalamine sont habituellement augmentés; ceci est directement lié à la polynucléose neutrophile.

iv. L'échographie abdominale

Elle permet la mesure précise des volumes spléniques et hépatiques . [8]

4) Diagnostic différentiel

En théorie, il doit être fait avec les hyperleucocytoses réactionnelles avec myélémie, observées en cas d'états infectieux ou inflammatoires sévères, ou encore en cas de métastases médullaires des cancers. Cependant, la situation clinique est différente.

En pratique, la LMC doit être distinguée des autres syndrômes myéloprolifératifs Phi négatifs tels que la splénomégalie myéloïde chronique, la thrombocytémie essentielle et la polyglobulie essentielle.

5) Evolution

La LMC évolue, après une phase chronique de 3 à 4 ans, puis une phase accélérée de transition d'une durée variable, vers une phase blastique caractérisée par une leucémie aigue rapidement mortelle. [5] Cette crise blastique est marquée par la présence de plus de 20 % de blastes dans la moelle. Ces blastes peuvent être de la lignée lymphoïde dans 1/3 des cas (on parle d'acutisation lymphoïde : figures 11) ou de la lignée myéloïde (acutisation myéloïde : figures 12), dans 2/3 des cas. En dehors de rares exceptions, la crise blastique est toujours fatale à bref délai, de quelques mois à un an. Les signes d'accélération sont : une altération de l'état général avec l'apparition de fièvre, une difficulté croissante de contrôler la leucocytose avec le traitement habituel, l'augmentation de la blastose périphérique ou de formes jeunes en plus grand nombre, un excès de blastes médullaires, une hyperéosinophilie ou une basophilie supérieure à 20 %, une anémie ou une thrombocytopénie d'apparition progressive, une thrombocytose, une splénomégalie progressive, l'apparition de myélofibrose et enfin l'apparition d'anomalies chromosomiques secondaires au caryotype. [7]

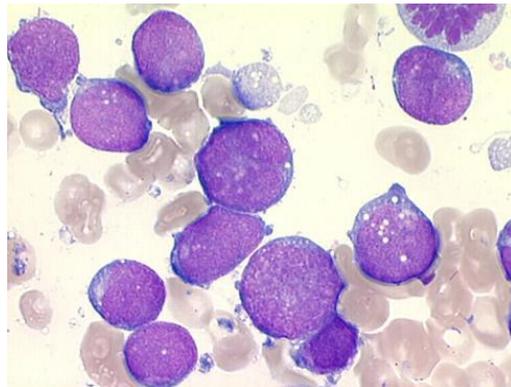


Figure 11: Transformation blastique lymphoïde : aspect de la moelle[4]

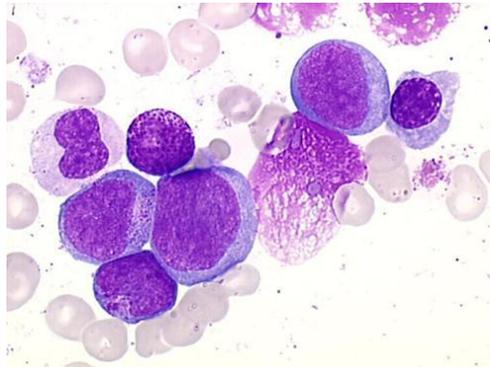


Figure 12: Acutisation myéloïde : aspect du myélogramme [4]
Présence d'un excès de grands blastes d'allure myéloblastique

6) Stratégies thérapeutiques

Le traitement est indispensable dans la mesure où le décès survient en moins de deux ans sans traitement. Le but du traitement est de diminuer le plus possible le nombre de cellules Ph+, car la présence du chromosome Philadelphie entraîne une instabilité du génome, l'apparition d'anomalies chromosomiques supplémentaires et à terme la crise blastique.

L'objectif général réside en la réduction de la masse tumorale, à savoir le nombre de cellules leucémiques. Plusieurs niveaux de rémission (hématologique, cytogénétique et moléculaire) sont définis grâce à différents critères.

Le seul traitement curatif est l'allogreffe de moelle osseuse. Elle est cependant limitée aux patients de moins de 55 ans, possédant un donneur HLA identique, apparenté ou non. Ceci concerne potentiellement 30% des patients.

La majorité des patients est traitée par chimiothérapie : depuis 2001 (année d'introduction de l'imatinib), les protocoles thérapeutiques utilisent tous un inhibiteur de l'activité tyrosine-kinase (de première génération, ou de seconde génération en

cas de résistance), parfois associé à une autre molécule (interféron alpha, aracytine).

Le traitement de référence est un inhibiteur de tyrosine kinase de première génération, appelé Glivec® (imatinib).

En cas de résistance au Glivec, on utilise un inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération : le dasatinib (Sprycel®) ou le nilotinib (Tassigna®) .

Le traitement de la phase blastique utilise des polychimiothérapies incluant un inhibiteur de tyrosine-kinase. Les succès sont limités mais des rémissions sont observées. [4]

L'hydroxyurée (Hydréa®) peut être utilisée en traitement court pour diminuer rapidement l'hyperleucocytose, avant le traitement spécifique. Bien que rares, les complications potentiellement mortelles d'une hyperleucocytose peuvent être les premiers signes d'une LMC. Parmi celles-ci, on note des symptômes non spécifiques du système nerveux central, des difficultés respiratoires ou des troubles visuels. Ce traitement doit être combiné avec une hydratation suffisante associée à un traitement hypouricémiant.[9]

II. Le Glivec®, mécanismes de résistance

1) Mécanisme d'action

Comprendre le mécanisme moléculaire impliqué dans le développement de la LMC a permis de développer des thérapies ciblées. En effet, le réarrangement BCR-ABL est un modèle unique dans la mesure où il est nécessaire et suffisant pour initier la transformation des cellules souches hématopoïétiques; celui-ci est donc une excellente cible pour le développement de médicaments. L'imatinib est un inhibiteur de la tyrosine-kinase ABL, appartenant à la famille des 2-phenylamino pyrimidines. (figure 13) Il a été créé en utilisant la structure du site de liaison de l'ATP de la kinase ABL. L'imatinib inhibe ainsi de façon compétitive le site de liaison de l'ATP au domaine tyrosine-kinase de la protéine BCR-ABL; et stabilise cette dernière sous sa forme inactive. Il empêche ainsi l'autophosphorylation de la kinase et la phosphorylation de ses substrats, inhibant la prolifération des cellules leucémiques et induisant l'apoptose. (figure 14) L'imatinib, réelle thérapie ciblée, a donc constitué une révolution dans la prise en charge de la LMC. [10]

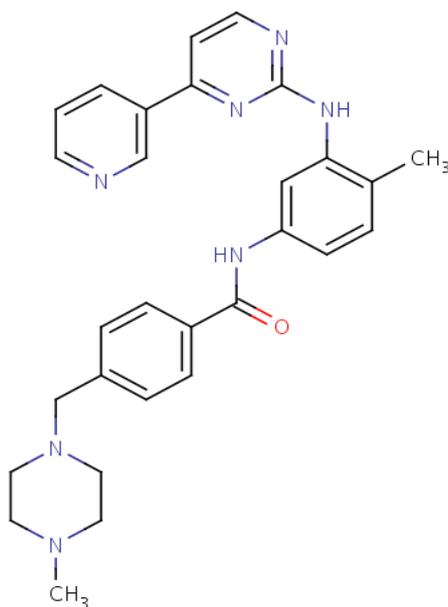


Figure 13: Formule chimique de l'imatinib [11]

Son nom chimique est *N*-(4-méthyl-3-[[4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]phényl)-4-[[4-méthylpiperazin-1-yl]méthyl]benzamide et sa formule chimique est C₂₉H₃₁N₇O.

Son poids moléculaire est 493.6027.[11]

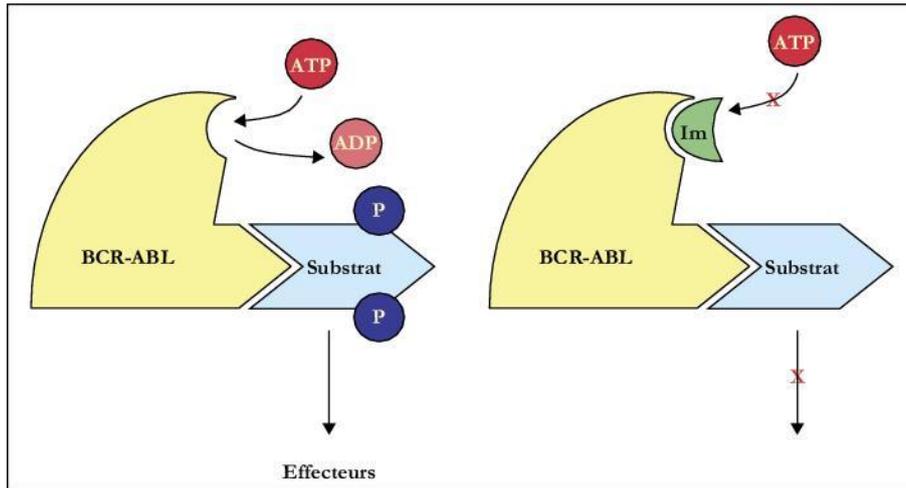


Figure 14: Mécanisme d'action de BCR-ABL et de son inhibition par l'imatinib [12]
L'imatinib occupant le site de liaison de l'ATP, ce dernier ne peut se fixer à BCR-ABL. La phosphorylation des substrats est alors impossible, ce qui conduit à l'apoptose des cellules leucémiques.

2) Origine de l'instauration du Glivec® en tant que traitement de première intention de la LMC

L'étude IRIS est une étude randomisée internationale qui a comparé l'efficacité et la tolérance de l'interféron associé à la cytarabine et celles de l'imatinib. Cette étude a permis d'établir l'imatinib comme traitement de première intention de la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée. En effet, l'imatinib a permis d'obtenir un an après le début du traitement, une réponse hématologique complète chez 96% des patients et une réponse cytogénétique complète chez 69% des patients.[13] Le suivi durant huit ans de l'étude IRIS a montré, chez les patients recevant l'imatinib, une survie sans évènement de 81% et une survie globale de 85 %. Dans la mesure où près de 64 % des patients sous interféron ont changé de traitement pour l'imatinib au cours des neuf premiers mois de traitement, les avantages au niveau de la survie conférés par l'interféron ne peuvent pas être calculés dans l'étude IRIS. Cependant, en comparaison avec d'anciennes études, l'imatinib a montré de

meilleurs taux de réponse cytogénétique , de même que de meilleures survies globales. [14]

3) Indication, posologie et contre-indications

Actuellement, le traitement de première intention d'une leucémie myéloïde chronique en phase chronique, nouvellement diagnostiquée, est une dose d'imatinib de 400 mg par jour administrée par voie orale. Pour une LMC diagnostiquée en phase accélérée ou blastique, il est recommandé de commencer par une dose journalière de 600 mg. Cependant, on note deux exceptions à cette règle générale : une grossesse ou une espérance de vie très limitée en raison de comorbidités non reliées à la LMC. En effet, chez la femme enceinte asymptomatique, il est possible d'opter premièrement pour une stratégie de « watch and wait ». Si un traitement devient ensuite indispensable, le choix de première intention sera alors l'interféron alpha car l'imatinib est contre-indiqué pendant la grossesse. En raison de la tératogénicité de l'imatinib chez certaines espèces animales et controversée dans l'espèce humaine, il est recommandé aux femmes en âge de procréer de recourir à une contraception efficace.

De la même manière, en cas d'espérance de vie fortement limitée pour des raisons autres que celles en relation avec la LMC, il est préférable de ne pas administrer l'imatinib et d'opter pour un traitement symptomatique par hydroxyurée. [9][15]

4) Suivi régulier

Afin d'obtenir une appréciation adéquate de la réponse à l'imatinib, la réalisation d'examens réguliers est indispensable. Ainsi, une évaluation clinique et biologique est à entreprendre à 3,6,12,18 et 24 mois après l'initiation du traitement.(figure 15) Le bilan biologique contient un hémogramme, un myélogramme, un caryotype, une évaluation quantitative du transcrite BCR-ABL par PCR en temps réel. Il doit également mesurer les paramètres rénaux, cardiaques, hépatiques ainsi que les électrolytes pour vérifier le bon fonctionnement de ces différentes fonctions. [9] Chez les patients sous imatinib présentant une réponse insuffisante ,voire en échec de

thérapeutique, il est essentiel de vérifier la compliance au traitement en effectuant des dosages sanguins d'imatinib. Une recherche de mutation est également indispensable. [16]

	Mois 1	Mois 3	Mois 6	Mois 9	Mois 12	Ultérieurement
Examen clinique	X	X	X	X	X	X***
NFS	X*	X	X	X	X	X**
Biochimie- Bilan hépatique	X*	X	X	X	X	X**
Caryotype Médullaire			X		X	X***
PCR quantitative		X	X	X	X	X***

*Toutes les semaines. ** Tous les mois. *** Tous les 4 à 6 mois. *** Sur indication clinique.

Figure 15 : Recommandations du calendrier de suivi clinique, biologique standard, cytogénétique et moléculaire de la LMC en phase chronique en 2009 [2]

5) Définition de la réponse à l'imatinib

L'European Leukemia Net (ELN) a donné des directives concernant le diagnostic et la gestion des patients atteints de LMC. Ce groupe a notamment établi des définitions d'échec au traitement, de réponse insuffisante et de signaux d'avertissement, sur la base des réponses hématologique, cytogénétique et moléculaire en fonction du temps. [17] Afin de comprendre ces différentes définitions, il est tout d'abord indispensable de rappeler ce que l'on entend par les termes de réponses hématologique, cytogénétique et moléculaire.

On entend par réponse hématologique complète, la normalisation de la numération de formule sanguine; c'est à dire un taux de plaquettes inférieur à 450 G/L, un taux de leucocytes inférieur à 10 G/L, un taux de basophiles inférieur à 5% ainsi qu'une normalisation du volume de la rate. Un contrôle de l'hémogramme doit être effectué toutes les deux semaines jusqu'à l'obtention et confirmation de la réponse hématologique complète, puis tous les trois mois, sauf indication contraire.(figure 16)

On définit différents degrés de réponse cytogénétique : la réponse cytogénétique complète se définit par l'absence de chromosome Philadelphie sur 100 métaphases étudiées au caryotype; la réponse cytogénétique est dite partielle si on retrouve entre 1 et 35% de métaphases contenant le chromosome Philadelphie ; elle est dite mineure si on retrouve entre 36 et 65% de métaphases anormales; elle est dite minime si on retrouve entre 66 et 95% de métaphases anormales. Au delà de 95 % de métaphases contenant le chromosome Philadelphie, il n'y a aucune réponse cytogénétique. Un contrôle du caryotype doit être effectué au moins tous les six premiers mois jusqu'à obtention et confirmation de la réponse cytogénétique complète, puis au moins tous les douze mois. (figure 16)

On entend par réponse moléculaire complète, un transcrit BCR-ABL non quantifiable et indétectable. La réponse moléculaire majeure se définit par une diminution de plus de 3 log de la quantité du transcrit de fusion BCR-ABL. Un contrôle de la maladie résiduelle doit être effectué tous les trois mois. (figure 16) Il est ainsi possible d'établir une relation entre le type de réponse obtenue, le nombre de cellules leucémiques et le taux de transcrit BCR-ABL. (figure 17)

Les réponses hématologique complète, cytogénétique complète et moléculaire majeure devraient être confirmées à deux reprises consécutives.

	Réponse hématologique	Réponse cytogénétique	Réponse moléculaire
Définitions	Complète: Plaquettes < 450 G/L. Leucocytes < 10G/L. Basophiles < 5%. Volume Rate normal	Complète: Ph+ 0% Partielle: Ph+ 1%-35% Mineure: Ph+ 36%-65% Minime: Ph+ 66%-95% Aucune: Ph+ >95%	Complète : transcrit indétectable et non quantifiable Majeure: diminution > 3logs
Suivi	Toutes les 2 semaines jusqu'à RHC confirmée ; puis tous les 3 mois	Tous les 6 mois jusqu'à RCC confirmée; puis au moins tous les douze mois	Tous les trois mois; recherche de mutations en cas d'échec au traitement ou de réponse insuffisante

Figure 16: Définitions des réponses hématologique, cytogénétique et moléculaire et suivi associé [17]

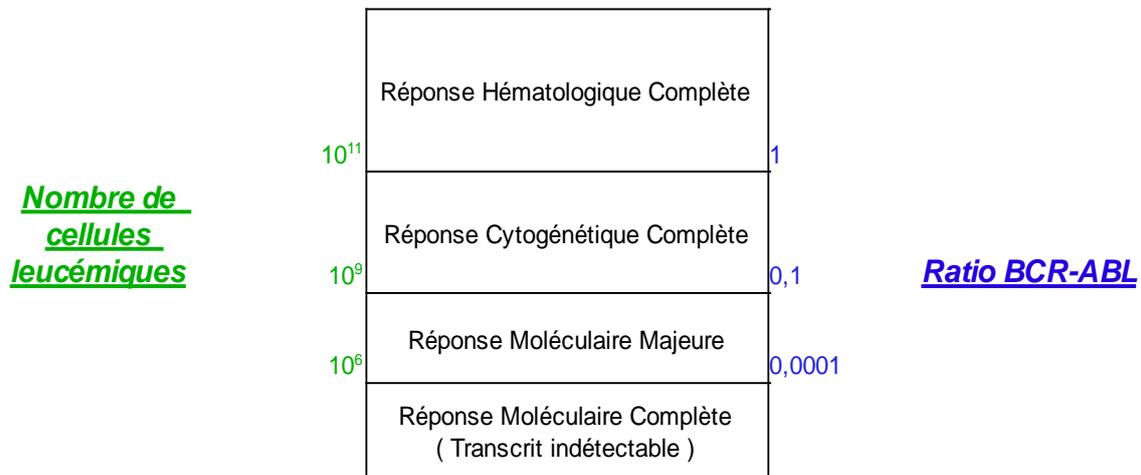


Figure 17: Corrélacion approximative entre la réponse, le nombre de cellules leucémiques et le ratio BCR-ABL

Quand le patient a atteint une réponse cytogénétique complète, le seul moyen de détecter la maladie résiduelle est d'utiliser une méthode moléculaire quantitative. Ce schéma souligne ainsi l'importance de ces méthodes moléculaires dans la détermination de la réponse au traitement. [17]

Les patients en phase chronique de LMC, recevant 400 mg par jour d'imatinib, sont dits en échec au traitement si : trois mois après le diagnostic, ils n'obtiennent pas de réponse hématologique, c'est à dire si la maladie est stable ou en progression; si six mois après le diagnostic, ils n'obtiennent pas de réponse hématologique complète ou s'ils n'obtiennent aucune réponse cytogénétique; si douze mois après le diagnostic, ils n'obtiennent pas une réponse cytogénétique partielle; si dix-huit mois après le diagnostic, ils n'obtiennent pas une réponse cytogénétique complète; à tout moment, en cas de perte de réponse hématologique complète, en cas de perte de réponse cytogénétique complète, en cas d'apparition de mutation conférant une résistance à l'imatinib. En cas d'échec au traitement, le patient doit changer de traitement. (figure 18)

Les patients en phase chronique de LMC, recevant 400 mg par jour d'imatinib, sont dits en réponse suboptimale : si trois mois après le diagnostic, ils n'obtiennent pas de réponse hématologique complète; si six mois après le diagnostic, ils n'obtiennent pas une réponse cytogénétique partielle; si douze mois après le diagnostic, ils

n'obtiennent pas une réponse cytogénétique complète; si dix-huit mois après le diagnostic, ils n'obtiennent pas une réponse moléculaire majeure; à tout moment en cas de perte de réponse moléculaire majeure ou en cas d'apparition de mutation de BCR-ABL avec maintien d'une certaine sensibilité vis à vis de l'imatinib. Lorsque le patient est dit en réponse suboptimale, il tire toujours un bénéfice de son traitement par imatinib mais les résultats à long terme ne seront pas optimaux, il devient donc éligible pour d'autres traitements disponibles. (figure 18)

Chez les patients en phase chronique de LMC, recevant 400mg par jour d'imatinib, on parle de signaux d'avertissement : si au moment du diagnostic, on est face à une maladie à haut risque ou à une délétion du chromosome 9q ou des modifications chromosomiques supplémentaires dans les cellules Ph+; si douze mois après le diagnostic, le patient n'obtient pas de réponse moléculaire majeure; à tout moment, en cas d'augmentation du taux de transcrite BCR-ABL ou d'apparition de modifications chromosomiques supplémentaires dans les cellules Ph-. Les signaux d'avertissement signifient que le patient doit être suivi très attentivement et peut devenir éligible pour d'autres traitements. (figure 18)

Les mêmes définitions peuvent être utilisées pour définir la réponse après une augmentation de dose d'imatinib. [17]

	Echec au traitement	Réponse suboptimale	Signaux d'avertissement
Diagnostic			Maladie à haut risque; del9q+; Modifications chromosomiques supplémentaires dans les cellules Ph+
3 mois après le diagnostic	Pas de RH (maladie stable ou en progression)	Pas de RHC	
6 mois après le diagnostic	Pas de RHC, Pas de RC (Ph+ >95%)	Pas de RCP (Ph+ > 35%)	
12 mois après le diagnostic	Pas de RCP (Ph+ >35%)	Pas de RCC	Pas de RMM
18 mois après le diagnostic	Pas de RCC	Pas de RMM	
À tout moment	Perte de RHC, perte de RCC , mutation de haut niveau d'insensibilité	Perte de RMM, mutation de faible niveau d'insensibilité	Augmentation du transcrit BCR-ABL; apparition de modifications chromosomiques supplémentaires dans les cellules Ph-

Figure 18 : définitions d'échec au traitement, de réponse suboptimale et de signaux d'avertissement, sur la base des réponses hématologique, cytogénétique et moléculaire en fonction du temps. [17]

6) Résistance au Glivec®

Malgré l'avancée considérable représentée par l'imatinib, encore un tiers des patients montre une réponse inférieure à l'imatinib, soit parce qu'ils n'atteignent jamais une réponse optimale, soit par perte de cette réponse. [14] Plus précisément, environ 25 % des patients atteints d'une LMC en phase chronique, 41% de ceux en phase d'accélération et 92% de ceux en phase blastique développent une résistance à l'imatinib.[18]

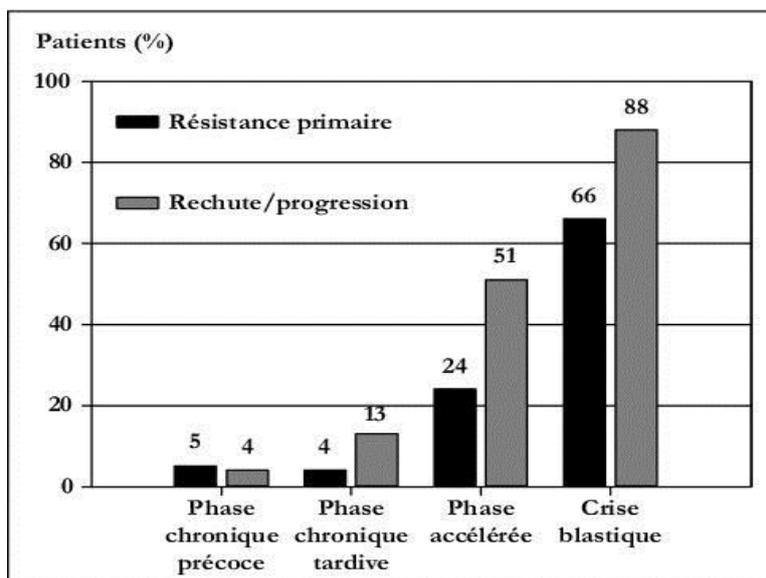


Figure 19 : Fréquence des résistances primaires et secondaires à l'imatinib en fonction de la phase de la maladie. [15]

A) Définitions

On définit deux catégories de résistance : en effet, on parle de résistance primaire ou extrinsèque lorsque l'on observe aucune réponse après le traitement initial; tandis que l'on parle de résistance secondaire ou intrinsèque lorsque la résistance se développe après l'achèvement d'une réponse objective.[10]

Comme il a été vu dans le paragraphe précédent, qu'elle soit dite primaire ou secondaire, la résistance peut soit se manifester par un échec au traitement ou par une réponse suboptimale.

