



HAL
open science

Traitement de maintenance par des doses alternées de dasatinib dans la leucémie myéloïde chronique

Clémence Loiseau

► **To cite this version:**

Clémence Loiseau. Traitement de maintenance par des doses alternées de dasatinib dans la leucémie myéloïde chronique. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02293085

HAL Id: dumas-02293085

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02293085v1>

Submitted on 20 Sep 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 203

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Traitement de maintenance par des doses alternées de dasatinib
dans la leucémie myéloïde chronique

Présentée et soutenue publiquement
le 5 octobre 2018

Par

Clémence LOISEAU
Née le 25 mai 1988 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Professeur Philippe Rousselot, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Felipe Suarez, PU-PH, Président

M. Le Professeur Ali Turhan, PU-PH

M. Le Docteur Jean-Michel Cayuela, MCU-PH

Remerciements

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Felipe Suarez, merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Vous avez contribué à me faire aimer l'hématologie aussi bien pendant mon externat que mon internat. Recevez ici toute ma gratitude.

Monsieur le Professeur Ali Turhan, je vous remercie de participer à mon jury de thèse. Je vous suis également reconnaissante de l'intérêt que vous avez porté à la première partie de ce travail à la SFH et j'attends vos remarques avec impatience.

Monsieur le Docteur Jean Michel Cayuela, merci d'avoir accepté avec enthousiasme de participer à mon jury de thèse. Votre présence apportera un regard biologique sur ce travail ; je vous témoigne ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Philippe Rousselot, merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour votre enseignement, pour votre bienveillance et enfin pour votre confiance en m'accueillant dans votre service à compter de novembre.

Aux médecins et aux personnes sans qui ce travail n'aurait jamais été possible

Je remercie chaleureusement tous les médecins qui ont inclus des patients dans cette étude, pour leur disponibilité, leur promptitude pour compléter les données de suivi et pour leur dévouement envers les patients. Je tiens également à remercier très vivement l'ensemble de l'équipe de recherche clinique du centre hospitalier de Versailles et particulièrement Kein Deredec et Laure Morisset sans qui ce travail n'aurait jamais abouti. Merci enfin aux biologistes dans l'ensemble des centres investigateurs du protocole et particulièrement à Jean Michel Cayuela et Marc Spentchian.

Aux équipes médicales et para médicales qui m'ont accueillies durant mon internat

Merci au service d'hématologie de Versailles d'avoir été ma première « maison ». Je tiens vivement à remercier le Professeur Sylvie Castaigne et le Professeur Philippe Rousselot pour tous ce que vous m'avez appris alors que je n'étais encore qu'un bébé interne. J'ai aussi une pensée particulière pour Juliette Lambert, Sophie Rigaudeau et Anne Laure Taksin : j'ai hâte de vous retrouver en novembre !

Merci au service d'immuno-hématologie de Saint Louis, aux Professeurs Jean Paul Femand et Bertrand Arnulf pour leur rigueur, leur amour de la clinique et de la science.

Merci au service Adolescents et Jeunes Adultes de Saint Louis et au Professeur Nicolas Boissel et l'ensemble de son équipe : vous réussissez à allier une médecine toujours innovante à la plus grande humanité et j'espère suivre votre exemple.

Merci à l'unité d'hémopathie lymphoïde de Créteil et au Professeur Corinne Haioun pour m'avoir inculquée votre expertises sur les lymphomes ; merci à Karim Belhadj, à Fabien Lebras et Elodie Scherman : vous avez toute mon affection.

Merci au service d'hématologie de Necker et au Professeur Olivier Hermine : vous m'avez donné envie de me lancer dans cette aventure il y a sept ans. Merci particulièrement à Felipe Suarez, Ambroise Marcais et Clarisse Cazelles pour mon passage aux soins intensifs.

Merci au service d'anapath d'Henri Mondor et particulièrement au Professeur Philippe Gaulard : Cher Philippe, merci de m'avoir accueilli deux années de suite, dans votre équipe de recherche puis pour mon dernier semestre. Je n'oublierai jamais ces après-midi passés au microscope avec vous. Recevez ici le témoignage de mon profond respect. Je remercie tout spécialement Elsa Poullot pour sa bonne humeur et sa gentillesse inégalée. Enfin, j'ai une pensée émue pour Josette Brière qui est mon soleil des mardis et mercredis cristoliens !

Merci enfin tout particulièrement au Docteur François Lemonnier : Cher François, tu es pour beaucoup pour ne pas dire pour tout dans ma vocation hématologique, ce fut un plaisir d'être ta première étudiante en master 2, merci pour tout ce que tu m'as apporté, pour ta disponibilité et ta modestie. J'espère recroiser ta route par la suite.

Merci aux infirmières et infirmiers qui sont toujours là pour me dire « comment on fait d'habitude » !

A tous les patients et leurs familles

Pour ce que vous m'avez appris sur la vie et mon métier durant ces 12 années, avec une pensée particulière pour Maude que je n'oublierai jamais.