B) Conditions requises pour une réponse à l'imatinib : Relations Structure-Activité

La réponse à l'imatinib s'effectue sous certaines conditions. Tout d'abord, la kinase doit être préférentiellement en configuration inactive pour pouvoir lier l'imatinib : pour cela, le domaine SH3 auto inhibiteur doit être en contact avec le domaine de liaison. De plus, Tyr 1127 (Tyr 242 dans c-ABL), localisée dans la boucle d'activation du domaine kinase, doit être déphosphorylée. Enfin, BCR-ABL doit être monomérique.

Tout ce qui modifie cela peut entraîner une diminution de la liaison de l'imatinib à BCR-ABL. [10]

C) Différents mécanismes de résistance à l'imatinib

Des avancées significatives ont été réalisées durant ces dix dernières années, permettant la découverte de mécanismes moléculaires de résistance à l'imatinib in vitro. Cependant, l'identification d'un mécanisme de résistance dans un essai clinique, ne veut pas dire qu'il est, à lui seul, responsable de la progression clinique. En effet, il s'agit plutôt de plusieurs mécanismes responsables intriqués les uns dans les autres. Le succès des nouvelles thérapies chez les patients résistants demande une compréhension optimale de cet ensemble de mécanismes de résistance imbriqués, en utilisant notamment des inhibiteurs ciblant ces mécanismes d'échappement. [14]

a) Mutations ponctuelles dans BCR-ABL

i. Origine

Les mutations sont générées par la présence d'espèces réactives de l'oxygène, altérant la capacité de réparation de l'ADN, et favorisant l'activation par BCR-ABL d'enzymes générant des mutations supplémentaires. [14] De plus, des études ont récemment mis en évidence la présence d'un génotype prédisposant à la résistance à l'imatinib et à la progression de la maladie. [19]

ii. Localisation

Les mutations ponctuelles dans BCR-ABL diminuent la sensibilité à l'imatinib. Ces mutations peuvent se localiser à différents endroits :

- Dans la boucle P : il s'agit du lieu de liaison nucléotidique pour le groupement phosphate de l'ATP. Cette région de mutation est la plus commune, son pronostic est particulièrement mauvais, les raisons sont inconnues.[10]
- Dans la région proximale T315 : cette région régule la liaison de l'imatinib. En effet, une étude a démontré que six sur neuf patients en phase blastique, présentant une résistance à l'imatinib, présentaient dans leur séquence ABL une

substitution d'un nucléotide, résultant du remplacement d'une thréonine par une isoleucine au niveau de l'acide aminé 315 (Th315 --> Ile 315; T315I).[20] La modélisation de la kinase ABL de type sauvage interagissant avec l'imatinib a montré que le groupe hydrocarbure supplémentaire dans la chaîne latérale de l'isoleucine autorisait la liaison de l'ATP , mais l'encombrement stérique engendré empêchait la fixation de l'imatinib.[14]

- Dans le domaine catalytique : il y a alors augmentation de l'activité kinase.
- Dans la boucle d'activation : cette mutation empêche le maintien de la kinase en conformation inactive, conformation préférentielle pour la liaison de l'imatinib. [10]

Des mutations additionnelles ont été caractérisées au sein de la séquence ABL, plus précisément au niveau de C-helix, du domaine SH2 ,de A-loop et de la partie C terminale. [21] Même si les mutations augmentent au cours de la progression de la phase chronique à la phase blastique, leur répercussion clinique varie d'un cas à l'autre. [22]

iii. Répercussions cliniques

Ces mutations ponctuelles constituent la cause connue de résistance la plus fréquente. Plus la maladie est avancée, plus la probabilité d'une mutation est élevée. En effet, 14% des patients en phase chronique présentent une ou plusieurs mutations, contre 83% en phase blastique lymphoïde. Cependant, il est important de souligner qu'on ne retrouve aucune mutation du gène BCR-ABL chez près de la moitié des patients résistants à l'imatinib. [10]

Branford a analysé l'impact de mutations nouvellement identifiées sur une série de 144 patients avec soit une LMC en phase chronique ou une LMC en phase accélérée. Environ 19% des patients ont développé des mutations, et parmi eux 90 % ont montré une résistance clinique. Les patients avec des mutations localisées dans la boucle P loop avaient plus particulièrement des résultats inférieurs.[23] Cependant, une autre étude a montré que deux patients avec la mutation T315I ont été capables d'obtenir une réponse cytogénétique complète , et l'un deux une réponse moléculaire complète sous Imatinib. Ceci montre donc que des mutations

détectées ne prédisent pas toujours une progression clinique et que la signification d'une mutation ponctuelle peut varier d'un individu à l'autre.[24]

iv. Différentes réponses aux différents inhibiteurs de tyrosine kinase en fonction du statut mutationnel?

Une étude a séparé/comparé les patients en phase accélérée de LMC, résistants ou intolérants à l'imatinib, traités par dasatinib (inhibiteur de tyrosine-kinase de seconde génération) en deux groupes : un groupe rassemblait les sujets présentant des mutations de BCR-ABL , l'autre groupe englobait les sujets n'en présentant pas. Cette étude a ainsi montré qu'il n'y avait pas de différence au niveau des taux de réponse hématologique et cytogénétique entre les deux cohortes. [25] De même , des patients résistants ou intolérants à l'imatinib, traités par nilotinib (autre inhibiteur de tyrosine-kinase de seconde génération) ont montré des taux de réponse hématologique et cytogénétique similaires , qu'ils soient dans le groupe non porteur de mutation ou le groupe porteur de mutation au niveau de la kinase bcr-abl. [26]

Cependant, des études in vitro, ont montré différentes réponses aux ITK en fonction des mutations. Les IC 50 ont été évaluées pour chaque ITK disponible contre chaque mutation spécifique de BCR-ABL. Ainsi des tables ont été créées présentant les taux de réponse clinique obtenus avec chaque ITK de deuxième génération en fonction des mutations identifiées: malheureusement très peu de patients présentant la mutation T315I peuvent espérer avoir une réponse satisfaisante aux ITK disponibles d'après ces études in vitro.

Cependant , s'agissant d'études in vitro, il est encore trop prématuré de statuer sur le choix optimal de traitement uniquement sur la base de la détection d'une mutation spécifique de ABL. Ceci n'a donc pas encore été incorporé dans des recommandations validées. [27]

b) Amplification et duplication du gène BCR-ABL

La duplication de BCR-ABL a été identifiée comme un mécanisme possible de

résistance grâce à des techniques d'hybridation par fluorescence in situ réalisées sur des cellules de patients directement résistants à l'imatinib. Des mécanismes additionnels de résistance par amplification de BCR-ABL ont été décrits sporadiquement, cependant la démonstration chez ces patients du fait que l'amplification de BCR-ABL puisse être le mécanisme d'échec principal a échoué.[20] L'amplification du gène BCR-ABL conduit à une surexpression de la protéine de fusion BCR-ABL. Les patients présentant une résistance due à une surexpression de la protéine peuvent alors répondre lorsque l'on augmente les concentrations d'imatinib. Enfin, certains patients surexpriment la protéine de fusion en absence apparente d'amplification du gène : les mécanismes additionnels sont alors inconnus. [10]

c) Mécanismes pharmacologiques

i. Efflux et influx du médicament

Dans la mesure où l'imatinib doit se lier à la kinase BCR-ABL, les concentrations intracellulaires de la molécule doivent influencer son efficacité.

- Rôle de la glycoprotéine P et du gène MDR-1

Une surexpression du gène MDR-1 (gène de la Pgp) peut entraîner une augmentation de l'efflux actif de l'imatinib. [10] En effet, il a été montré que l'imatinib serait un substrat de la pompe d'efflux glycoprotéine P. Sur des lignées de cellules résistantes à l'imatinib, il a été démontré une augmentation de l'expression de la Pgp. En utilisant deux inhibiteurs de la Pgp, des tests ont pu restaurer la sensibilité à l'imatinib de cellules provenant de patients en phase blastique. Cependant, d'autres études ont rapporté une réponse clinique similaire, chez des patients atteints de LMC en phase blastique, quelque soit le niveau d'expression de la Pgp dans les cellules blastiques. [14]

- Rôle des transporteurs hOCT1

Récemment, les transporteurs hOCT1 ont été envisagés comme une source

éventuelle de résistance à l'imatinib. Plusieurs études ont en effet précédemment démontré que pour rentrer dans la cellule LMC, l'imatinib subit un transport actif via le transporteur hOCT1. [28] [29] Le TIDEL (trial of imatinib with dose escalation) a observé que les patients ayant l'activité la plus basse de hOCT1 présentent des survies sans évènements, des survies globales, des survies sans progression, plus faibles en comparaison avec les autres cohortes.[30] Les inhibiteurs de tyrosine kinase de seconde génération , nilotinib et dasatinib, n'apparaissent pas substrat de hOCT1; mais il n'a pas encore été prouvé, pour le moment, qu'il s'agisse de la raison principale de leur efficacité plus importante. [14]

ii. Concentration plasmatique du médicament

Des travaux ont montré que les cellules de LMC doivent être exposées au moins durant 16h à l'imatinib pour rentrer en apoptose de façon irréversible; et retenir des concentrations de médicament supérieures à 1 microM pour une réponse thérapeutique. Ainsi des études se sont intéressées au fait qu'une concentration inférieure à un certain seuil puisse être associée à un facteur potentiel de résistance. [14] Dans une étude, la concentration plasmatique minimum d'imatinib était significativement plus importante chez les patients ayant obtenu une réponse cytogénétique complète que chez ceux n'en ayant pas obtenu. (1009 +/- 544 ng/mL vs 812 +/- 409 ng/mL, P = .01). Ainsi, les patients avec des taux plasmatiques d'imatinib plus importants obtiennent de meilleures taux de réponse cytogénétique complète, de réponse moléculaire majeure, ainsi que de survie sans évènements.[31] En confrontant les taux plasmatiques d'imatinib aux réponses moléculaires majeures, ainsi qu'à la tolérance du traitement, il semblerait que la concentration plasmatique possédant la meilleure sensibilité et sélectivité soit de 1002 ng/ml. Ainsi, le suivi des taux plasmatiques d'imatinib se révèle être un outil précieux dans la prise en charge des LMC, ou du moins en cas d'échec au traitement ou de réponse insuffisante. [32]

Des taux plasmatiques insuffisants d'imatinib pouvant expliquer un défaut de réponse, la réduction de la concentration de l' α 1 glycoprotéine acide dans le plasma, protéine transportant l'imatinib dans le sang, peut également être à l'origine d'un manque de réponse au traitement. [10]

Cependant une autre étude a suggéré que les réponses cytogénétiques et moléculaires ne soient pas en lien avec les concentrations plasmatiques d'imatinib , mais avec la durée de traitement et le score de risque de Sokal. [33]

d) Aberrations cytogénétiques indépendantes de BCR-ABL

La kinase BCR-ABL est associée à une instabilité génomique qui peut augmenter avec l'évolution de la maladie, de la phase chronique à la phase blastique. L'instabilité génomique est notamment due à une augmentation des radicaux libres . Ces mutations additionnelles peuvent transformer la cellule par elle-même indépendamment de BCR-ABL. [10]

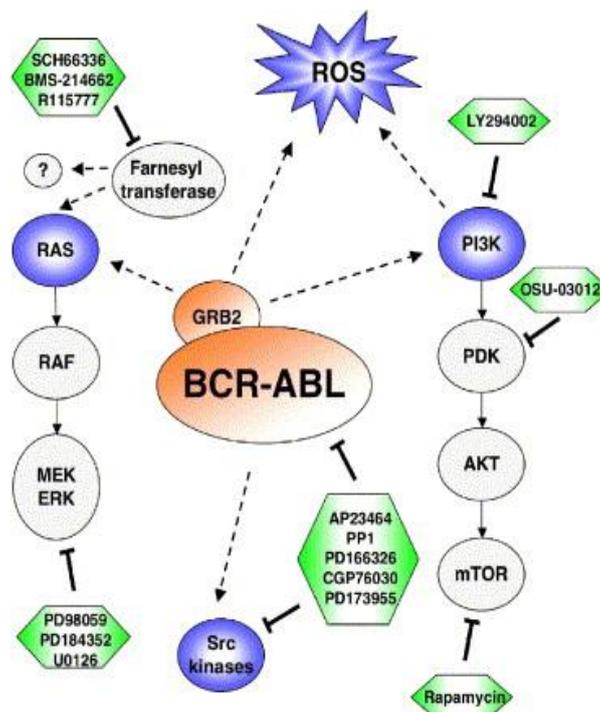
e) Activation de voies de signalisation

La transformation cellulaire induite par BCR-ABL modifie la signalisation cellulaire, les interactions entre les cellules , le cycle de régulation cellulaire et l'apoptose , en interagissant directement ou non avec des cascades de signalisation. Le rôle précis de chacune de ces voies est complexe, d'autant que ces dernières sont imbriquées les unes dans les autres. [14]

Les kinases de la famille des Src (SFKs) apparaissent comme l'une des possibles voies pouvant altérer la réponse aux ITK et favoriser la progression de la maladie. En effet, BCR-ABL interagit avec diverses SFK ce qui lui permet de passer en conformation ouverte , et donc active; en altérant peut être définitivement la régulation des enzymes et leur cinétique. La phosphorylation des domaines SH2 et SH3 de BCR-ABL par les kinases SFK augmente l'activité de BCR-ABL, modifiant ainsi sa sensibilité à l'imatinib. De plus, l'activation des SFK semble aussi favoriser la résistance à l'imatinib, par un mécanisme indépendant de BCR-ABL. [34] (figure 20)

La protéine BCR-ABL active également la voie Ras/Raf/Mek ; un des mécanismes éventuels impliquerait le recrutement de Raf au niveau de la membrane cellulaire, celui-ci activant les voies Mek/Mek2 et Erk (extracellular receptor-regulated kinase).(figure 20)

Grb-2, interagissant directement avec BCR-ABL, entraîne le recrutement de Gab-2 et mène à l'activation de la kinase phosphatidylinositol 3' et des voies Erk. L'activation de Erk 2, mais pas de Erk 1, doit aussi potentialiser l'apparition de résistance à l'imatinib. L'activation de Jak (janus kinase) et la phosphorylation des STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) semblent également



favoriser la capacité de transformation de BCR-ABL. [14] (figure 20)

Figure 20: Cascade de signalisation activée par BCR-ABL [10]

L'oncoprotéine BCR-ABL active de nombreuses voies de signalisation qui confèrent un pouvoir de transformation maligne aux cellules hématopoïétiques. Ainsi l'activation de Ras et d'espèces réactives de l'oxygène nécessite l'autophosphorylation du résidu Tyr177, site de liaison de Grb2 au sein de BCR-ABL. La progression de la maladie a également été associée aux kinases de la famille des Src, interagissant elles aussi directement avec BCR-ABL. Ces différents mécanismes complexes de signalisation sont impliqués dans les phénomènes de

résistance à l'imatinib.

f) Modifications épigénétiques

Des altérations dans les procédés d'acétylation des protéines non-histones peuvent favoriser la prolifération cellulaire anormale et la résistance à l'apoptose.

Une étude a récemment montré, dans une lignée de cellules de LMC résistantes à l'imatinib, un accroissement des histone désacétylases de classe 1 et 3 et une diminution de plusieurs histones acetyl transférases. Des traitements par SAHA (histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid) , un inhibiteur d'histone désacétylase, restaurent les voies d'acétylation de plusieurs protéines. Ils ont d'ailleurs déjà été utilisés avec succès dans des études cliniques chez des patients résistants à l'imatinib, en phase chronique ou en phase accélérée. De plus, l'utilisation d'inhibiteurs d'histone désacétylase combinée avec celle des ITK montre une synergie sur le niveau d'apoptose des cellules de patients atteints de LMC, mais doit encore faire l'objet d'évaluations cliniques.

Enfin l'expression diminuée de BCL-2 (pro-apoptotic B-cell lymphoma 2) serait également une source potentielle de résistance primaire à l'imatinib. [35]

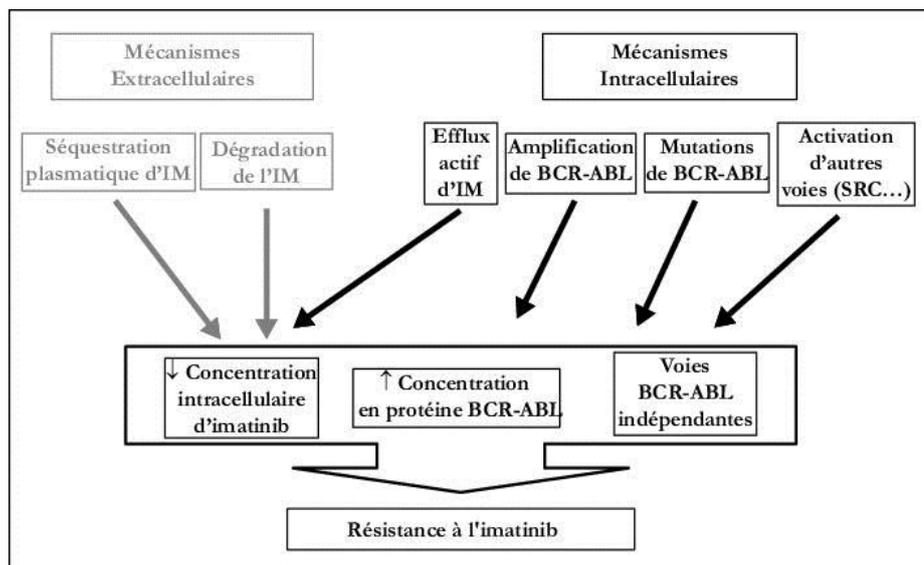


Figure 21: Différents mécanismes imbriqués à l'origine de résistance à l'imatinib [15]

7) Intolérance au Glivec®

On entend par intolérance à l'imatinib, une situation où les effets indésirables sont tels qu'ils rendent toute poursuite du traitement impossible. Une intolérance peut survenir suite à des effets indésirables hématologiques ou non hématologiques. Il est important de distinguer les deux.

Lors de la survenue d'effets indésirables hématologiques, associés malgré tout à une bonne réponse thérapeutique, le traitement par imatinib devrait être poursuivi sous surveillance clinique stricte associée à un traitement correcteur. En cas d'anémie, ce traitement de soutien est constitué par le recours à des transfusions d'érythrocytes ou à de l'érythropoïétine; en cas de neutropénie, par le recours à du G-CSF (« granulocyte-colony stimulating factor ») et/ou à des antibiotiques; en cas de thrombopénie, par le recours à des transfusions de plaquettes. Si les symptômes persistent plus de quatre semaines, une nouvelle évaluation est indispensable.

En cas d'effets indésirables non hématologiques, le traitement varie en fonction du type et de l'intensité de la toxicité. En effet, concernant les effets indésirables de grade 1 ou 2 suivant la nomenclature de l'OMS, il convient de tout d'abord les traiter de manière symptomatique (figure 22) et de poursuivre le traitement par imatinib. Un changement de traitement est indiqué seulement si les symptômes persistent ou s'aggravent malgré un traitement symptomatique bien mené. En cas de survenue d'effets indésirables de grade 3 ou 4, l'imatinib doit être interrompu et un traitement symptomatique commencé. La pause thérapeutique devrait durer jusqu'à disparition complète des symptômes. C'est à ce moment que l'on peut envisager une reprise de traitement à la posologie de 400mg par jour d'imatinib. Si les symptômes récidivent, le traitement devra être modifié. Même si le profil de chaque inhibiteur de tyrosine-kinase est plutôt comparable, les réactions croisées sont rares. [9]

Effet indésirable	Traitement symptomatique correcteur
Nausées et Vomissements	Antiémétiques Modification du mode d'administration des médicaments (exemple : le soir au lieu du matin) Fractionnement de la dose en deux ou trois prises journalières
Crampes musculaires	Magnésium Quinine
Diarrhées	Antidiarrhéiques Modification du mode alimentaire
Rétention hydro-sodée	Diurétiques à faible dose Mesures physiques
Eruptions cutanées	Traitement local

Figure 22 : Traitement symptomatique des effets indésirables non hématologiques les plus fréquents sous imatinib [9]

III. Les alternatives au Glivec®

1 Augmentation de la dose d'imatinib

Elever la posologie quotidienne d'imatinib à 600 mg (voire 800mg) par jour, peut être une stratégie de choix chez les patients présentant une réponse au traitement insuffisante ou en cas de perte de réponse, mais qui en revanche tolèrent très bien l'imatinib. Cette augmentation de posologie peut également être tentée chez les sujets qui, malgré la présence de mutations, présentent une sensibilité diminuée à l'imatinib. (figure 23) Cependant toute augmentation de posologie est contre-indiquée chez les patients tolérant mal l'imatinib, chez ceux présentant des modifications clonales supplémentaires et chez ceux possédant des mutations conférant une résistance à l'imatinib. [18]

Une étude a montré que sur 84 patients, en phase chronique de LMC, secondairement résistants à l'imatinib, recevant alors une dose supérieure d'imatinib (72 sont passés de 400 à 800 mg; 12 sont passés de 300 à 600 mg) , la survie globale à trois ans était de 76%. Cependant seulement 40 % des patients sont parvenus à obtenir une réponse cytogénétique complète, et seulement 30 % ont pu maintenir cette réponse cytogénétique complète après cinq ans de traitement. La durée médiane d'obtention de cette RCC était de neuf mois. Enfin, 5% des patients présentant précédemment une résistance hématologique à l'imatinib, ont obtenu une RCC avec l'augmentation de dose. [36]

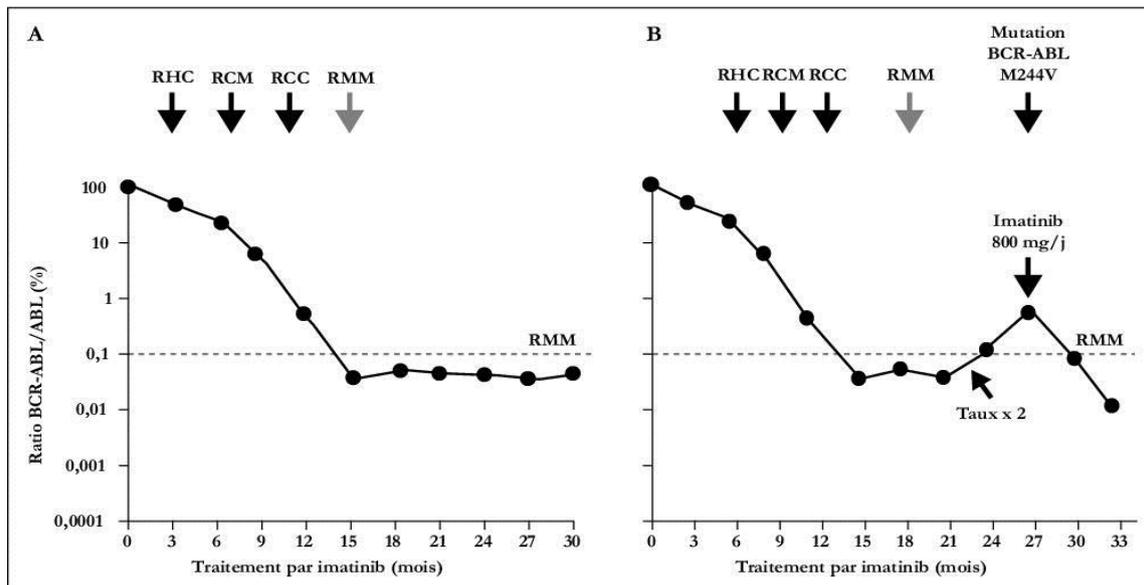


Figure 23 : A : Evolution quantitative du taux de transcrite BCR-ABL chez un patient en réponse optimale à l'imatinib mésylate. B : Evolution quantitative du taux de transcrite BCR-ABL chez un patient résistant à l'imatinib mésylate par mutation BCR-ABL M244V, répondant à l'augmentation de la dose d'imatinib. [15]

2 Inhibiteurs de tyrosine-kinase de deuxième génération

Peu de temps après l'introduction de l'imatinib, les cas de résistances primaires et secondaires ont poussé les chercheurs à trouver de nouvelles molécules pour dépasser ce problème. [20]

A) Indications, aspect réglementaire et posologies

Pour les patients atteints de LMC en phase chronique ou accélérée, chez qui il existe une indication à un changement thérapeutique, on dispose depuis l'enregistrement en 2007 du Dasatinib (Sprycel®) et du Nilotinib (Tasigna®) de deux ITK de deuxième génération.

a) *Indications*

- Dasatinib

Le dasatinib est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la leucémie myéloïde

chronique en phase chronique, accélérée ou blastique, en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib mésilate. Il est également indiqué chez l'adulte dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à chromosome Philadelphie et de la LMC en phase blastique lymphoïde en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur. [37]

- Nilotinib

Pour le dosage à 200 mg, le nilotinib est indiqué chez l'adulte dans le traitement :

- de la leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positif en phase chronique nouvellement diagnostiquée.
- de la LMC chromosome Philadelphie positif en phase chronique et en phase accélérée, résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib. Les données d'efficacité chez les patients atteints d'une LMC en crise blastique ne sont pas disponibles.

Pour le dosage 150 mg, le nilotinib est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positif en phase chronique nouvellement diagnostiquée. [38]

b) Aspects réglementaires

Le dasatinib et le nilotinib sont des médicaments inscrits sur la liste I. Ils appartiennent aux médicaments à prescription initiale hospitalière et requièrent une surveillance particulière pendant le traitement. Leur prescription initiale et leur renouvellement sont réservés aux spécialistes en oncologie, hématologie ou médecins compétents en cancérologie. Ils possèdent tous les deux le statut de médicament orphelin. Le dasatinib a obtenu l'AMM le 20 novembre 2006, le nilotinib le 19 novembre 2007. [37] [38]

c) Posologies

- Dasatinib

La posologie initiale recommandée pour la phase chronique de LMC est de 100 mg une fois par jour, administrée par voie orale.

La posologie initiale recommandée pour la phase accélérée de LMC, la phase

blastique myéloïde ou lymphoïde de LMC ou la LAL Ph+ est de 140mg une fois par jour, administrée oralement. Le dasatinib peut être administré pendant ou en dehors des repas, mais de manière régulière, soit le matin, soit le soir.

En ce qui concerne la durée du traitement, dans les essais cliniques, le traitement par dasatinib a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance. Dans les études cliniques conduites chez des patients adultes atteints de LMC ou de LAL Ph+, des augmentations de dose à 140 mg une fois par jour (LMC en phase chronique) ou à 180 mg une fois par jour (LMC en phase accélérée, blastique ou LAL Ph+) ont été autorisées chez des patients n'ayant pas obtenu de réponse hématologique ou cytogénétique à la dose initiale recommandée. [39] Les comprimés ne doivent pas être écrasés ni coupés mais doivent être avalés entiers. [40]

- Nilotinib

La posologie recommandée de nilotinib est :

- 300 mg deux fois par jour chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée
- 400 mg deux fois par jour chez les patients atteints de LMC en phase chronique et phase accélérée résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le patient en tire un bénéfice. Pour la dose de 300 mg deux fois par jour, des gélules de 150 mg sont disponibles. Il peut être nécessaire d'interrompre provisoirement le traitement par nilotinib et/ou de réduire la posologie en cas de toxicités hématologiques (neutropénie, thrombopénie) non reliées à la leucémie sous-jacente. S'il est nécessaire de diminuer la posologie, la dose recommandée est de 400 mg par jour. [38] Les deux doses de nilotinib doivent être prises à environ 12 heures d'intervalle. Les gélules doivent être avalées entières avec un verre d'eau. [41] L'absorption du Nilotinib est largement influencée par l'alimentation, qui augmente sa biodisponibilité. [9] Pour cela, le patient ne doit consommer aucun aliment pendant les deux heures précédant la prise du médicament et pendant une heure après chaque dose. En ce qui concerne les patients qui sont incapables d'avaler les comprimés, le contenu du comprimé peut être dispersé dans une cuillère à café de compote de pommes et absorbé immédiatement. [41]

B) Structure chimique et efficacité

- Dasatinib

Le premier inhibiteur de tyrosine-kinase de deuxième génération décrit a été le dasatinib (BMS 354825). Celui-ci a été découvert parmi une série de dérivés 2-(aminopyridyl) 2- (aminopyrimidiny) thiazole-5-carboxamides qui a démontré une activité antiproliférative sur des lignées de cellules de LMC.[42] Ainsi, le dasatinib possède une structure chimique totalement différente de celle de l'imatinib. (figure 24) [43] Bien qu'il y ait une homologie de séquence entre les kinases Src et ABL, l'imatinib est incapable de se lier et d'inhiber les kinases Src. Le Dasatinib lui est capable de se lier aux kinases de la famille Src grâce à sa géométrie similaire à la conformation active d'ABL. De plus, il peut se lier à BCR-ABL que celle-ci soit dans une conformation active /ouverte ou inactive/ fermée.(figure 26) [42]

En comparaison à l'imatinib, il augmente l'inhibition de l'activité de la kinase ABL de 100-fold. De plus, le dasatinib est efficace sur 14 des 15 mutants de BCR-ABL résistants à l'imatinib in vitro. En effet, la substitution T3151 est le seul mutant connu résistant au dasatinib. Ce dernier se lie au site de liaison de l'ATP dans une position qui est similaire à celle de l'imatinib, mais il a besoin de moins de points de contact avec l'ABL. C'est un inhibiteur plus puissant des Src Kinases que des ABL. Il possède également une activité significative contre le c-Kit et PDGFR β . Il inhibe la mutation d'autophosphorylation D816V de c-Kit . De plus, le dasatinib peut surmonter la résistance à l'imatinib dans d'autres maladies myeloprolifératives que la LMC comme l'inclusion de mastocytosis systémique. [10] Enfin, une étude a observé que la durée d'exposition à l'imatinib et au dasatinib a un effet différent sur la cytotoxicité pour les lignées de cellules de LMC , montrant la capacité du dasatinib à induire une apoptose après une exposition brève. Une exposition de seulement 20 min des lignées de cellules de LMC in vitro permet une inhibition de la phosphorylation du substrat et induit l'apoptose des cellules après 48h. [44]

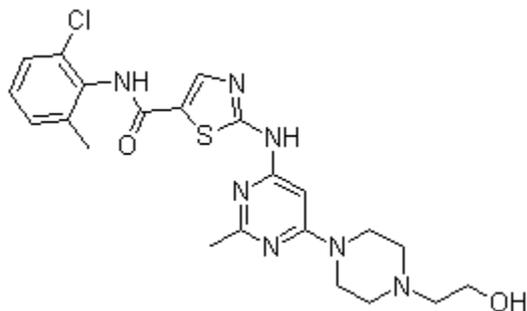


Figure 24: Formule chimique du dasatinib [45]

Le nom chimique du Dasatinib est N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4-pyrimidinyl]amino]-5thiazolecarboxamide et sa formule chimique est $C_{22}H_{26}C_1N_7O_2S.H_2O$. Il s'agit d'un piperazinyl éthanol possédant un poids moléculaire de 506,02 dans sa forme monohydratée.[46]

- Nilotinib

Le nilotinib (AMN 107) a été développé sur la structure du complexe imatinib/ABL en cherchant à améliorer l'affinité, la sélectivité du composé, et son efficacité sur les mutations de BCR-ABL.(figure 25) [47] Il en résulte un inhibiteur puissant, fortement sélectif des tyrosine-kinases BCR-ABL, mais aussi PDGFR et KIT.[26] Le nilotinib requiert ainsi pour sa liaison, des conditions topologiques moins contraignantes que l'imatinib. Ceci lui permet ainsi d'être moins sensible aux effets des mutations ponctuelles. De plus, il se révèle plus puissant que l'imatinib autant dans la réduction de l'autophosphorylation que dans celle de la prolifération. En effet, il provoque une diminution de régulation de la phosphorylation au site d'autophosphorylation tyr177 de BCR-ABL. Pour se lier à la kinase, le nilotinib a besoin d'avoir la protéine ABL dans sa conformation inactive .(figure 26) Enfin, le nilotinib inhibe les lignées de cellules M351T, F317L et E255V, mais n'est pas efficace contre les mutations T315I et G250E. [10]

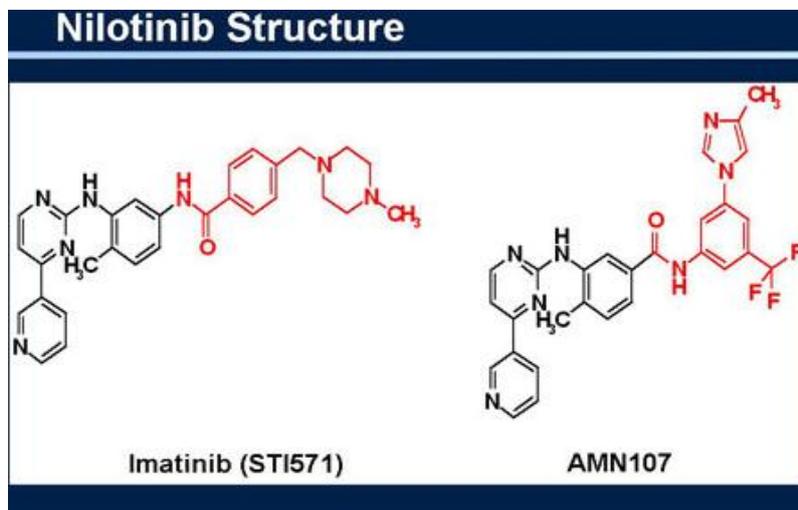


Figure 25: Formule chimique du nilotinib [48]

La nom chimique du nilotinib (AMN107) est 4-methyl-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]-benzamide,monohydrochloride,monohydrate. Sa formule chimique est $C_{28}H_{22}F_3N_7O \cdot HCl \cdot H_2O$ et son poids moléculaire est de 565,98.

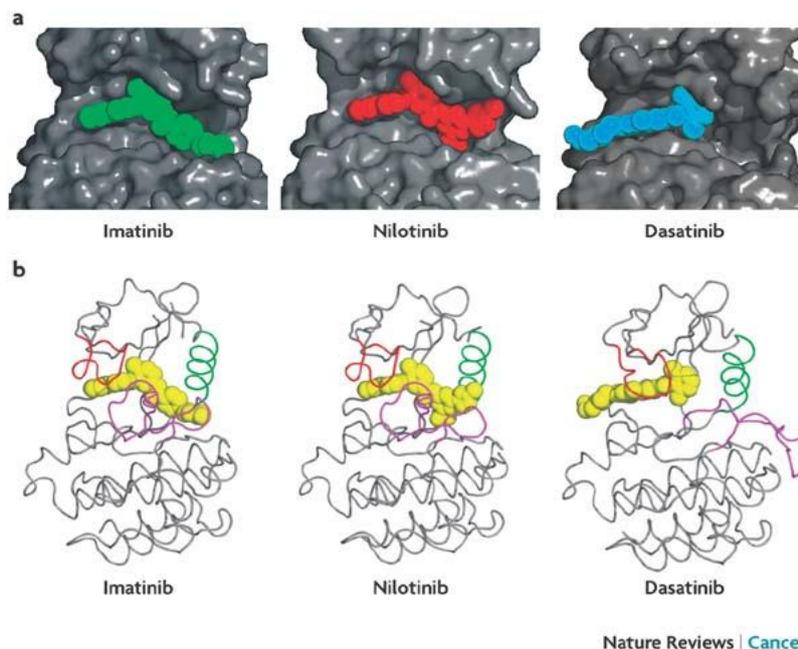


Figure 26: A : Représentation des structures cristallines des complexes ABL-imatinib (en vert), ABL-nilotinib (en rouge), ABL-dasatinib (en bleu). Les résidus de la boucle de fixation des nucléotides (P-loop) et de la boucle d'activation (A-loop) sont omis du calcul de la surface pour plus de clarté.

B : Comparaison des modes de liaison des trois inhibiteurs d'ABL. Les positions de la boucle P (en rouge) et de la boucle A (en violet) varient en fonction que la kinase soit dans une conformation active ou inactive. Lorsque celle-ci est en conformation active (à droite), la boucle P adopte une conformation étendue et l'extrémité N-terminale de la boucle A une conformation « DFG-in ». Lorsque la kinase est en conformation inactive (au milieu et à gauche), la boucle P adopte une conformation repliée sur l'inhibiteur et l'extrémité N-terminale adopte une conformation « DFG-out ». Ainsi le Nilotinib et l'Imatinib bloquent la kinase dans sa conformation inactive, tandis que le Dasatinib la bloque dans sa conformation active ou inactive. L'hélice C (en vert) passe souvent d'un état actif à un état inactif. [49]

C) Analyse des études cliniques disponibles

a) Dasatinib

L'étude internationale de phase II START (SRC/ABL Tyrosine kinase inhibition Activity Research Trials of dasatinib) est l'étude la plus importante et la plus complète concernant le dasatinib dans le traitement de la LMC chromosome Philadelphie positive réalisée à ce jour. Elle comprend trois bras (C, A, B, L, et R) qui étudient les effets du dasatinib sur des patients, à différents stades de la maladie, qui étaient résistants ou intolérants à l'imatinib. [46]

i. Étude START-C (= Étude 180-013 dans le rapport d'évaluation européen)

Il s'agit d'une étude de phase II non comparative chez des patients **en phase chronique** de LMC, résistants ou intolérants à l'imatinib. Le critère principal est le taux de réponse cytogénétique majeure chez les patients résistants à l'imatinib. Les critères secondaires sont le taux de réponse cytogénétique majeure chez les patients intolérants à l'imatinib, la durée de la réponse cytogénétique chez les patients intolérants ou résistants à l'imatinib, la réponse hématologique complète et la réponse moléculaire majeure.

Le dasatinib a été administré à la posologie de 70 mg deux fois par jour chez 186 patients (127 patients résistants et 59 intolérants). 54 % des patients étaient des femmes et l'âge médian était de 59 ans (tranche d'âge : 24-79 ans). Le délai médian

entre le diagnostic et le début du traitement était de 64 mois. Plus de la moitié (54%) des patients avait reçu un traitement antérieur par imatinib pendant plus de trois ans et environ trois quarts des patients résistants avaient reçu une posologie supérieure à 600 mg. En plus de l'imatinib, 42% des patients avaient déjà reçu une chimiothérapie, 70% de l'interféron, et 9% avaient déjà eu une transplantation médullaire. La durée médiane de traitement par dasatinib a été de 8,3 mois, avec 85% de patients traités pendant plus de 6 mois à la date d'analyse. Avec un suivi médian de 8 mois, le taux de réponse cytogénétique majeure a été de 52% dans la population globale de l'étude, de 39% (50/127) chez les patients résistants à l'imatinib et de 80% (47/59) chez les patients intolérants à l'imatinib. (figure 27)

Le délai médian pour atteindre une réponse cytogénétique majeure a été de 85 jours, identique dans les deux sous populations. Le taux de réponse hématologique complète a été de 90% dans la population globale de l'étude, de 87% chez les patients résistants à l'imatinib et de 97% chez les patients intolérants à l'imatinib. [37] [43] [46] [50] (figure 27) Sept patients (4%) ont obtenu une réponse cytogénétique mineure et 16 (9%) ont obtenu une réponse cytogénétique minime. Le ratio BCR-ABL, mesuré grâce à une technique de RT-PCR est passé de 66% au départ à 3% après neuf mois de suivi. Le taux de survie sans progression était de 92% chez les patients suivis pendant plus de huit mois. [43] [46] Les réponses ont été de longue durée : en effet, seulement 2% des patients atteignant une réponse cytogénétique majeure ont progressé ou sont morts.

Des réponses, au moins hématologiques, ont été obtenues pour tous les génotypes de BCR-ABL identifiés lors de la détermination du statut mutationnel (26 mutations distinctes présentes chez 46 patients) sauf pour la mutation T315I.[50] [43]

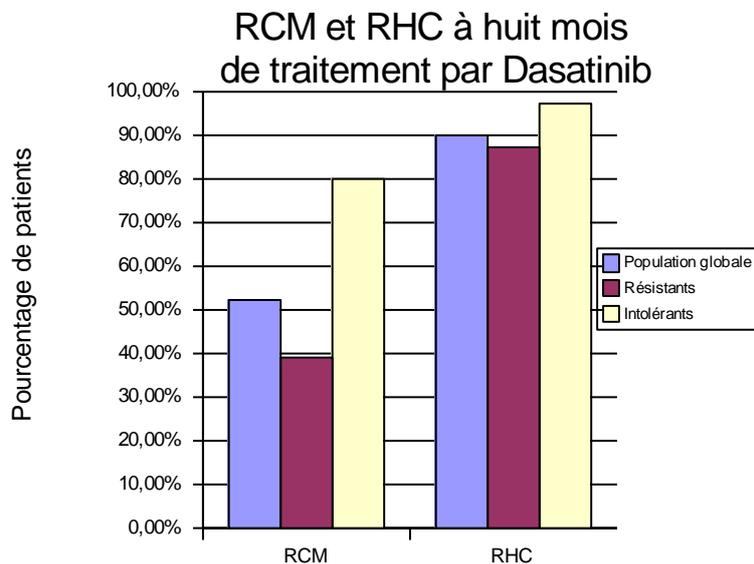


Figure 27 : Étude START-C : Réponses cytogénétique majeure et hématologique complète à huit mois de traitement sous dasatinib, chez des patients en phase chronique de LMC, résistants ou intolérants à l'imatinib

ii. Étude START-A (= Étude CA 180-005 dans le rapport d'évaluation européen)

Il s'agit d'une étude de phase II non comparative ayant inclus 174 patients en **phase accélérée** d'une LMC intolérants ou résistants à l'imatinib.

Le critère principal est la réponse hématologique chez les patients résistants à l'imatinib. Les critères secondaires sont la réponse cytogénétique chez les patients résistants ou intolérants à l'imatinib ainsi que la tolérance.

Un total de 174 patients a reçu dasatinib à la posologie de 70 mg deux fois par jour (99 patients résistants et 8 intolérants à l'imatinib). Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement était de 91 mois. La durée médiane du traitement par dasatinib a été de 8,3 mois avec 73% de patients traités pendant plus de 6 mois à la date d'analyse.

Le taux de réponse hématologique majeure a été de 59% (102 patients) dont 34% (59 patients) de réponse complète. Le taux de réponse cytogénétique majeure a été de 34% (60 patients) dont 25% de réponse complète (43 patients). Parmi les 102 patients (59%) ayant obtenu une réponse hématologique majeure, 10 patients ont progressé après un suivi supérieur à 10 mois. La médiane de survie sans

progression n'a pas été atteinte et 15 patients, parmi les 107 pour qui des données de survie sans progression étaient disponibles, ont présenté une progression. [37]

iii. Étude START-B (= Étude CA 180-006 dans le rapport d'évaluation européen)

Il s'agit d'une étude de phase II chez les patients en **phase blastique myéloïde** de LMC résistants ou intolérants à imatinib. Le critère principal est la réponse hématologique majeure et globale. Les critères secondaires sont la durée de la réponse hématologique, la réponse cytogénétique et la tolérance.

Dasatinib a été administré à la posologie de 70 mg deux fois par jour chez 74 patients (68 patients résistants et 6 intolérants à l'imatinib). La durée médiane du traitement par dasatinib a été de 3,5 mois et 43% de patients ont été traités pendant plus de 6 mois à la date d'analyse. La durée médiane de suivi a été de 8 mois.

Une réponse hématologique majeure a été observée chez 25 des 74 patients (34%) dont 24 parmi les 68 patients résistants et 1 parmi les 6 patients intolérants à imatinib. Une réponse cytogénétique majeure a été observée chez 23 des 74 patients (31%) traités dont 21 parmi les 68 patients résistants et 2 parmi les 6 intolérants à imatinib. (figure 28) Chez les patients résistants, le délai médian avant l'obtention d'une réponse hématologique a été de 30 jours. Chez les patients résistants à l'imatinib, une progression de la maladie a été observée chez 3 patients des 25 ayant obtenu une rémission hématologique majeure. L'efficacité du dasatinib est indépendante du statut de résistance ou d'intolérance à l'imatinib, des traitements antérieurs reçus par le patient ou du phénotype des blastes. [37]

RHM et RCM à huit mois de traitement par Dasatinil

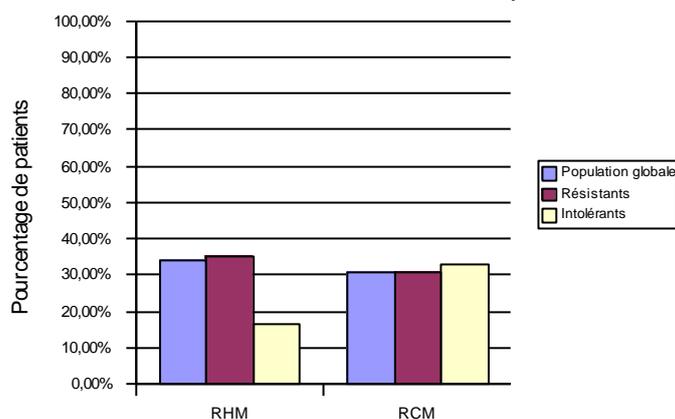


Figure 28: Etude START-B : Réponses hématologique majeure et cytogénétique majeure à huit mois de traitement par dasatinib, chez des patients en phase blastique myéloïde de LMC, résistants ou intolérants à l'imatinib.

iv. Etude START-L (= Etude CA 180-015 dans le rapport d'évaluation européen)

Il s'agit d'une étude de phase II non comparative ayant inclus deux groupes de patients atteints de LMC en **phase blastique lymphoïde** et des patients présentant une LAL Ph+, tous résistants ou intolérants à l'imatinib.

Un total de 78 patients a été inclus et réparti de la manière suivante :

- 42 patients en phase blastique (37 patients résistants et 5 intolérants à l'imatinib)
- 36 patients atteints de LAL Ph+ (34 patients résistants et 2 intolérants à l'imatinib)

Les critères principaux sont la réponse hématologique majeure et la réponse hématologique globale. Les critères secondaires sont le délai d'obtention et la durée de la réponse hématologique (majeure et globale), la réponse cytogénétique et la réponse moléculaire.

Les résultats concernant la LMC en phase blastique lymphoïde sont les suivants :

52% des patients ont reçu l'imatinib à une posologie supérieure à 600 mg/j.

L'âge moyen des patients était de 47 ans. Lors de l'analyse intermédiaire à 6 mois, 35 patients (83,3%) atteints de LMC en phase blastique (3 résistants et 5 intolérants à l'imatinib) ont arrêté le traitement. La durée médiane de traitement a été de 2,8

mois. A la date d'analyse, la réponse hématologique majeure a été obtenue chez 13 des 42 patients de la population totale, 12 des 37 résistants et 1 des 5 intolérants à l'imatinib. Le taux de réponse hématologique globale a été de 36% (15/42) pour l'ensemble des patients, de 38% (14/37) chez les résistants et 20% (1/5) chez les intolérants à l'imatinib.(figure 29)

Parmi les 13 patients ayant eu une réponse hématologique majeure, 6 patients résistants à l'imatinib ont progressé après un délai de 1,9 à 3,7 mois. Il n'a pas été observé de progression chez les intolérants à l'imatinib. Le délai médian de survie sans progression pour les patients en phase blastique lymphoïde a été de 2,8 mois. Une réponse cytogénétique majeure a été obtenue chez 21 des 42 patients de la population totale, 18 des 37 patients résistants et 3 des 5 patients intolérants à l'imatinib. [37] (figure 29)

RHM, RHG et RCM après une durée médiane de traitement de 2,8 mois par Dasatinib

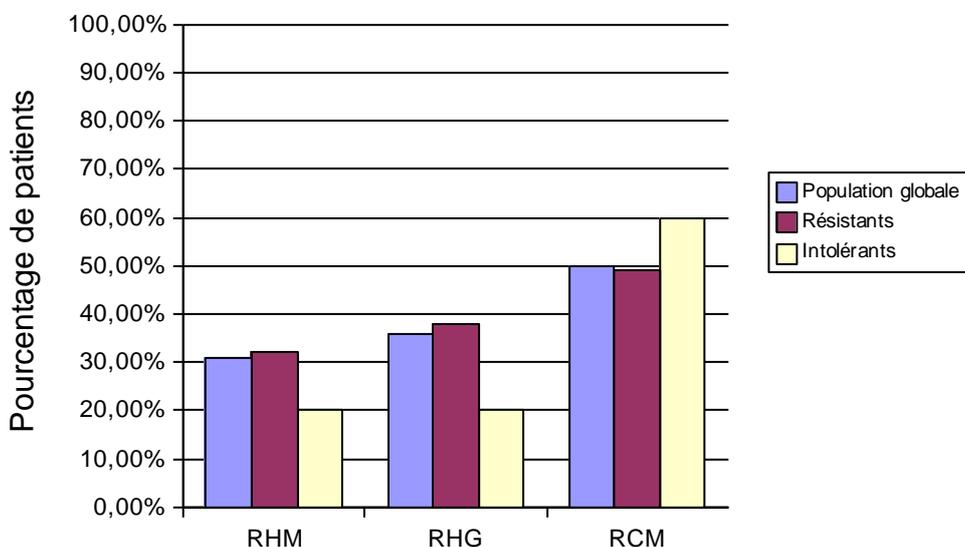


Figure 29 : Réponses hématologique majeure, hématologique globale et cytogénétique majeure après une durée médiane de traitement par dasatinib de 2,8 mois, chez des patients en phase blastique lymphoïde, résistants ou intolérants à l'imatinib.

Ces quatre études de phase II non comparatives ont donc montré que le dasatinib possède une activité sur toutes les phases de leucémies myéloïdes chroniques

résistantes à l'imatinib. [46] (figure 30)

	Phase chronique (n=186)	Phase accélérée (n=107)	Phase blastique myéloïde (n=74)	Phase blastique lymphoïde (n=42)
Réponse hématologique (%)				
Réponse hématologique globale	NA	80	53	36
Réponse hématologique majeure	NA	59	32	31
Réponse hématologique complète	90			
Absence de signes de leucémie	NA	26	8	5
Réponse hématologique mineure	NA	21	205	
Réponse cytogénétique (%)				
Réponse cytogénétique majeure	45	31	30	50
Réponse cytogénétique complète	33	21	27	43

Figure 30: Analyse poolée des études de phase II non comparatives fournie dans le rapport d'évaluation européen (EPAR) [37]

En gras, sont présentés les résultats sur les critères principaux. Ce tableau souligne bien le fait que le dasatinib possède une activité sur toutes les phases de LMC résistantes à l'imatinib.

v. Etude START-R (= Etude CA 180-017 dans le rapport d'évaluation européen)

Le dernier bras du programme START est incarné par l'étude START-R, première étude randomisée comparative du dasatinib et de l'imatinib. Dans cette étude de phase III, sont regroupés des patients atteints de LMC en phase chronique, en échec à un traitement préalable par l'imatinib à la posologie de 400 ou 600 mg/j. Les patients ont été randomisés (2 :1) pour recevoir soit dasatinib 70 mg deux fois par jour soit imatinib 400 mg deux fois par jour. Un changement de traitement était autorisé en cas de non réponse ou d'intolérance au traitement non contrôlable par une modification de la posologie.

Le critère principal est la réponse cytogénétique majeure à 12 semaines. Les critères secondaires sont la réponse moléculaire, la durée de la réponse, la réponse hématologique et la réponse cytogénétique après cross over.

Les résultats sont disponibles pour 150 patients : 101 randomisés dans le groupe Dasatinib et 49 dans le groupe Imatinib (tous résistants à l'imatinib 400 ou 600 mg/j). Sous imatinib une réponse hématologique complète antérieure avait été obtenue chez 91% de l'ensemble de la population. Une réponse cytogénétique majeure à l'imatinib avait été obtenue antérieurement chez 28% dans le groupe dasatinib et 29% dans le groupe Imatinib. La durée médiane du traitement a été de 5,5 mois dans le groupe Dasatinib (avec 38% des patients traités pendant plus de 6 mois à la date d'analyse) et 3,2 mois pour le groupe Imatinib (avec 6% des patients traités pendant plus de 6 mois à la date d'analyse). [37]

Après un suivi médian de trois mois, le taux de réponse cytogénétique majeure a été de 35%, dont 21% de réponse complète, dans le groupe Dasatinib; et de 29%, dont 8% de réponse complète, dans le groupe Imatinib. Ainsi, à douze semaines de suivi, il n'y avait pas de différence statistique significative entre les deux groupes ($p=0,40$). Cependant, ultérieurement, les taux de réponse hématologique complète, de réponse cytogénétique majeure, de réponse cytogénétique complète, de réponse moléculaire majeure et de survie sans progression, ont tous été plus élevés dans la cohorte traitée par le dasatinib. De plus, les patients n'ayant pas réussi à obtenir une réponse cytogénétique complète avec l'imatinib 400mg ont eu des taux de réponse cytogénétique inférieurs avec l'imatinib 800 mg qu'avec le dasatinib. [51] Enfin, le taux d'échec au traitement (défini par une progression de la maladie, un changement de traitement, une absence de réponse, une sortie d'étude ou un décès) a été de 15% dans le groupe Dasatinib et de 76% dans le groupe Imatinib. [37]

D'un point de vue pharmacoéconomique, concernant la prise en charge de la LMC en phase chronique, le dasatinib se révèle être une stratégie de choix, permettant une efficacité plus importante à un coût moindre comparativement à l'imatinib à hautes doses. Ainsi, la valeur du ratio coût-utilité obtenu, soit le coût par année de vie gagnée pondérée par la qualité, correspond à « une justesse du prix jugée acceptable » par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux de Québec. [52]

Dans le but d'évaluer le service médical rendu, l'amélioration du service médical rendu et la place dans la stratégie thérapeutique du dasatinib, la commission de la

transparence s'est basée sur les cinq bras de l'étude START décrits ci dessus. Sa conclusion est la suivante : « L'amélioration de la prise en charge des LMC constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorité du GTNDO, Plan national maladies rares). Au vu des données disponibles, pour la sous-population de patients résistants ou intolérants au Glivec®, un impact en termes de morbi-mortalité est attendu pour cette spécialité que ce soit en phase chronique, accélérée ou blastique de LMC. Cet impact devrait être modéré. Pour ces patients, Sprycel® devrait donc apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour cette spécialité pour les patients atteints de LMC (toutes phases confondues) résistants ou intolérants à l'imatinib. Mais, compte tenu de la taille restreinte de la population, cet intérêt ne peut être que modéré. Le service médical rendu par Sprycel® dans cette indication est important. Dans la LMC en phase chronique, après résistance ou intolérance à une thérapie antérieure incluant imatinib, Sprycel® apporte une ASMR de niveau II (importante) par rapport à la prise en charge thérapeutique actuelle.

Dans la LMC en phase accélérée ou blastique après résistance ou intolérance à l'imatinib et dans la leucémie aiguë lymphoblastique Ph+ après résistance ou intolérance à une thérapie antérieure, Sprycel® apporte une ASMR de niveau I (majeure) par rapport à la prise en charge thérapeutique actuelle. La population cible de Sprycel® dans la LMC tous stades confondues est estimée à environ 100 nouveaux patients par an. » [37]

vi. Etude d'optimisation de dose : NCT00123474

Plus récemment, une étude de phase III a démontré qu'une posologie de 100mg par jour, en une prise, présente une meilleure tolérance et une même efficacité qu'une posologie de 70mg deux fois par jour. Cet essai randomisé a inclus 670 patients **en phase chronique** de LMC, intolérants ou résistants à l'imatinib. Les sujets recevaient soit dasatinib 100mg une fois par jour, soit 50 mg deux fois par jour, soit 70 mg deux fois par jour, ou soit 140mg une fois par jour. Les taux de réponse hématologique complète et de réponse cytogénétique majeure se sont révélés statistiquement similaires au niveau des quatre groupes. (respectivement 92 et

63%). Concernant la survie sans progression à deux ans, les résultats ont également été comparables : 80% dans le groupe 100mg contre 75 à 76% dans les trois autres cohortes. Enfin et surtout, la tolérance s'est révélée significativement supérieure dans le groupe 100mg, avec notamment des taux de neutropénies, de thrombocytopénies grade3/4 et d'épanchements pleuraux plus faibles. Enfin, après deux ans de suivi, les interruptions thérapeutiques ont également été plus faibles dans la cohorte 100mg que dans les trois autres. [53][54]

b) Nilotinib

i. Etude NCT00109707

Dans cette étude de phase II non comparative, le critère principal était le pourcentage de réponse cytogénétique majeure chez des patients en **phase chronique** de LMC, résistants ou intolérants à l'imatinib. Les critères secondaires étaient : le délai d'obtention, la durée des réponses cytogénétiques majeures et complètes; la survie sans progression; la survie globale.

Sur les 321 patients inclus dans l'étude, 70% étaient résistants à l'imatinib et 30% y étaient intolérants. L'âge médian des sujets était de 58 ans. La durée moyenne de traitement antérieur par imatinib était de 32 mois. De plus, 24% des patients avaient des anomalies additionnelles chromosomiques et 42% possédaient des mutations du domaine kinase de BCR-ABL. Les patients recevaient 400 mg deux fois par jour de nilotinib.

Au total, 59% des patients ont obtenu une réponse cytogénétique majeure : 56% pour les patients résistants à l'imatinib, 66% pour les patients intolérants à l'imatinib. La plupart des patients ayant obtenu une réponse cytogénétique majeure a obtenu une réponse cytogénétique complète; en effet, 44% des patients sont parvenus à une telle réponse (41% pour les patients résistants; 51% pour les patients intolérants) (figure 31) La proportion de patients ayant obtenu une réponse cytogénétique majeure était plus importante dans le sous groupe de patients qui étaient en réponse hématologique complète au moment de leur entrée dans l'étude (73% contre 52%).

Les réponses cytogénétiques ont été obtenues rapidement : en effet, le temps moyen pour obtenir une réponse cytogénétique majeure a été de 1,4 mois pour les

patients qui étaient en réponse hématologique complète au moment de leur entrée dans l'étude; et de 2,8 mois pour les patients ne l'étant pas. Le temps moyen pour obtenir une réponse cytogénétique complète a été de 3,2 mois pour les patients qui étaient en réponse hématologique complète au moment de leur entrée dans l'étude; et de 3,3 mois pour les patients ne l'étant pas.

28% des patients ont obtenu une réponse moléculaire majeure au cours de l'étude. Une réponse moléculaire majeure a été obtenue chez 44% des patients ayant obtenu une réponse cytogénétique majeure et chez 56% des patients ayant obtenu une réponse cytogénétique complète.

Une réponse cytogénétique majeure a été obtenue chez 68% des patients résistants à l'imatinib ne possédant pas de mutations au départ; contre 49% chez les patients avec une ou plusieurs mutations au départ. Enfin, la survie sans progression à 24 mois était de 64% et la survie globale était de 87%. La dose moyenne administrée a été de 788 mg par jour. 23 % des patients ont du abandonné le traitement en raison d'un manque d'efficacité et 15 % en raison d'une intolérance au médicament. [55]

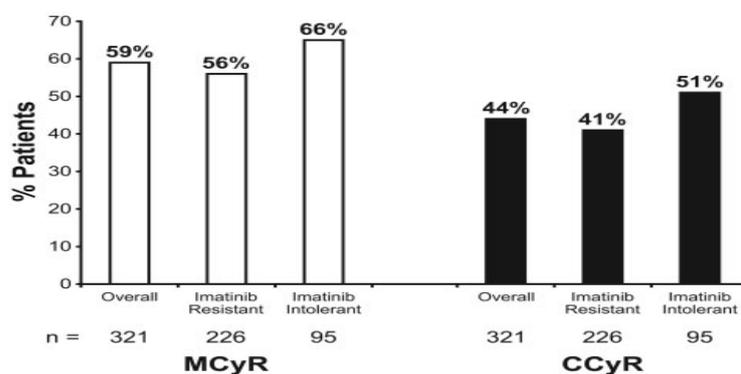


Figure 31 : Réponses cytogénétiques majeure et complète chez 321 patients avec un suivi minimum de 24 mois. [56]

ii. Etude NCT0038422

Il s'agit d'une étude non comparative de phase II réalisée chez 119 patients en **phase accélérée de LMC**, résistants ou intolérants à l'imatinib.

Le critère principal était le pourcentage de réponse hématologique globale confirmée à deux reprises à 4 semaines d'intervalle. Elle a été définie soit par une réponse hématologique complète classique soit par une réponse médullaire avec absence de critère de leucémie ou un retour en phase chronique.

Les critères secondaires étaient : le délai d'obtention et la durée de la réponse hématologique, la perte de la réponse hématologique et en particulier de la réponse hématologique complète, le délai jusqu'à progression, le pourcentage de réponse cytogénétique, la survie globale.

Les 119 patients ont été suivis pendant au moins six mois. La durée moyenne du traitement antérieur par imatinib était de 976 jours. 81% des patients étaient résistants à l'imatinib, 19% intolérants. Parmi les patients résistants, 49% avaient reçu une dose de 800 mg d'imatinib par jour.

La durée moyenne de traitement par nilotinib a été de 202 jours, avec une posologie moyenne de 790 mg/j.

Une réponse hématologique globale a été obtenue chez 47% des patients, en un temps moyen d'un mois. 70% des sujets ayant atteint cette réponse, l'ont conservé à douze mois. Une réponse cytogénétique majeure a été obtenue par 35 patients (29%); une réponse cytogénétique complète par 19 patients(16%). (figure 32)

Le temps moyen pour obtenir une réponse cytogénétique majeure était de deux mois. De plus, 35 patients (29%) possédaient des anomalies chromosomiques supplémentaires au départ : le taux de réponse hématologique globale a été similaire chez les patients possédant ces anomalies et chez ceux n'en possédant pas. [57] Le taux de survie globale à douze mois était de 79%, ce qui est excellent dans ce contexte. [50] Enfin, 17 mutations différentes de BCR-ABL, impliquant 14 acides aminés, ont été détectées chez 57% des patients. Après six mois de traitement, une réponse hématologique a été atteinte chez 48% des patients possédant des mutations et chez 45% de ceux n'en possédant pas; une réponse cytogénétique majeure a été atteinte chez 21% des patients possédant des mutations et chez 36% de ceux n'en possédant pas. Deux patients possédaient la mutation T315I au départ : un sur les deux a réussi à obtenir un retour en phase chronique et une réponse cytogénétique minime. [57]

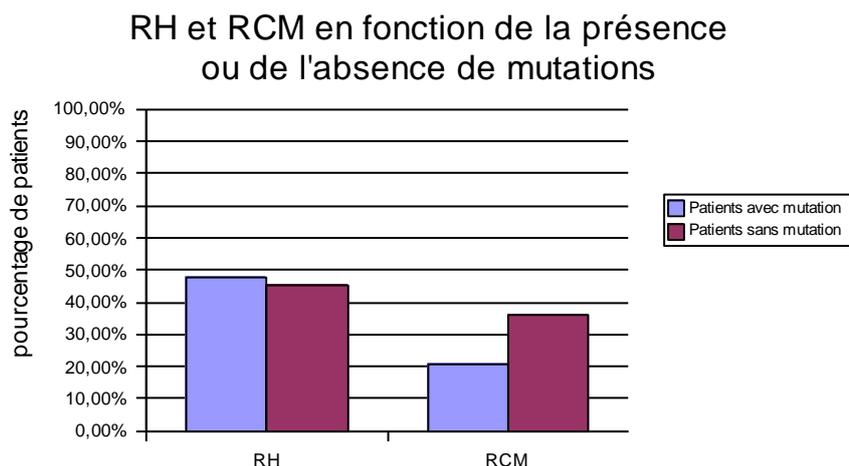


Figure 32 : Pourcentage de réponse hématologique et de réponse cytogénétique majeure en fonction de la présence ou de l'absence de mutations au moment de l'entrée des patients au sein de l'étude.

Dans le but d'évaluer le service médical rendu, l'amélioration du service médical rendu et la place dans la stratégie thérapeutique du nilotinib, la commission de la transparence s'est basée sur les deux études décrites ci dessus. Sa conclusion est similaire à celle portée sur le Dasatinib : « Au vu des données disponibles, pour la sous-population de patients résistants ou intolérants au Glivec®, un impact en terme de morbi-mortalité est attendu pour Tassigna® que ce soit en phase chronique ou en phase accélérée de LMC. Cet impact devrait être modéré, au même titre que celui de la spécialité Sprycel®. Pour ces patients, Tassigna® devrait donc participer à la réponse au besoin de santé publique identifié. En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu de cette spécialité pour les patients atteints de LMC (en phase chronique ou accélérée) résistants ou intolérants au Glivec®. Mais, compte tenu de la taille restreinte de la population, cet intérêt ne peut être que modéré, au même titre que celui de la spécialité Sprycel®.

Dans la LMC **en phase chronique**, après résistance ou intolérance à une thérapie antérieure incluant l'imatinib, Tassigna® partage le niveau d'ASMR II (important) attribué à Sprycel® par la Commission de la transparence le 14 mars 2007.

Dans la LMC **en phase accélérée**, après résistance ou intolérance à une thérapie antérieure incluant l'imatinib, Tassigna® partage le niveau d'ASMR I (majeur) attribué

à Spryce® par la Commission de la transparence le 14 mars 2007. La population cible de Tasigna® dans la LMC (en phases chronique et accélérée), est estimée à près de 100 nouveaux patients par an. »[58]

iii. Premières données sur l'efficacité du nilotinib en crise blastique

Une étude de phase II a été réalisée sur 136 patients en phase blastique de LMC, résistants ou intolérants à l'imatinib. 105 patients étaient en crise blastique myeloïde, 31 en crise blastique lymphoïde. 53% des patients avaient des anomalies chromosomiques supplémentaires au départ. La durée moyenne de traitement a été de 84 jours, avec une posologie moyenne de 800 g/j. Une réponse hématologique a été observée chez 24% des patients, dont une réponse hématologique complète chez 11% des patients (toutes phases blastiques confondues). Une réponse cytogénétique complète a été atteinte par 29% des patients. La survie globale à douze mois était de 42%. Un abandon important (54%) a été observé en raison de la progression de la maladie. [55]

iv. Utilisation du nilotinib en troisième intention

Une étude concernant l'utilisation du nilotinib en troisième intention a également été réalisée. Elle regroupait 37 patients atteints de LMC en phase chronique et 17 patients atteints de LMC en phase accélérée, tous résistants à l'imatinib et au dasatinib. 79% des patients en phase chronique de LMC ont obtenu une réponse hématologique complète, et 43% une réponse cytogénétique majeure. Concernant les patients en phase accélérée de LMC, 29% ont atteint une réponse hématologique globale et 12% une réponse cytogénétique majeure. Cette étude montre donc bien qu'un patient résistant à l'imatinib et à un ITK2 peut répondre à un autre ITK2. [59]

c) Comparaison de l'efficacité du nilotinib et du dasatinib

Dans la mesure où il n'existe aucune étude randomisée comparative de l'efficacité du nilotinib et du dasatinib, les efficacités des deux médicaments peuvent être mise en

parallèle. Cependant, bien que les populations soient similaires, cette comparaison doit absolument être considérée avec prudence. Cette dernière met en avant une efficacité semblable des deux médicaments utilisés en deuxième intention, à la fois en phase chronique (figure 33) et en phase accélérée de LMC. (figure 34) [59]

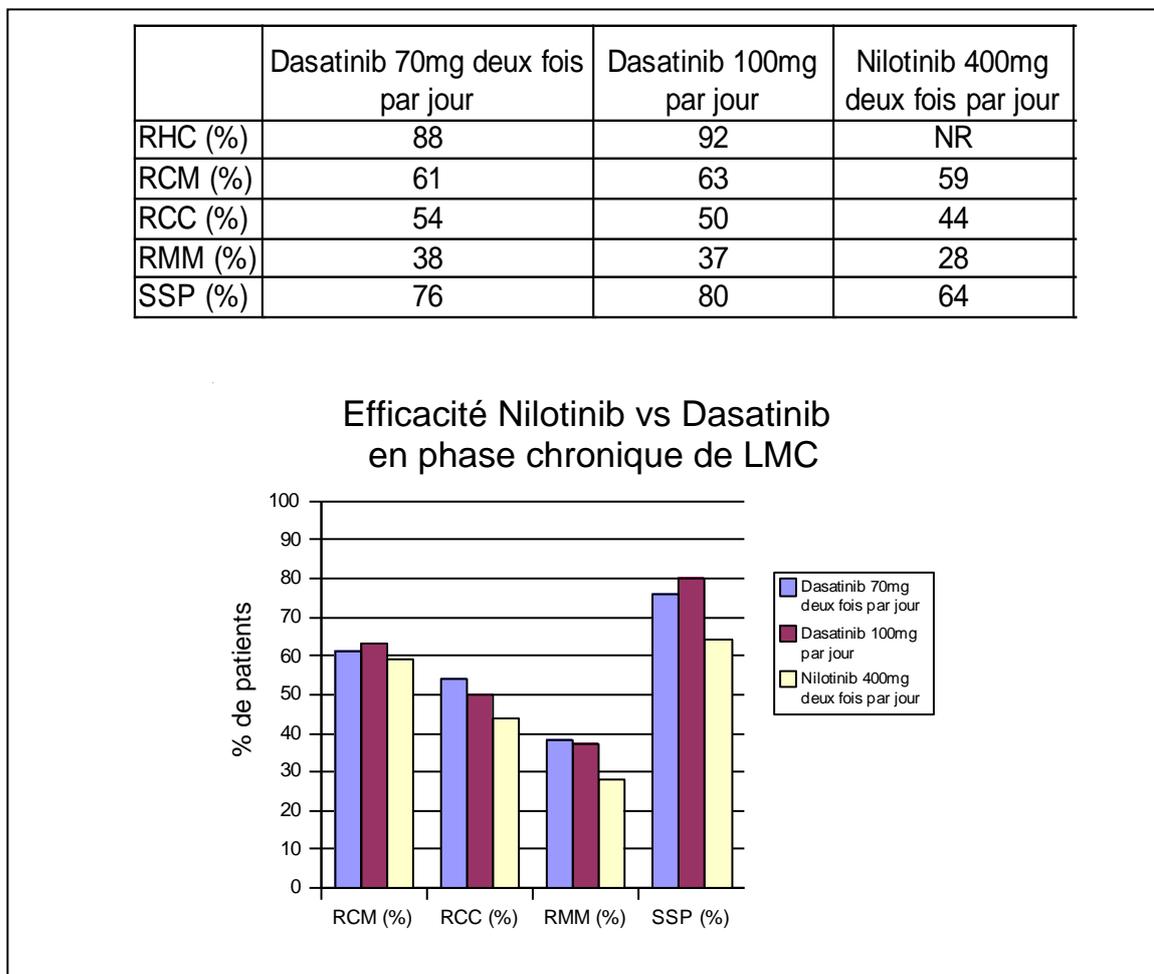


Figure 33: Les différentes réponses et survie sans progression pour nilotinib et dasatinib chez les patients en phase chronique de LMC, résistants ou intolérants à l'imatinib, après un suivi de deux ans. [60]

	Dasatinib 70mg deux fois par jour	Dasatinib 100mg par jour	Nilotinib 400mg deux fois par jour
RHC (%)	52	47	31
RCM (%)	43	39	32
RCC (%)	33	32	20
SG (%)	63	72	67

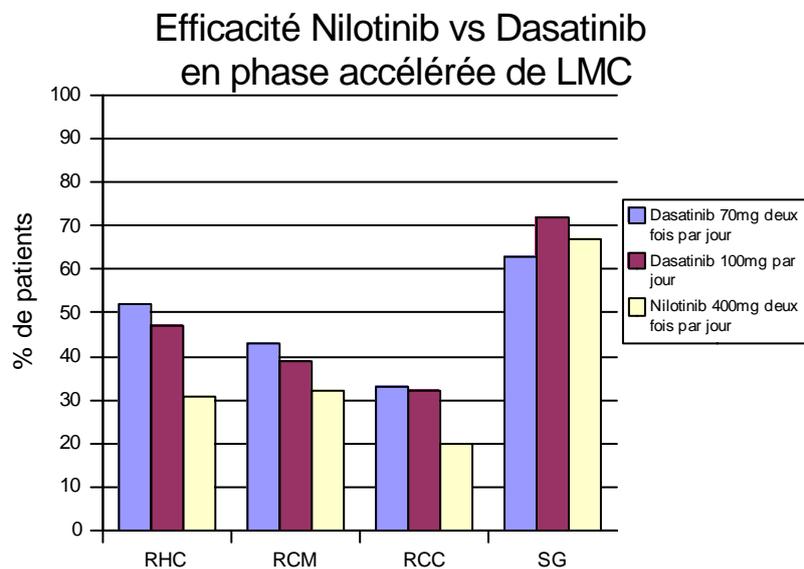


Figure 34 : Les différentes réponses et la survie globale pour nilotinib et dasatinib chez les patients en phase accélérée de LMC, résistants ou intolérants à l'imatinib, après un suivi de deux ans. [60]

D) Tolérance

a) Principaux effets secondaires rencontrés avec les ITK2

Tout d'abord, les intolérances croisées entre les ITK2 et l'imatinib sont rares, d'après les études disponibles. Comme pour l'imatinib, on retrouve deux types de toxicité : toxicité hématologique et non hématologique.

Les effets indésirables hématologique et non hématologique, de grade 3 ou 4, sont

reportés sur la figure 35 pour les patients en phase chronique; et sur la figure 36 pour les patients en phase accélérée. Les effets indésirables hématologique et non hématologique, tous grades confondus, sont reportés sur la figure 37.

Phase chronique (%)

Grade 3 ou 4	Dasatinib 70mg deux fois par jour	Dasatinib 100mg une fois par jour	Nilotinib 400mg deux fois par jour
<i>Toxicité Hématologique</i>			
Neutropénie	45	35	31
Thrombocytopénie	38	23	30
Anémie	18	13	11
<i>Toxicité non hématologique</i>			
Erythème	2	2	2
Céphalées	3	1	2
Diarrhées	4	1	2
Nausées	1	1	<1
Vomissements	0	1	<1
Dyspnée	5	3	NR
Hémorragie	2	1	NR
Asthénie	4	2	1
Douleurs musculosquelettiques	4	2	NR
Oedème superficiel	1	0	0
Epanchement pleural	5	2	<1

Figure 35: Effets indésirables hématologique et non hématologique, de grade 3 ou 4, survenant chez les patients en phase chronique de LMC.[60]

Phase accélérée (%)

Grade 3 ou 4	Dasatinib 70mg deux fois par jour	Dasatinib 100mg une fois par jour	Nilotinib 400mg deux fois par jour
<i>Toxicité Hématologique</i>			
Neutropénie	69	59	42
Thrombocytopénie	67	64	41
Anémie	43	48	25
<i>Toxicité non hématologique</i>			
Erythème	1	0	0
Céphalées	1	1	1
Diarrhées	3	3	1
Nausées	2	1	1
Vomissements	1	1	NR
Dyspnée	7	3	NR
Hémorragie	7	8	NR
Asthénie	3	2	1
Douleurs musculosquelettiques	2	0	0
Oedème superficiel	0	1	0
Epanchement pleural	6	7	NR

Figure 36 : Effets indésirables hématologique et non hématologique, de grade 3 ou 4, survenant chez les patients en phase accélérée de LMC.[57] [60]

Phase chronique (%)

Tous les grades	Dasatinib 70mg deux fois par jour	Dasatinib 100mg une fois par jour	Nilotinib 400mg deux fois par jour
<i>Toxicité Hématologique</i>			
Neutropénie	74	63	53
Thrombocytopénie	74	60	58
Anémie	93	89	53
<i>Toxicité non hématologique</i>			
Erythème	16	11	31
Céphalées	28	30	18
Diarrhées	22	23	12
Nausées	25	15	25
Vomissements	10	5	13
Dyspnée	11	10	NR
Hémorragie	NR	NR	NR
Asthénie	16	20	20
Douleurs musculosquelettiques	6	11	NR
Oedème superficiel	14	14	<1
Epanchement pleural	16	7	1

Figure 37: Effets indésirables hématologique et non hématologique, tous grades confondus, survenant chez les patients en phase chronique de LMC.[53][56]

On compte, parmi les effets indésirables les plus fréquents sous dasatinib et nilotinib, la dépression médullaire, avec thrombocytopénie, neutropénie et anémie. Celle-ci est plus fréquente au cours des stades avancés de LMC qu'au cours de la phase chronique. Généralement, une myélosuppression peut être surmontée sans interruption de la thérapie à l'aide de facteurs de croissance et de transfusions. [18]

b) Effets indésirables nécessitant des précautions d'emploi en fonction du profil physiopathologique des patient

- Nilotinib

Concernant le profil des effets indésirables cardiaques, certains essais in vitro ont montré un allongement de l'espace QTc pour le nilotinib. [18] Ces tests in-vitro ont été confirmés par les essais cliniques : l'allongement de l'intervalle Qtc a été supérieur à 30msec chez environ 40% des patients et supérieur à 60 msec dans 2,9 % des cas. Un intervalle QtcF supérieur à 500 msec a été observé dans 0,7 % des cas. Cependant aucun cas de torsade de pointes n'a été observé durant les études. De plus, le nilotinib a été associé à de rares cas de mort subite d'origine cardiaque (0,36%)[58], touchant seulement des patients souffrant d'une maladie cardiaque préexistante.[9]

Une augmentation de la lipase sérique a été rapportée sous nilotinib, [18] ainsi que plusieurs cas de pancréatite. La prudence est donc de mise chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.

Afin de ne pas majorer ces effets indésirables, il est important de respecter les recommandations citées au III. 2) A. b). De plus, Le jus de pamplemousse, le millepertuis et tout autre aliment qui pourrait interférer avec le CYP 3A4 durant le traitement par nilotinib doivent être évités. [9]

ii. Dasatinib

Dans une étude sur le dasatinib, 35 % des patients ont présenté des épanchements pleuraux. Ces derniers étaient plus fréquents chez les patients présentant une LMC en phase accélérée que chez ceux présentant une LMC en phase chronique. Cependant, il convient d'éviter le dasatinib chez les sujets présentant ces symptômes. [61]

De plus, des cas d'hypertension artérielle pulmonaire sous dasatinib ont été signalés. Ainsi, dans une lettre aux professionnels de santé, Bristol-Myers Squibb (BMS), en accord avec l'agence européenne du médicament (EMA) et l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), fournit des informations concernant le risque potentiel d'hypertension artérielle pulmonaire (HAP) pré-capillaire associé au dasatinib.

« L'hypertension artérielle pulmonaire, un sous-type d'hypertension pulmonaire, est une affection rare, grave et évolutive sans cause apparente, qui se caractérise par une prolifération vasculaire et un remodelage des petites artères pulmonaires, à l'origine d'une élévation de la pression artérielle pulmonaire et de la résistance vasculaire.

Un examen des cas, signalés entre juin 2006 et juin 2011, provenant de la base de données mondiale de pharmacovigilance de Bristol-Myers Squibb, a révélé un total de 60 cas d'hypertension pulmonaire signalés par les professionnels de la santé. Sur ces 60 cas, 36 ont été signalés comme des cas d'hypertension pulmonaire et 24 comme des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HAP) dont un sous-ensemble de 12 cas d'HAP confirmés par cathétérisme cardiaque droit. En se fondant sur le volume total des ventes pour la même période, l'exposition cumulative au dasatinib à l'échelle mondiale est estimée à 32 882 patients.

Certains des patients chez qui on a diagnostiqué une HAP pendant le traitement par dasatinib prenaient des médicaments concomitants ou présentaient des maladies concomitantes en plus de leur cancer sous-jacent. » [62]

BMS donne donc aux professionnels de santé les recommandations suivantes :

- « Avant d'instaurer un traitement par dasatinib, les signes et symptômes de maladie cardio-pulmonaire sous-jacente doivent être recherchés.
- Une échographie cardiaque doit être réalisée à l'instauration du traitement chez tout patient qui présente des symptômes de maladie cardiaque et doit être envisagée chez les patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiaque ou pulmonaire.
- Chez les patients qui développent une dyspnée et une fatigue après instauration du traitement par dasatinib, les étiologies fréquentes doivent être recherchées (épanchement pleural, oedème pulmonaire, anémie, infiltration pulmonaire).
- Le dasatinib doit être interrompu, ou sa dose doit être réduite, pendant cette évaluation.

□ Si l'HAP est confirmée, le traitement par dasatinib doit être arrêté définitivement.
». [63]

E) Facteurs à prendre en compte lors du choix d'un
ITK2

Compte tenu des propriétés évoquées ci-dessus, le choix se portera en faveur du nilotinib ou du dasatinib après l'examen de plusieurs facteurs et de la réalisation de certains examens préliminaires.

a) Statut mutationnel du patient

Les décisions thérapeutiques peuvent en partie s'appuyer sur le statut mutationnel du patient et les IC50 de chaque molécule. Des mutations ponctuelles peuvent se développer après un traitement par ITK2, préférentiellement sur les loci 252, 299 et 317 pour le dasatinib et sur les positions 253 et 255, 311 et 359 pour ceux recevant le nilotinib. Ainsi les patients ayant des mutations de la boucle P-loop devraient mieux répondre au dasatinib, tandis que ceux possédant des mutations en 299 et 317 devraient plutôt recevoir le nilotinib.[27] [50] (figure 38)

Dasatinib		Nilotinib	
O'Hare et, al.	Redaelli et. al.	O'Hare et, al.	Redaelli et. al.
T315I	T315I	T315I	T315I
T315A*	V299L	Y253H	E255V
F317V	E255K	E255V	E255K
V299L	L248V	E255K	F359V
E255V	F317L	F359V	G250E
F317L	G250E	Y253F	Y253F
E255K	E255V	Q252H	H396R
Q252H	Q252H	T315A	L248V
F359V	F486S	V379I	Q252H
L387M	L384M	F317L	H396P
G250E	E279K	L387M	L384M
E355G	H396R	G250E	F317L
Y253F	Y253F	H396R	E279K
Y253H	F359V	H396P	D276G
M244V	D276G	M244V	F486S
H396R	H396P	F311L	V299L
F311L	M351T	M351T	G398R
M351T	G398R		M351T
V379I			
H396P			

Figure 38 : Sensibilité au nilotinib et au dasatinib en fonction des différentes mutations de la kinase ABL, déterminée par des essais in vitro. O'Hare : rouge=résistant; jaune=sensibilité intermédiaire; vert=sensible. Redaelli : rouge=hautement résistant; orange=résistant; jaune= modérément résistant; vert=sensible. [27]

b) Profil physiopathologique du patient

Il est également essentiel de tenir compte du profil d'effets indésirables de chacune des molécules de deuxième génération , en fonction des pathologies pré-existantes chez le patient.

En effet, il convient d'éviter le dasatinib chez les patients atteints de pathologies telles que BPCO, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive, asthme, pneumonie ou hémorragies gastro-intestinales dans les antécédents.

Il faudra être très prudent en cas d'administration du nilotinib chez des patients possédant des antécédents de pancréatite.

Avec le nilotinib, comme avec le dasatinib, il convient de mesurer le rapport bénéfice/risques chez les patients atteints de pathologies cardiaques significatives. (insuffisance cardiaque congestive décompensée, bloc de branche gauche complet, angor instable, ou infarctus du myocarde récent).

De plus, comme pour le traitement par Imatinib, les ITK de deuxième génération sont contre-indiqués pendant la grossesse. Enfin, on ne dispose pas encore de données sur la sécurité à long terme du dasatinib et du nilotinib. [18]

F) Monitoring des patients sous ITK2

Avant le début du traitement, il convient de réaliser un ECG et une correction des troubles électrolytiques (Mg, K) . [18] Puis durant le traitement, tous les mois, une NFS et un bilan biochimique seront réalisés. Jusqu'à obtention d'une réponse cytogénétique complète, un caryotype sera réalisé tous les six mois. Enfin, pendant toute la durée du traitement, une mesure du transcrit BCR-ABL par RT-PCR sera réalisée tous les trois mois. Toute augmentation du ratio doit être confirmée le mois suivant. En cas de confirmation, il convient alors de réaliser une analyse du statut mutationnel du patient. [60]

G) Premières données sur le dasatinib et le nilotinib dans le traitement de première ligne

a) Etude ENESTnd

L'étude Saglio (ENESTnd), étude de phase III ouverte randomisée, a présenté la première évaluation du Nilotinib en traitement de première intention chez des patients atteints d'une LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée. Il s'agit d'une étude randomisée 1:1:1. 282 patients ont reçu nilotinib 300mg deux fois par jour, 281 ont reçu nilotinib 400 mg deux fois par jour et 283 ont reçu imatinib 400mg. Le critère principal était la réponse moléculaire majeure à 12 mois. L'âge médian des patients était de 47 ans dans les deux groupes nilotinib et de 46 ans dans le groupe imatinib.

Le pourcentage de RMM à 12 mois a été plus élevé dans les groupes nilotinib 600 mg (44,3%) et nilotinib 800 mg (42,7%) que dans le groupe imatinib 400 mg (22,3%). Le pourcentage de patients ayant atteint une réponse cytogénétique complète durant

les 12 mois a été plus élevé dans les groupes nilotinib 600 mg (80,1%) et nilotinib 800 mg (77,9) que dans le groupe imatinib 400 mg (65%).

Il n'a pas été observé de différence entre les trois groupes pour la réponse hématologique complète confirmée à 3 mois et 12 mois (89,7% dans le groupe 600 mg, 88,6% dans le groupe 800 mg et 93,3% dans le groupe imatinib). (figure 39)

Au moment de l'analyse principale à 12 mois, 14 patients avaient progressé vers une phase accélérée ou une crise blastique : 11 dans le groupe imatinib, 2 dans le groupe nilotinib 600 mg et 1 dans le groupe nilotinib 800 mg. Ainsi, il y avait une significative diminution de la progression de la LMC en phase accélérée ou blastique en faveur du nilotinib .

La survie globale n'a pas différencié entre les trois groupes. Le taux de survie à 12 mois a été de 99,3% dans le groupe de 600 mg, de 99,2% dans le groupe 800 mg et de 99,3% dans le groupe imatinib.

Au moment de l'analyse principale à 12 mois, le nombre d'événements était très faible pour statuer sur la durée de la réponse cytogénétique (cinq patients avaient perdu la réponse cytogénétique complète, 4 traités par imatinib et un par nilotinib 600 mg). [64]

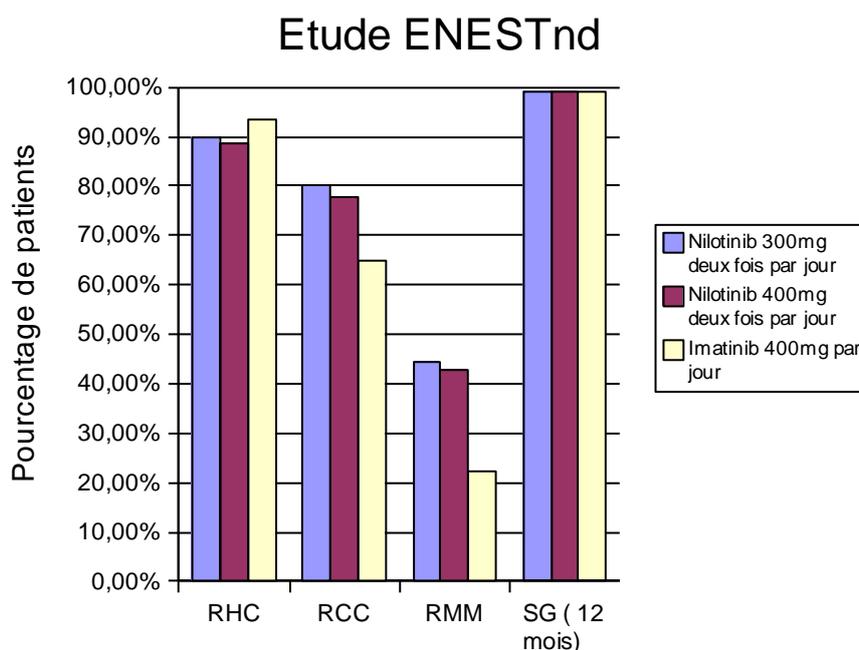


Figure 39 : Différentes réponses et survie globale sous nilotinib utilisé en traitement de première intention de la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée.

D'après cette étude, la commission de la transparence considère que le nilotinib apporte une ASMR mineure (niveau IV) par rapport à l'imatinib en termes d'efficacité dans le traitement de première ligne de la LMC en phase chronique chromosome Philadelphie positive. En effet, certes le nilotinib a significativement démontré sa supériorité par rapport à l'imatinib, en terme de réponse moléculaire majeure; cependant, une année de recul apparaît comme insuffisante et ne permet d'affirmer avec certitude la substitution du nilotinib au traitement de référence qu'a représenté l'imatinib depuis la fin des années quatre-vingt-dix. Néanmoins, le nilotinib constitue un traitement de première ligne éventuel de la LMC. [38]

b) Etude DASISION

L'étude DASISION (Dasatinib versus Imatinib study in Treatment-Naive CML patients), nouvelle étude multinationale, incluait 519 patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée. Le dasatinib a été donné à la dose de 100 mg une fois par jour à 259 patients et l'imatinib à la dose de 400 mg par jour à 260 patients.

Le principal critère d'efficacité a été le nombre de rémissions cytogénétiques complètes à 12 mois confirmées par deux mesures consécutives à 28 jours d'écart. Parmi les objectifs secondaires, on note la réponse moléculaire majeure. Dans cette étude, le dasatinib a été plus efficace qu'imatinib: au bout d'un an, 77% des patients recevant dasatinib étaient en réponse cytogénétique complète confirmée par rapport à 66% des patients recevant l'imatinib. Le taux de réponse moléculaire majeure était plus élevé avec le dasatinib (46%) qu'avec l'imatinib (28%). (figure 40) De plus, les réponses étaient obtenues plus rapidement avec le dasatinib. La progression en phase accélérée ou blastique est apparue chez 5 patients recevant le dasatinib contre 9 patients recevant l'imatinib. Le profil de sécurité des deux médicaments était similaire. Ainsi, le dasatinib administré une fois par jour , comparé à l'imatinib administré une fois par jour induit des taux significatifs de réponses cytogénétiques complètes et de réponses moléculaires majeures plus hauts et plus rapides. Bien

que des réponses cytogénétiques complètes à douze mois soient associées à de meilleures réponses à long terme et à des survies sans progression, le dasatinib doit encore confirmer ses résultats à long terme sur les patients nouvellement diagnostiqués.

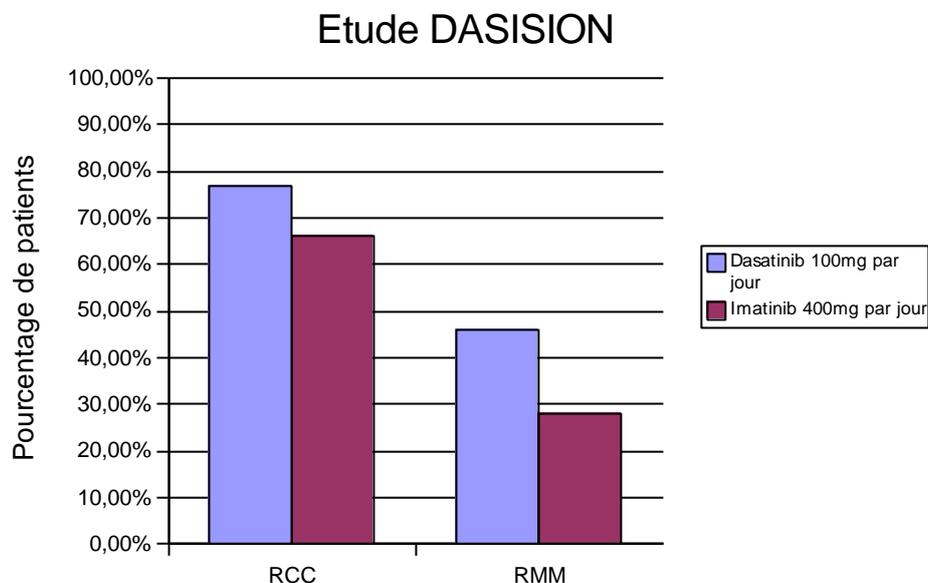


Figure 40: Réponses cytogénétique complète et moléculaire majeure sous dasatinib utilisé en traitement de première intention de la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée.

Ainsi l'utilisation des ITK de deuxième génération dans le traitement de première ligne de la LMC en dehors d'essais cliniques n'est pour l'instant pas encore franchement recommandé. [65]

3 Autres alternatives

A) Allogreffe de cellules souches

Pendant des années, la transplantation allogénique de cellules souches était la stratégie thérapeutique de première intention pour les patients, et en 1999 plus de 1000 TCSH étaient réalisées en Europe. Après l'introduction des ITK, le nombre de transplantations allogéniques dans le cadre des LMC est alors passé à 434 en 2007.

Dans un bilan concernant 1480 patients atteints de LMC ayant reçu une HSCT , avant l'apparition des inhibiteurs de tyrosine kinase, la survie globale était de 47% à huit ans et le taux de rechute de 33% à cinq ans. [14] Son indication est fonction de plusieurs facteurs; les principaux sont : le risque de la maladie (score d'Hasford et/ou de Sokal : figure 41), le risque lié à la transplantation (EBMT risk score : figure 42), la réponse aux ITK à des moments bien déterminés , l'âge du patient et les souhaits de ce dernier.

Study	Calculation	Risk Definition by Calculation	
Sokal et al.	Exp $0.0116 \times (\text{age in years} - 43.4) + 0.0345 \times (\text{spleen} - 7.51) + 0.188 \times [(\text{platelet count} \div 700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{blast cells} - 2.10)$	Low	< 0.8
		Intermediate	0.8-1.2
		High	> 1.2
Hasford et al.	0.666 when age \geq 50 years + (0.042 \times spleen) + 1.0956 when platelet count > $1500 \times 10^9/L$ + (0.0584 \times blast cells) + 0.20399 when basophils > 3% + (0.0413 \times eosinophils) \times 100	Low	\leq 780
		Intermediate	781-1480
		High	> 1480

Figure 41: Calcul des scores de Sokal et Hasford, évaluant le risque de la maladie.

PROGNOSTIC FACTORS	RISK SCORE
Age	0 if <20 years
	1 if 20-40 years
	2 if >40 years
Interval from diagnosis to HSCT	0 if \leq 1 year
	1 if >1 year
Disease phase	0 if chronic
	1 if accelerated
	2 if blastic
Donor-recipient sex match	1 if female donor and male recipient
	0 if any other match
Donor type	0 if HLA-identical sib
	1 if any other

Figure 42 : Score EBMT évaluant le risque lié à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

La TCSH peut représenter une stratégie thérapeutique de choix chez les patients présentant un score de Sokal et/ou Hasford élevé et un faible risque de transplantation (EBMT risk score de 0 ou 1). Elle peut également être envisagée chez les patients résistants ou intolérants aux ITK 2 et qui présentent un risque standard pour la transplantation (EBMT risk score de 0 ou 2).

La TCSH est aussi le traitement de choix chez les patients porteurs de la mutation T315I et possédant un donneur de moelle compatible.

Il est préférable que la TCSH soit effectuée au cours de la phase chronique. Lorsque la TCSH est réalisée pendant la phase accélérée ou la phase blastique, le taux de mortalité lié à la transplantation est plus élevé, de même que le risque de récurrence.

[9]

Après l'introduction de l'imatinib, une augmentation significative de la survie a été constatée. [60]La survie des patients après la TCSH s'allongeant, les complications à long terme sont un problème très important dans le suivi post-greffe. Parmi ces complications, on compte des syndromes lymphoprolifératifs apparaissant en général un an après la greffe, ainsi que des tumeurs solides se développant bien après la période de rechute. Ainsi, un suivi à vie des patients greffés est essentiel. Parmi les complications non malignes, les plus fréquentes sont la GVH chronique (principale cause de décès tardif non lié à la rechute), des infections tardives, des atteintes oculaires, des complications pulmonaires, hépatiques, articulaires, osseuses, thyroïdiennes, l'insuffisance gonadique.

Malgré cela, une grande partie des sujets considèrent leur qualité de vie après greffe comme bonne. Dans une étude réalisée sur 125 adultes, 80% des patients considèrent leur qualité de vie comme bonne à excellente et 77% leur santé physique comme bonne à excellente. Pour 88% d'entre eux, le bénéfice de la greffe l'emporte sur les effets secondaires. Les facteurs influençant positivement la qualité de vie post-greffe sont le jeune âge au moment de la greffe, le type de greffe compatible intrafamiliale, le faible grade ou l'absence de GVH aiguë, l'absence de GVH chronique. [66]

B)

Les molécules en évaluation

La majorité des patients résistants à l'imatinib en phase chronique de LMC n'ont pas de mutations de la kinase ABL. Malheureusement, les patients ne parvenant pas à obtenir une réponse cytogénétique à six mois avec dasatinib ou nilotinib n'ont que 10% de chance d'obtenir une réponse cytogénétique majeure à douze mois. De plus, 20% de ceux qui n'arrivent pas à obtenir une réponse cytogénétique majeure après douze mois présentent une progression l'année suivante. Pour ces raisons, de nouvelles thérapeutiques sont actuellement en cours de développement. [67]

a) Inhibiteurs de tyrosine kinase de troisième génération

i. Bosutinib (SKI-606)

Il s'agit d'un médicament par voie orale qui inhibe la kinase BCR-ABL , mais aussi les kinases SFK, le c-kit, et le récepteur du PDGF . Il est récemment rentré dans des études de phase II. Sur 137 patients , en phase chronique de LMC, résistants à l'imatinib , traités par bosutinib, et suivis pendant au moins huit mois, 79% ont pu obtenir une réponse hématologique complète, 40% une réponse cytogénétique majeure et 29% une réponse cytogénétique complète. 91% des patients ont maintenu leur réponse cytogénétique majeure au delà de cette période. Enfin Bosutinib est actuellement en train d'être testé en tant que traitement de première ligne chez des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée. [68]

ii. AP24534

Comme il a été vu précédemment, les ITK actuellement utilisables n'agissent pas sur les patients porteurs de la mutation T315I.

AP24534 est un médicament administré par voie orale, actif sur plusieurs kinases, y compris la kinase BCR-ABL T315I, ainsi que Flt3, c-kit et le fibroblast growth factor. Une étude de phase I incluant 42 patients précédemment traités par imatinib et ayant également reçu soit dasatinib, soit nilotinib, soit les deux, a étudié AP24534. 85% des patients ont obtenu une réponse hématologique complète, 48% une réponse

cytogénétique majeure et 33% une réponse cytogénétique complète. Les sept patients en phase chronique présentant la mutation T315I sont parvenus à obtenir une réponse hématologique complète et 57 % une réponse cytogénétique complète.[14]

iii. NS-187

Il s'agit d'un traitement administré par voie orale , inhibant à la fois les kinases ABL et Lyn. Il est environ 25 à 55 fois plus actif que l'imatinib sur BCR-ABL. Des recherches in-vitro ont également suggéré une activité sur différentes mutations de BCR-ABL, notamment sur les mutations de la boucle P-loop et celles en F317. [69]

iv. XL228

Ce médicament par voie intraveineuse cible plusieurs kinases; in vitro il a démontré une activité à la fois sur les kinases ABL et SFK, sur le fibroblast growth factor et l'insulin-like growth factor receptor 1, ainsi que sur les Aurora kinases A et B. De plus, in vitro, il possède une activité sur la mutation T315I. [14]

b) Les inhibiteurs d'Aurora Kinase

Les leucémies sont également souvent associées à des anomalies chromosomiques, notamment à des aneuploïdies. Les Aurora kinases A et B sont des sérine/thréonine kinases ayant un rôle central dans les processus de mitose, notamment concernant la duplication des centrosomes, l'alignement des chromosomes et l'arrêt de la mitose. La surexpression de ces kinases peut être oncogénique, tandis que l'inhibition de ces kinases peut mener à des mitoses aberrantes aboutissant à la mort des cellules leucémiques. [70]

i. Danusertib (PHA-739358)

Danusertib est un inhibiteur de sérine/thréonine kinase intra veineux possédant une activité contre les Aurora kinases A,B et C, mais aussi le VEGFR3 et la fms kinase. Il

a aussi montré in vitro une activité contre les cellules possédant la mutation T315I. Sur 23 patients en phase avancée de LMC résistants ou intolérants à l'imatinib et/ou à un ITK2, 5 ont pu atteindre une réponse hématologique et 3 une réponse cytogénétique. [71]

ii. AT9283

AT9283 est un médicament intraveineux actif sur les Aurora kinases A et B, possédant également une activité sur BCR-ABL (y compris la mutation T315I), JAK2, JAK3, GSK3 beta, FGFR, VEGFR et Ret. Sur 29 patients résistants à l'imatinib et au dasatinib avec une LMC acutisée, deux ont montré une réponse hématologique et un une réponse cytogénétique partielle. [14]

c) ***Les inhibiteurs Switch pocket : DCC-2036***

Ce composé tient son originalité du fait qu'il soit un inhibiteur non ATP dépendant de plusieurs kinases. En effet, il se lie à différents résidus utilisés par la kinase ABL pour passer d'une conformation inactive à une conformation active; laissant ainsi la kinase dans une conformation inactive (fermée). Ceci permet également de contourner le problème de l'encombrement stérique engendré par la mutation T315I au niveau du site de liaison de l'ATP et empêchant la liaison des inhibiteurs de tyrosine kinase. Ainsi le composé DCC-2036 inhibe ABL (y compris la mutation T315I) , LYN, HCK, FGR, TIE-2 et VEGFR-2. Une étude de phase I sur des patients résistants à l'imatinib est actuellement en cours sur trois sites différents aux Etats-Unis.[14]

d) ***Les modulateurs de l'apoptose :***

Omacetaxine

Ce composé augmente la synthèse protéique en se liant au ribosome 80s et en interférant avec la chaîne d'élongation. Il engendre aussi des perturbations au sein de la membrane mitochondriale, provoquant ainsi une libération de cytochrome c et une activation du système des caspases. Cette molécule altère également la stabilité

de la protéine anti-apoptotique MCL-1. Ceci fonctionne de manière indépendante de l'inhibition de l'activité de la kinase , ce qui peut être prometteur chez les patients résistants aux inhibiteurs de tyrosine kinase. Une étude de phase II/III a évalué l'Omacetaxine chez des patients résistants ou intolérants à au moins deux ITK. Des résultats exploitables sont disponibles chez 65 patients,(30 en phase chronique, 20 en phase accélérée, 15 en phase blastique; de plus 21 présentaient des mutations de BCR-ABL) pour un suivi médian de quatre mois. Concernant les patients en phase chronique, 18 ont obtenu une réponse hématologique complète, 6 ont obtenu une réponse cytogénétique majeure et 3 ont obtenu une réponse moléculaire majeure. Concernant les patients en phase accélérée, 12 ont obtenu une réponse hématologique complète et un a obtenu une réponse cytogénétique complète. Enfin concernant les patients en phase blastique, six ont pu obtenir une réponse hématologique complète. [14]

IV. Synthèse concernant l'étude de dossiers de patients du CHR de Valenciennes

1) Présentation de l'étude

Le but de cette étude est d'étudier à la fois l'efficacité et la tolérance du dasatinib et du nilotinib, deux inhibiteurs de tyrosine-kinase de seconde génération actuellement disponibles.

Cette étude s'intéresse à douze patients atteints de leucémie myéloïde chronique, en phase chronique.

Les patients éligibles étaient tous diagnostiqués avec une LMC Phi+ en phase chronique. Ils devaient tous avoir reçu de l'imatinib 400 mg/j et y être finalement devenus intolérants ou résistants, tout en ayant montré une bonne observance à ce traitement.

Le critère principal était l'obtention d'une RMM. Les critères secondaires étaient la durée moyenne pour obtenir cette RMM, la durabilité de cette réponse moléculaire et la tolérance des ITK2.

Les patients étudiés avaient entre 51 ans et 85 ans au moment de leur mise sous traitement par ITK2. La durée moyenne de traitement par imatinib a été de 21 mois dans la population générale. (28 mois pour les patients résistants; 13,7 mois pour les patients intolérants). (Figure 43) Les patients sous ITK2 ont été suivis pendant une durée moyenne de 28 mois. L'imatinib était donné à une dose de 400mg par jour, le nilotinib à une dose de 400 mg deux fois par jour et le dasatinib à une dose moyenne de 100mg par jour.

**Démographie des patients
au moment de la mise sous
ITK2 (N=12)**

	Valeurs
Age moyen, (étendue)	68 ans (51-85)
Durée moyenne de la LMC, (étendue)	26mois (1-103)
Durée moyenne de la précédente thérapie par imatinib, (étendue)	21 mois (1-91)
Patients résistants à l'imatinib	28 mois (6-91)
Patients intolérants à l'imatinib	13,7 mois (1-23)
Patients ayant reçu une dose d'imatinib ≥600mg/j	2
Patients ayant reçu une autre thérapie antérieure	6
Hydroxyurée	6
Interféron	1
Cytarabine	1
Patients résistants/intolérants à l'imatinib	6//6

Figure 43 : Démographie des patients au moment de leur mise sous ITK2 (N=12)

2) Résultats

A) Raison de l'arrêt du traitement par Glivec

Au total, 50 % des patients ont du arrêter l'imatinib pour raison d'intolérance et 50% pour raison de résistance.

a) Résistances

Sur les six patients résistants, quatre ont montré une réponse suboptimale au traitement, un a montré un échec au traitement, et un a montré une perte de réponse après six ans de réponse moléculaire majeure. (figure 44)

Motifs de l'arrêt de l'imatinib

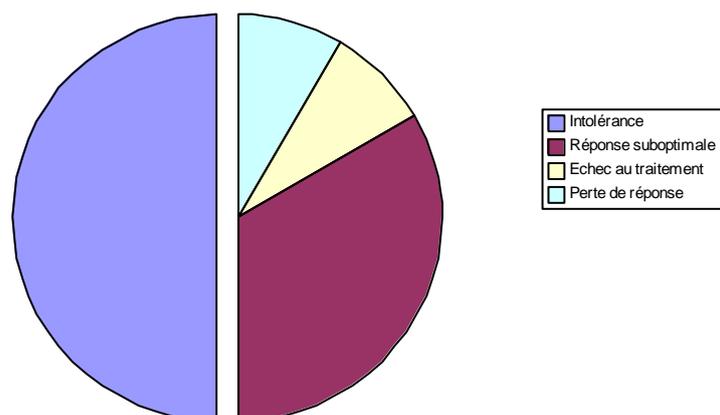


Figure 44: Répartition des raisons motivant l'arrêt de l'imatinib chez les patients de la cohorte

b) Intolérances

Sur les six patients intolérants à l'imatinib, les motifs d'arrêt du traitement sont divers : un patient a cessé la thérapie en raison d'une conjonctivite douloureuse, un autre en raison d'une rétention hydro-sodée très importante avec oedème des membres inférieurs et des bourses, un autre en raison d'une intolérance cutanée, un autre en raison d'une neutropénie majeure, et les deux autres en raison de troubles digestifs sévères. Ainsi, on peut noter que dans cinq cas sur six, les raisons sont non hématologiques.

Pourtant 50% des patients traités par imatinib ont présenté des effets indésirables hématologiques ; en effet, 25% des patients ont présenté une neutropénie (neutrophiles < 1500/mm³), 16 % une lymphopénie (lymphocytes < 1000 mm³), 33% une anémie (Hb < 13 g/dL chez l'homme; Hb < 12 g/dL chez la femme) et 33% une thrombopénie (plaquettes < 150 G/L). Cependant, ces phénomènes dans cinq cas sur six ont pu être surmontés grâce à l'administration de facteurs de croissance et/ou d'EPO, ou n'ont été que transitoires.

Parmi les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents, 41 % des patients souffrent d'asthénie, 33% de troubles digestifs, 33% de crampes musculaires et 16% de vertiges. Les troubles digestifs sont généralement maîtrisés grâce à l'administration de primperan, smecta, ou motilium; les crampes musculaires le sont grâce à l'administration d'antalgiques tels que le doliprane ou l'ibuprofène.

Sur les douze patients intolérants ou résistants à l'imatinib 400mg, quatre patients ont ensuite reçu du dasatinib, trois patients ont reçu du nilotinib et cinq ont reçu les deux successivement.

B) Traitement par ITK2

a) Efficacité du nilotinib et du dasatinib

Neuf patients ont donc reçu du dasatinib. Sur ces neuf patients, cinq (55%) ont pu obtenir une réponse moléculaire majeure sous ce traitement; trois (33%) y ont été intolérants avant d'obtenir une RMM et un (11%) a présenté une réponse suboptimale.

Parmi les cinq patients ayant reçu obtenu une réponse moléculaire majeure sous dasatinib, cette réponse moléculaire majeure a été obtenue en une durée moyenne de 11,6 mois.

Huit patients ont donc reçu du nilotinib. Sur ces huit patients, quatre (50%) ont obtenu une réponse moléculaire majeure, deux (25%) ont présenté une réponse suboptimale, deux (25%) ont présenté une intolérance avant l'obtention d'une RMM. Parmi les quatre patients ayant obtenu une réponse moléculaire majeure sous nilotinib, cette réponse moléculaire majeure a été obtenue en une durée moyenne de 9,5 mois.

Parmi les six patients résistants à l'imatinib, deux ont reçu du nilotinib uniquement, deux ont reçu du dasatinib uniquement, et deux ont reçu du nilotinib puis du dasatinib. Ainsi, parmi les six patients résistants à l'imatinib, quatre au total ont reçu

du nilotinib. Parmi ces quatre patients résistants à l'imatinib traités en seconde intention par nilotinib, deux (50%) ont obtenu une réponse moléculaire majeure, un patient (25%) a été intolérant au nilotinib (et est donc ensuite passé sous dasatinib) et un (25%) a obtenu une réponse moléculaire insuffisante 10 mois après le début du traitement (il est donc également passé sous dasatinib). On voit donc ainsi que le pourcentage d'obtention de RMM sous nilotinib chez les patients résistants à l'imatinib est identique au pourcentage d'obtention de RMM dans la population générale (résistants et intolérants confondus).

Parmi les six patients résistants à l'imatinib, le dasatinib a été administré à deux patients en tant que traitement de seconde ligne et à deux patients en tant que traitement de troisième ligne (après un traitement antérieur par nilotinib). Parmi ces quatre patients résistants à l'imatinib traités en seconde ou troisième intention par dasatinib, trois (75%) ont obtenu une RMM et un (25%) y a été intolérant. On voit donc ainsi que le pourcentage d'obtention de RMM sous dasatinib chez les patients résistants à l'imatinib est même supérieur au pourcentage d'obtention de RMM dans la population générale (résistants et intolérants confondus). Cependant, ces résultats sont à interpréter avec prudence , étant donné le faible nombre de patients étudiés.

Parmi les six patients intolérants à l'imatinib, deux patients ont reçu du dasatinib uniquement, un patient a reçu nilotinib uniquement, un patient a reçu nilotinib puis dasatinib, deux patients ont reçu dasatinib puis nilotinib. Ainsi, parmi les six patients intolérants à l'imatinib, cinq ont reçu du dasatinib en traitement de seconde ou troisième ligne. Parmi ces cinq patients intolérants à l'imatinib traités en seconde ou troisième intention par du dasatinib, deux patients ont obtenu une RMM (40%), deux patients(40%) y ont été intolérants et un patient (20%) a été en échec au traitement. Parmi les six patients intolérants à l'imatinib, quatre ont donc reçu du nilotinib en traitement de seconde ou troisième ligne . Parmi ces quatre patients intolérants à l'imatinib traités en seconde ou troisième intention par nilotinib, deux patients (50%) ont obtenu une RMM, un patient (25%) a été intolérant au traitement et un patient (25%) a rencontré un échec au traitement.

Ainsi, globalement, que ce soit pour le nilotinib ou le dasatinib, on obtient des chiffres assez similaires dans les deux populations « intolérants à l'imatinib » et « résistants à l'imatinib ».(figure 45)

Comparaison de l'efficacité du nilotinib et du dasatinib dans les différentes populations

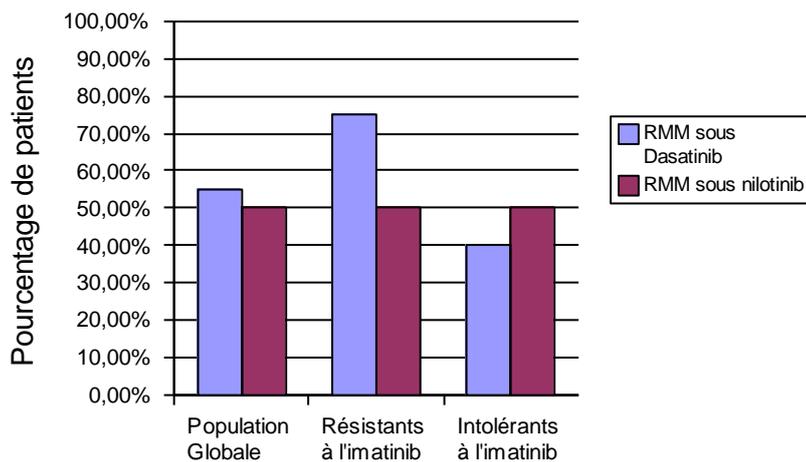


Figure 45: Comparaison des taux de RMM sous nilotinib et dasatinib au sein de la population globale, au sein de la population résistante à l'imatinib, et au sein de la population intolérante à l'imatinib.

Interressons nous maintenant à l'utilisation du nilotinib et du dasatinib en tant que traitement de troisième ligne de la LMC.

Au total, deux patients ont reçu du nilotinib en traitement de troisième ligne; sur ces deux patients, un a obtenu une RMM après neuf mois de traitement, l'autre a rencontré un échec au traitement, n'obtenant toujours aucune réponse moléculaire un an et deux mois après le début du traitement.

Au total, trois patients ont reçu du dasatinib en traitement de troisième ligne; sur ces trois patients, un a obtenu une RMM à un an et dix mois de traitement et deux ont été intolérants au traitement.

Ces résultats montrent ainsi que l'on peut être en échec de traitement sous imatinib et un ITK2 et répondre de manière satisfaisante à un autre ITK2.

b) Tolérance du nilotinib et du dasatinib

Sous dasatinib, 55% des patients (5 patients sur 9) ont présenté des effets indésirables hématologiques. Plus précisément, 55% des patients sous dasatinib ont présenté une anémie, 33% ont développé une neutropénie et enfin 22 % des patients ont présenté une thrombopénie. Concernant les effets indésirables non hématologiques, les plus fréquents sont : des troubles digestifs (44% des patients), des myalgies et douleurs osseuses (44%des patients), des épanchements pleuraux (44% des patients), une asthénie (33% des patients), une dyspnée (22 % des patients), une mauvaise tolérance cutanée (22 % des patients). (figure 46)

Les troubles digestifs sont généralement maîtrisés par du smecta, de l'imodium, voire parfois des réductions de dose. Les myalgies et douleurs osseuses sont prises en charge par des antalgiques, tels que le paracétamol ou de l'ibuprofène. Les épanchements pleuraux, apparaissant sous dasatinib, peuvent être pris en charge par une corticothérapie, un traitement diurétique, voire une ponction, un drainage ou une thoracoscopie. Cependant, chez les quatre patients chez qui ils sont apparus, leur apparition a été à l'origine de l'arrêt de la thérapeutique, momentanément pour deux patients, définitivement pour les deux autres. La dyspnée est prise en charge par l'administration de médicaments bronchodilatateurs tels que le Spiriva et le Sérétide. Dans l'étude, l'intolérance cutanée a été à l'origine de l'arrêt définitif, à deux reprises, du dasatinib. Au total, on note quatre intolérances au dasatinib (44% des patients); deux liées à des épanchements pleuraux associés à une dyspnée, deux liées à une intolérance cutanée.

Ainsi, on constate que, dans cette étude, les intolérances au nilotinib et au dasatinib, sont dues à des effets indésirables non hématologiques. En effet, bien que fréquents, les effets indésirables hématologiques ont pu être surmontés grâce à l'administration de facteurs de croissance et/ou d'EPO. Ainsi, les patients anémiés sont traités par Aranesp 150 microgrammes par semaine ou Néorécormon 10 000 unités par semaine. Les neutropénies, elles, sont prises en charge par l'administration de Granocyte 34, une injection sous-cutanée par semaine.

Principaux effets indésirables observés sous dasatinib

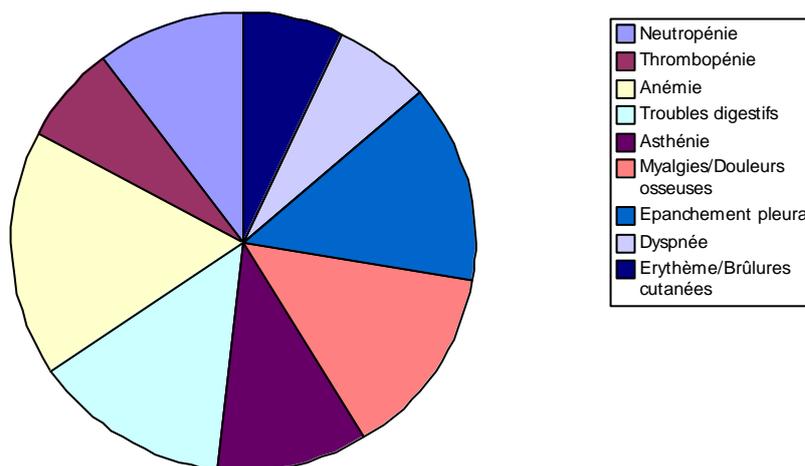


Figure 46: Principaux effets indésirables hématologiques et non hématologiques observés sous dasatinib

Sous nilotinib, 25% des patients (2 patients sur 8) ont présenté des effets indésirables hématologiques. Ainsi 25% des patients ont présenté une anémie et 12,5 % des patients ont développé une lymphopénie. Concernant les effets indésirables non hématologiques, les plus fréquents sont : des troubles digestifs (25% des patients), un prurit associé à une éruption cutanée (25% des patients), des myalgies (25% des patients) et enfin des dysesthésies (25% des patients). (figure 47) Ces dysesthésies ont été à l'origine de l'arrêt du nilotinib, chez les deux patients chez qui elles sont apparues, un arrêt momentané et un arrêt définitif. Au total, on compte deux intolérances au nilotinib (25% des patients);une liée à des dysesthésies et neuropathies des membres inférieurs et une liée à une intolérance cutanée.

Principaux effets indésirables observés sous nilotinib

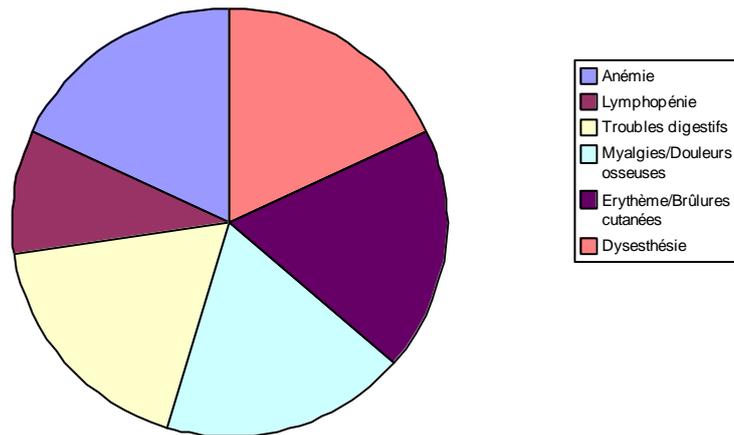


Figure 47: Principaux effets indésirables hématologiques et non hématologiques observés sous nilotinib

C) Devenir des patients.

Trois décès :

Trois patients sont décédés à la fin de l'étude. Un premier sujet est décédé à l'âge de 75 ans, pour des raisons ne présentant pas de lien avec une progression de la LMC; mais suite à la majoration d'un épanchement pleural droit (apparu lors du traitement par dasatinib) , d'une dyspnée importante, d'oedèmes des membres inférieurs , d'une cyanose des extrémités. Ces symptômes se sont conclus par un arrêt cardiaque. Le patient était en RMM depuis deux ans et quatre mois . Il est difficile d'incriminer le dasatinib dans les circonstances du décès car le patient présentait d'importantes pathologies cardiovasculaires associées.

Un autre patient est décédé à l'âge de 82 ans pour des raisons autres qu'une progression de la LMC; mais suite à un choc septique à point de départ pulmonaire. La patiente était en RMC depuis un an et huit mois sous dasatinib.

Un troisième patient est décédé des complications d'une néphropathie; au moment de son décès, il ne recevait plus de traitement de fond pour sa LMC, son état général ne le permettant pas. Précédemment il avait reçu du nilotinib puis du dasatinib; cependant, il s'est révélé résistant au premier et intolérant au second.

Des RMM durables sous nilotinib

A la fin de l'étude, quatre patients sont en RMM sous nilotinib depuis plusieurs mois, dont deux depuis plus de douze mois. Parmi ces quatre patients, trois recevaient le nilotinib en tant que traitement de deuxième ligne, un le recevait en tant que traitement de troisième ligne.

Des RMM durables sous dasatinib

A la fin de l'étude, deux patients recevant dasatinib en tant que traitement de deuxième ligne, sont en RMM sous dasatinib depuis plus de douze mois.

Une transition du dasatinib au nilotinib

A la fin de l'étude, un patient sous dasatinib, en RMM depuis plus d'un an, devient intolérant au médicament. Il va donc débuter un traitement par nilotinib.

Deux réponses suboptimales aux ITK

A la fin de l'étude, un patient, intolérant à l'imatinib et aux deux ITK2, reprend un traitement par imatinib, ITK le mieux toléré des trois chez ce sujet. Cependant la tolérance médiocre rend l'observance mauvaise. Enfin, un dernier patient, résistant au dasatinib, est actuellement sous nilotinib depuis deux ans, sans aucune réponse moléculaire, mais en réponse hématologique complète avec une stabilité de la maladie résiduelle...

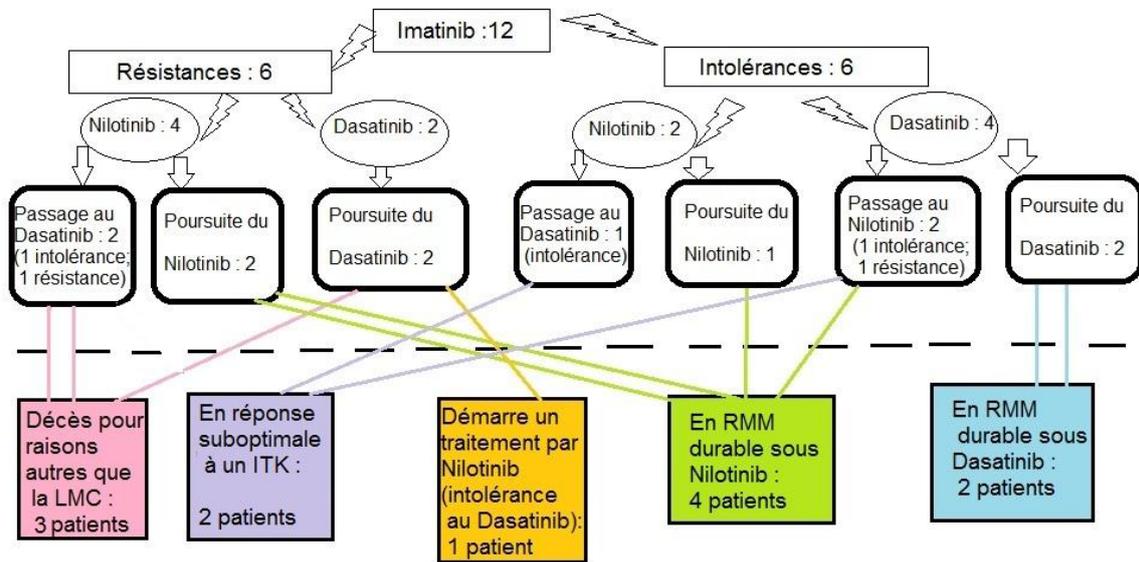


Figure 48: Diagramme résumant l'étude, du traitement par imatinib au devenir des patients.

3) Discussion

Tout d'abord, nous pouvons remarquer un profil d'efficacité assez comparable pour le nilotinib et le dasatinib; aussi bien chez les patients intolérants que chez les patients résistants à l'imatinib. (figure 45). En revanche, on note une toxicité assez différente des deux médicaments, ayant ainsi pour avantage la rareté des réactions croisées, et permettant ainsi d'adapter le choix de la thérapeutique au profil physiopathologique du patient.

Les résultats, à la fois en terme d'efficacité et en terme de tolérance, obtenus par cette petite cohorte de patients sont d'ailleurs assez similaires à ceux des grandes études cliniques présentées dans la partie bibliographique de cette thèse. On peut cependant noter des taux de RMM légèrement supérieurs au sein de la cohorte du CHR de Valenciennes par rapport aux taux de RMM cités dans la synthèse sur les

ITK2 publiée par O'Brien [60] (55% vs 38% pour le dasatinib; 50% vs 28% pour le nilotinib). (figure 49) Concernant les effets indésirables observés dans la cohorte de douze patients, ils sont tout à fait cohérents avec ceux observés dans les études internationales. On peut néanmoins souligner, un taux particulièrement important d'épanchements pleuraux observés sous dasatinib dans la cohorte du CHR de valenciennes par rapport à ceux observés dans la grande étude d'optimisation de dose du dasatinib publiée par Shah (44% vs 7%) [53] .De plus, les effets indésirables hématologiques semblent moins marqués, aussi bien pour le nilotinib que le dasatinib, au niveau de la cohorte de douze patients qu'au niveau des études réalisées par Kantarjian [56] et Shah [53]. (figures 50 et 51) Cependant, cette comparaison est à interpréter avec prudence , étant donné le faible nombre de patients étudiés.

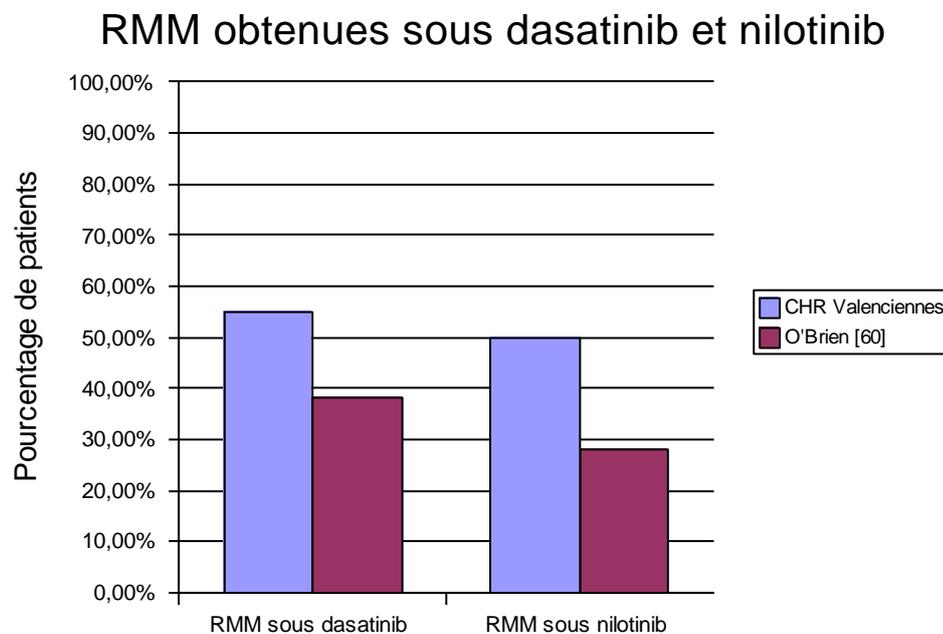


Figure 49 : Comparaison des RMM obtenues sous dasatinib et nilotinib dans la cohorte de douze patients du CHR de Valenciennes avec celles obtenues dans la synthèse sur les ITK2 réalisée par O'Brien.[60]

	CHR Valenciennes	Shah (étude d'optimisation de dose : NCT00123474) [53]
Neutropénie	33,00%	63,00%
Thrombopénie	22,00%	60,00%
Anémie	55,00%	89,00%
Troubles digestifs	44,00%	38,00%
Asthénie	33,00%	20,00%
Myalgies/Douleurs osseuses	44,00%	20,00%
Epanchement pleural	44,00%	7,00%
Dyspnée	22,00%	10,00%
Erythème/Brûlures cutanées	22,00%	11,00%

Figure 50 : Comparaison des effets indésirables du dasatinib observés dans la cohorte de 12 patients du CHR de Valenciennes avec ceux observés dans la grande étude d'optimisation de dose du dasatinib rapportée par Shah. [53]

	CHR Valenciennes	Kantarjian [56]
Neutropénie	0,00%	53,00%
Thrombopénie	0,00%	58,00%
Anémie	25,00%	53,00%
Lymphopénie	12,50%	NR
Troubles digestifs	25,00%	37,00%
Asthénie	0,00%	20,00%
Myalgies/Douleurs osseuses	25,00%	NR
Erythème/Brûlures cutanées	25,00%	31,00%
Dysesthésie	25,00%	NR

Figure 51 : Comparaison des effets indésirables du nilotinib observés dans la cohorte de 12 patients du CHR de Valenciennes avec ceux observés dans la grande étude internationale étudiant l'utilisation du nilotinib en tant que traitement de deuxième ligne de la LMC en phase chronique rapportée par Kantarjian. [56]

Des recherches de mutations ont été réalisées devant chaque résistance à un ITK, aucun des douze patients ne présentait de mutations de la kinase ABL; et pourtant, comme il a été vu ci-dessus, deux patients sont en réponse suboptimale se révélant soit intolérants, soit résistants aux deux ITK2; confirmant ainsi que les mutations de la kinase ne constituent pas l'unique origine des résistances au Glivec, et aux ITK plus généralement. Enfin, à la fin de l'étude, un patient est en RMM durable sous nilotinib, après un échec à l'imatinib et au dasatinib; montrant ainsi que l'on peut être en échec au traitement sous imatinib et sous un ITK2, puis répondre favorablement à un autre ITK2.

e) Conclusion :

Le nilotinib et la dasatinib représentent deux outils précieux dans la prise en charge des résistances à l'imatinib. Cependant, d'importants efforts de recherche sont actuellement fournis pour mettre au point de nouvelles molécules, molécules dites de troisième génération, ou molécules possédant un mécanisme d'action indépendant de l'inhibition de la kinase BCR-ABL. En effet, le recours à de nouveaux mécanismes d'action est apparu comme essentiel, notamment pour cibler la mutation T315I, résistante à tous les ITK actuellement disponibles.

Au-delà du développement de nouvelles molécules, des essais cliniques testent aussi de nouveaux concepts thérapeutiques, s'intéressant ainsi à l'arrêt possible de l'ITK, ou à l'association de plusieurs options thérapeutiques :

Les ITK sont des traitements devant être poursuivis à vie; Néanmoins, la question de l'arrêt de ces derniers après l'obtention d'une RMC durable se pose actuellement.

Cependant, des rechutes sont le plus souvent observées en cas d'arrêt de la thérapeutique, même chez des patients ayant obtenu une RMC. L'étude STIM, s'intéressant à l'arrêt de l'imatinib, a inclus 69 patients suivis pendant plus de douze mois : 39% ont conservé leur RMC tandis que 58% ont rechuté dans les six mois après l'arrêt de l'imatinib. Tous les patients ayant subi une rechute ont de nouveau répondu à la réintroduction de l'imatinib, suggérant que l'arrêt de l'imatinib n'entraînerait pas de résistances acquises. Un score de Sokal bas, le sexe masculin et une longue durée de traitement par imatinib sont les facteurs de bon pronostic de maintien d'une RMC après l'arrêt de l'imatinib. Cette étude conclut que l'arrêt de l'imatinib n'est possible que chez les sujets maintenant une RMC sous Imatinib depuis au moins deux ans. Cependant, des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces premiers résultats. [60]

La persistance d'une maladie résiduelle au long terme associée à la présence de cellules leucémiques quiescentes amènent à envisager la combinaison des ITK avec les immunothérapies référencées dans la LMC ($INF\alpha$, allogreffe de CSH, réinjection de lymphocytes du donneur) ou en cours d'évaluation (vaccination dendritique, peptidique...). [72] Des taux importants de rémission durable ont été observés chez les patients ayant reçu aussi bien un ITK que de l'interferon alpha. Ainsi, des essais cliniques sont actuellement en train de tester un nouveau concept thérapeutique, associant ces deux stratégies : une fois que l'ITK a permis une diminution

satisfaisante de la maladie résiduelle, la combinaison avec l'interferon alpha permettrait une consolidation de cet effet. [18]

La TCSH allogène reste pour l'instant l'unique stratégie thérapeutique potentiellement curative de la LMC.[66]

f) Bibliographie

- [1] Orphanet (mai 2007). Leucémie myéloïde chronique
- [2] ONCOLOR- Réseau de santé en cancérologie de la région Lorraine: Leucémie myéloïde chronique-Référentiel 2006
- [3] Morère JF, Mornex F, Soulières D : Thérapeutique du cancer. Springer-Verlag France, 2011
- [4] Zandecki.M. Leucémie myéloïde chronique, janvier 2007. Faculté de Médecine-CHU d'Angers
- [5] Etienne G, Mahon FX. De la physiopathologie au développement de nouvelles thérapeutiques : l'exemple de la leucémie myéloïde chronique. Bulletin du Cancer, juillet 2001, Volume 88, Numéro 7, 651-658
- [6] Grandgirard N, Goasguen JE, La leucémie myéloïde chronique. Université de Rennes1, Faculté de médecine, 1997
- [7] Lewalle P, Martiat P. La leucémie myéloïde chronique en 2003. Rev Med Brux 2003 ; 24 : 420-30
- [8] Fi-lmc : France intergroupe de la leucémie myéloïde chronique, signes biologiques et bilans de la LMC. <http://www.lmc-cml.org/fr/> .Consulté le 6 décembre 2011
- [9] : Gratwohl A, Chalandon Y, Heim D, et al .Traitement de la leucémie myéloïde chronique en 2007. Forum Med Suisse 2007;934-940
- [10] : Walz C; Sattler M. Novel targeted therapies to overcome imatinib mesylate resistance in chronic myeloid leukemia. Critical reviews in Oncology Hematology 2006 volume 57, issue 2, pages : 145-164
- [11] <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00619> consulté le 11/12/11
- [12] : Robert J. De la chimiothérapie classique à la chimiothérapie ciblée : les mécanismes de l'oncogénèse aux niveaux cellulaire et moléculaire. Bulletin du Cancer Avril 2006. Volume 93,5-16, Numéro hors-série.

- [13] : Druker BJ, Guilhot F, O' Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355:2408-2417
- [14] : Bixby D, Talpaz M. Seeking the causes and solutions to imatinib-resistance in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2011 Jan;25(1):7-22.
- [15] Labussière H, Hayette S, Tigaud I, Michallet Mauricette, Nicolini FE. Le traitement de la leucémie myéloïde chronique en 2007. *Bull Cancer* 2007; 94(10) : 863-9
- [16] : Shah NP, Skaggs BJ, Branford S, Hughes TP, Nicoll JM, Paquette RL et al. Sequential ABL kinase inhibitor therapy selects for compound drug-resistant BCR-ABL mutations with altered oncogenic potency. *J Clin Invest* 2007; 117: 2562–2569.
- [17] Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809–1820.
- [18] Heim.D Utilisation des inhibiteurs de la tyrosine-kinase de deuxième génération dans la leucémie myéloïde chronique. *Forum Med Suisse* 2009;9(39):686-689
- [19] McWeeney SK, Pemberton LC, Loriaux MM, Vartanian K, Willis SG, Yochum G et al. A gene expression signature of CD34+ cells to predict major cytogenetic response in chronic-phase chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Blood* 2010; 115: 315–325.
- [20] Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, Hsu N, Paquette R, Rao PN et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 2001; 293: 876–880.
- [21] : Roche-Lestienne C, Soenen-Cornu V, Grardel-Duflos N, Lai JL, Philippe N, Facon T et al. Several types of mutations of the Abl gene can be found in chronic

myeloid leukemia patients resistant to STI571, and they can pre-exist to the onset of treatment. *Blood* 2002; 100: 1014–1018.

[22] : O'Hare T, Eide CA, Deininger MW. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 110: 2242–2249.

[23] Branford S, Rudzki Z, Walsh S, Parkinson I, Grigg A, Szer J et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood* 2003; 102: 276–283.

[24] Willis SG, Lange T, Demehri S, Otto S, Crossman L, Niederwieser D et al. High-sensitivity detection of BCR-ABL kinase domain mutations in imatinib-naive patients: correlation with clonal cytogenetic evolution but not response to therapy. *Blood* 2005; 106: 2128–2137.

[25] Guilhot F, Apperley J, Kim DW, Bullorsky EO, Baccarani M, Roboz GJ et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood* 2007; 109: 4143–4150.

[26] Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007; 110: 3540–3546.

[27] Branford S, Melo JV, Hughes TP. Selecting optimal second-line tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia patients after imatinib failure: does the BCR-ABL mutation status really matter? *Blood* 2009; 114: 5426–5435.

[28] White DL, Saunders VA, Dang P, Engler J, Zannettino AC, Cambareri AC et al. OCT-1-mediated influx is a key determinant of the intracellular uptake of imatinib but

not nilotinib (AMN107): reduced OCT-1 activity is the cause of low in vitro sensitivity to imatinib. *Blood* 2006; 108: 697–704.

[29] Crossman LC, Druker BJ, Deininger MW, Pirmohamed M, Wang L, Clark RE. hOCT 1 and resistance to imatinib. *Blood* 2005; 106: 1133–1134.

[30] White DL, Saunders VA, Frede A, Dang P, Zrim S, Osborn MP et al. The Functional Activity of the OCT-1 Protein Is Predictive of Molecular Response and Survival in CP-CML Patients Treated with Imatinib: A 5 Year Update of the TIDEL Trial. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2009; 114: 507.

[31] Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Riviere GJ, Krahnke T et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood* 2008; 111: 4022–4028.

[32] Picard S, Titier K, Etienne G, Teilhet E, Ducint D, Bernard MA et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109: 3496–3499

[33] Forrest DL, Trainor S, Brinkman RR, Barnett MJ, Hogge DE, Nevill TJ et al. Cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia are correlated with Sokal risk scores and duration of therapy but not trough imatinib plasma levels. *Leuk Res* 2009; 33: 271–275.

[34] Meyn III MA, Wilson MB, Abdi FA, Fahey N, Schiavone AP, Wu J et al. Src family kinases phosphorylate the Bcr-Abl SH3-SH2 region and modulate Bcr-Abl transforming activity. *J Biol Chem* 2006; 281: 30907–30916.

[35] Lee SM, Bae JH, Kim MJ, Lee HS, Lee MK, Chung BS et al. Bcr-Abl-independent imatinib-resistant K562 cells show aberrant protein acetylation and increased sensitivity to histone deacetylase inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 322: 1084–1092.

[36] Jabbour E, Kantarjian HM, Jones D, Shan J, O'Brien S, Reddy N et al. Imatinib

mesylate dose escalation is associated with durable responses in patients with chronic myeloid leukemia after cytogenetic failure on standard-dose imatinib therapy. Blood 2009; 113: 2154–2160

[37] HAS, commission de la transparence : avis du 14 mars 2007

[38] HAS, commission de la transparence : avis du 6 avril 2011

[39] Vidal 2011 : Sprycel

[40] European medicines agency EMA/684179/2010

[41] European medicines agency EMA/607222/2010

[42] Lombardo LJ, Lee FY, Chen P, Norris D, Barrish JC, Behnia K et al. Discovery of N-(2-chloro-6-methyl-phenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide (BMS-354825), a dual Src/Abl kinase inhibitor with potent antitumor activity in preclinical assays. J Med Chem 2004; 47: 6658–6661.

[43] Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. Blood 2007;109:2303-2309.

[44] Shah NP, Kasap C, Weier C, Balbas M, Nicoll JM, Bleickardt E et al. Transient potent BCR-ABL inhibition is sufficient to commit chronic myeloid leukemia cells irreversibly to apoptosis. Cancer Cell 2008; 14: 485–493.

[45] <http://ifect.chemicalsources.com/Dasatinib-302962-49-8-53430.html>
consulté le 11/12/11

[46] Steinberg M. Dasatinib : A tyrosine Kinase Inhibitor for the treatment of Chronic Myelogenous Leukemia and Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. Clinical Therapeutics 2007 /Volume 29, Number 11 : 2289-

[47] Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, Bruggen J, Cowan-Jacob SW, Ray A et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell* 2005; 7: 129–141.

[48] <http://www.medscape.org/viewarticle/573165>

consulté le 11/12/11

[49] Weisberg E, Manley P, Cowan-Jacob S, Hochhaus A, Griffin J. Second generation inhibitors of BCR-ABL for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukemia.

Nature Reviews Cancer May 2007, 7, 345-356.

[50] Demarquet M, Labussière-Wallet H, Nicolas-Virelizier E, Nicolini FE. Une innovation thérapeutique : les inhibiteurs de tyrosine-kinase de deuxième génération (ITK2) dans le traitement de la LMC. *Bulletin du Cancer*. Août 2011. Volume 98, numéro 8 : 859-866

[51] Kantarjian H, Pasquini R, Levy V, Jootar S, Holowiecki J, Hamerschlak N et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer* 2009; 115: 4136–4147.

[52] Evaluation concernant le Dasatinib publiée le 2 août 2007 par l'INESS (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux de Québec)

[53] Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3204-12.

[54] Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, et al. Potent, transient inhibition BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients

with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica* 2010 ; 95 : 232-40.

[55] DeRemer D, Ustun C, Natarajan K. Nilotinib : A second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitor for the treatment of Chronic Myelogenous Leukemia. *Clinical Therapeutics* 2008 /Volume 30, Number 11 : 1956-1975

[56] Kantarjian H, Giles F, Bhalla K, Pinilla-Ibarz J, Larson R, Gattermann N et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance : 24-month follow-up results. *Blood* 2011; 117 : 1141-1145

[57] Le Coutre P, Ottmann O, Giles F, Kim DW, Cortes J, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia . *Blood* 2008; 111 : 1834-1839.

[58] HAS, commission de la transparence : avis du 20 février 2008

[59] Evaluation concernant le Nilotinib publiée le 16 mars 2011 par l'INESS (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux de Québec)

[60] O'Brien S, Berman E, O.Moore J, Pinilla-Ibarz J, Radich J, Shami P. NCCN Task Force report: tyrosine kinase inhibitor therapy selection in the management of patients with chronic myelogenous leukemia. *JNCCN- Journal of the National Comprehensive Cancer Network*;February 2011, volume 9 Supplement 2.

[61] Quintá's-Cardama A, Kantarjian HM, O'Brien SG et al. Pleural Effusion in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia Treated With Dasatinib After Imatinib Failure. *J Clin Oncol* 2007;25:3908-14.

[62] SANTE CANADA avis de pharmacovigilance : lettre aux professionnels de santé canadiens envoyée par BMS(Bristol-Myers Squibb) le 26 août 2011, concernant le risque potentiel d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) pré-capillaire associé au

dasatinib (Sprycel)

[63] AFSSAPS avis de pharmacovigilance : lettre aux professionnels de santé du 5 septembre 2011 concernant le risque potentiel d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) pré-capillaire associé au dasatinib (Sprycel)

[64] Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 2251–2259

[65] Kantarjian.H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase CML; *New England journal of medicine* 2010 Jun 17; 362 (24) : 2260-70

[66] Ferry C,Socié G. Le patient guéri d'une leucémie par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : résultats à long terme. *Bull Cancer* 2003; 90(7) : 601-6

[67] Tam CS, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Borthakur G, O'Brien S, Ravandi F et al. Failure to achieve a major cytogenetic response by 12 months defines inadequate response in patients receiving nilotinib or dasatinib as second or subsequent line therapy for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008; 112: 516–518

[68] Cortes J, Kantarjian HM, Kim D-W, Khoury HJ, Turkina AG, Shen Z-X et al. Efficacy and Safety of Bosutinib (SKI-606) in Patients with Chronic Phase (CP) Ph+ Chronic Myelogenous Leukemia (CML) with Resistance or Intolerance to Imatinib. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2008; 112: 1098.

[69] Kimura S, Naito H, Segawa H, Kuroda J, Yuasa T, Sato K et al. NS-187, a potent and selective dual Bcr-Abl/Lyn tyrosine kinase inhibitor, is a novel agent for imatinib-resistant leukemia. *Blood* 2005; 106: 3948–3954.

[70] Kitzen JJ, de Jonge MJ, Verweij J. Aurora kinase inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 73: 99–110.

[71] Gontarewicz A, Balabanov S, Keller G, Colombo R, Graziano A, Pesenti E et al. Simultaneous targeting of Aurora kinases and Bcr-Abl kinase by the small molecule inhibitor PHA-739358 is effective against imatinib-resistant BCR-ABL mutations including T315I. *Blood* 2008; 111: 4355–4364.

[72] Boissel N, Toubert A, Réa D. Réponses immunes antileucémiques dans la leucémie myéloïde chronique à l'heure de l'imatinib. *Hématologie* 2008; 14(1) : 56-64

g) Liste des abréviations utilisées

ABL : Abelson

ASMR : Amélioration de service médical rendu

ATP : Adénosine Tri-Phosphate

BCL2 : B-cell lymphoma 2

BCR : Breakpoint Cluster Region

BOM : Biopsie Osteo Médullaire

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

CSH : cellules souches hématopoïétiques

DNA-PKcs: DNA-dependent protein kinase, catalytic subunit

EBMT : European group for Blood and Marrow Transplantation

ECG : ElectroCardioGramme

ENESTnd : Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in clinical Trials-Newly Diagnosed patients

FGFR : Fibroblast Growth Factor Receptor

FGR : Fibroblast Growth Factor

GRB2 : Growth factor Receptor-Bound protein 2

GSK3 : Glycogen Synthase Kinase 3

GTNDO: Groupe Technique National de Définition des Objectifs de santé publique

GVH : réaction du Greffon contre l'hôte

HAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire

hOCT1: human Organic Cation Transporter 1

IC 50 : Concentration Inhibitrice à 50%

INF α : Interféron alpha

IRIS : International Randomized Study of Interferon and STI571

ITK : Inhibiteurs de Tyrosine-Kinase

ITK2 : Inhibiteurs de Tyrosine-Kinase de deuxième génération

JAK : Janus Kinase

LAL Ph+ : leucémie aiguë lymphoblastique chromosome Philadelphie positive

LMC Leucémie myéloïde chronique

NFS : Numération de formule sanguine

NR : Non renseigné

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase Chain Reaction

PDGF : Platelet-Derived Growth Factor

PDGFR : Platelet-Derived Growth Factor Receptor

PgP : Glycoprotéine P

Ph : Chromosome Philadelphie

Ph+ : Chromosome Philadelphie positif(ve)(s)

Ph- : Chromosome Philadelphie négatif (ve)(s)

PI3kinase : Phosphatidyl inositol-3 kinase

RCC : Rémission Cytogénétique Complète

RCM : Rémission Cytogénétique Majeure

RCP : Rémission Cytogénétique Partielle

RH : Rémission Hématologique

RHC : Rémission Hématologique Complète

RHG : Rémission Hématologique Globale

RHM : Rémission Hématologique Majeure

RMM : Rémission Moléculaire Majeure

RMC : Rémission Moléculaire Complète

RT-PCR : PCR quantitative en temps réel

SFK : Src Family Kinase

SG : Survie Globale

SSP : Survie Sans Progression

STAT : Signal Transducers and Activators of Transcription

TCSH : Transplantation de cellules souches hématopoïétiques

TIE-2 : tyrosine kinase with immunoglobulin and EGF homology domains

VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie
Année Universitaire 2011/2012

Nom : DESCAMPS Marie

**Titre du mémoire / thèse : PRISE EN CHARGE DES LEUCEMIES MYELOÏDES
CHRONIQUES RESISTANTES A
L'IMATINIB**

Mots-clés : Nilotinib- Dasatinib- Imatinib- Résistances- Leucémie Myéloïde
Chronique

Résumé :

Le traitement de première intention de la LMC, pathologie caractérisée par la synthèse d'une protéine à activité tyrosine-kinase excessive, repose sur l'administration de l'imatinib (Glivec®), premier inhibiteur de tyrosine-kinase, mis sur le marché en 2001. Ce dernier a véritablement révolutionné la prise en charge de la LMC, permettant d'obtenir des RMM durables. Cependant, encore un tiers des patients montre une réponse inférieure à l'imatinib, soit parce qu'ils n'atteignent jamais une réponse optimale, soit par perte de cette réponse. Si les mécanismes impliqués dans ces résistances sont multiples et imbriqués les uns dans les autres, le développement de mutations dans le domaine kinase d'ABL semble être l'un des mécanismes prédominants. Pour palier aux phénomènes de résistance ou d'intolérance à l'imatinib, deux nouveaux inhibiteurs de tyrosine-kinase, dits de deuxième génération, sont venus s'ajouter à l'arsenal thérapeutique : le dasatinib (Sprycel®) mis sur le marché en 2006 et le nilotinib (Tasigna®) mis sur le marché en 2007. Ces deux molécules constituent le traitement de première intention des LMC résistantes ou intolérantes à l'imatinib, celles-ci ayant montré à la fois une efficacité et une tolérance supérieure à une augmentation de la dose d'imatinib. Dans le cadre de cette thèse, douze patients d'un CHR, tous résistants ou intolérants à l'imatinib, traités par inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération, ont été observés. Cette étude a montré que le nilotinib et le dasatinib présentent des profils d'efficacité comparables, aussi bien chez les patients intolérants que chez les patients résistants à l'imatinib. Cependant, la toxicité assez différente des deux médicaments permet d'adapter le choix du traitement au profil physiopathologique du patient. Des molécules de troisième génération sont actuellement en cours de développement.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Patrick Duthilleul

Assesseur : Monsieur le Professeur Thierry Dine

Membre extérieur : Monsieur le Docteur José Fernandez