A tous mes co internes

Edith, la première à m'avoir supportée pendant six mois d'hiver dans les Yvelines ; Côme, Nabiha, Justine, Michaël, Sylvain, Anne Fleur, Louis, Camille, Marie, Noémie, Wladimir et tous les autres.

Merci en particulier à Florian et Vincent, ma dream team inégalée, j'espère ardemment que la PHC verra le jour.

Une petite pensée aussi pour Justine, Ioana et Thomas, mes derniers co internes, ces anapaths presque fréquentables, qui m'ont soutenue pendant la rédaction de cette thèse.

A mes amis

A Marine, Camille et Alexandra, le milk-shake café rhum raisin !

A Valentine, Lydia, Mihane, Mickaël et beaucoup d'autres.

A Anne Laure, Timothée et maintenant Héloïse pour leur amitié infaillible.

A mes parents qui je l'espère sont fiers de moi...

A ma sœur Bobby ;)

A Sébastien, pour ta présence et ton amour, tmtc

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	2
INTRODUCTION.....	6
EPIDEMIOLOGIE.....	6
HISTORIQUE.....	6
PRESENTATION CLINIQUE.....	8
EVOLUTION.....	8
DIAGNOSTIC.....	9
TRAITEMENTS : HISTORIQUE ET INTRODUCTION DES ITKS	10
LA REPONSE MOLECULAIRE AU TRAITEMENT PAR ITKS : LES RECOMMANDATIONS DE L' <i>EUROPEAN LEUKEMIA</i> NET.....	13
EFFETS INDESIRABLES DU TRAITEMENT PAR ITKS	15
ARRETS DE TRAITEMENT.....	16
ENJEUX ACTUELS.....	18
LE DASATINIB ET SA PHARMACOCINETIQUE.....	19
OPTIM DASATINIB.....	20
SCHEMAS ALTERNATIFS DE TRAITEMENT.....	21
HYPOTHESES DE TRAVAIL	22
MATERIELS ET METHODES	23
COHORTES DE PATIENTS.....	23
TRAITEMENT DE MAINTENANCE ET SUIVI DE LA REPONSE MOLECULAIRE.....	23
OBJECTIFS DE L'ETUDE	24
EVALUATION DE LA TOLERANCE AU TRAITEMENT.....	25
ANALYSES STATISTIQUES	26
RESULTATS.....	27
PARTIE I/ ETUDE RETROSPECTIVE MONOCENTRIQUE SUR 64 CAS.....	27
CARACTERISTIQUES INITIALES DE LA POPULATION.....	27
INITIATION DU TRAITEMENT DE MAINTENANCE	27
OBJECTIF PRINCIPAL : SURVIE SANS PERTE DE RMM	29
ANALYSE DES FACTEURS INFLUENÇANT LA PERTE DE RMM EN MAINTENANCE.....	29
OBJECTIF SECONDAIRE : SURVIE SANS PERTE DE LA RM ⁴	31
ANALYSE DES FACTEURS INFLUENÇANT LA PERTE DE RM ⁴ EN MAINTENANCE.....	32
DEVENIR APRES LA PERTE DE LA RMM.....	33
EFFETS INDESIRABLES – EPANCHEMENTS PLEURAUX	33
DOSAGE DU DASATINIB	34
DEVENIR A L'ISSUE DE LA PHASE DE MAINTENANCE.....	34
CAS PARTICULIER DES PATIENTS REMPLISSANT LES CRITERES D'INCLUSION DU PROTOCOLE EUROSKI.....	35

PARTIE II/ ETUDE PROSPECTIVE MULTICENTRIQUE SUR 36 CAS	37
CARACTERISTIQUES INITIALES DE LA POPULATION.....	37
CINETIQUE D'OBTENTION DE LA REPOSE MOLECULAIRE AVANT LA MAINTENANCE.....	37
INITIATION DU TRAITEMENT DE MAINTENANCE	38
SURVIE SANS PERTE DE LA RMM	38
ANALYSE DES FACTEURS INFLUENÇANT LA PERTE DE RMM EN MAINTENANCE.....	39
SURVIE SANS PERTE DE LA RM ⁴	41
ANALYSE DES FACTEURS INFLUENÇANT LA PERTE DE RM ⁴ EN MAINTENANCE.....	42
EVALUATION DE LA QUALITE DE VIE RAPPORTEE PAR LES PATIENTS	43
DEVENIR APRES LA PERTE DE LA RMM ET DE LA RM ⁴	46
DEVENIR DES PATIENTS EN MAINTENANCE	46
<u>DISCUSSION</u>	<u>47</u>
<u>CONCLUSION.....</u>	<u>52</u>
<u>BIBLIOGRAPHIE.....</u>	<u>53</u>
<u>ANNEXES.....</u>	<u>58</u>

Introduction

Epidémiologie

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne rare appartenant aux néoplasies myéloprolifératives dans la classification OMS 2016^{1,2}. Elle représente 15% des leucémies et se caractérise par la présence de la translocation t(9;22)(q34;q11.2) dont le dérivé du chromosome 22 (der22) est appelé chromosome de Philadelphie. Son incidence annuelle est de 1 à 2 cas pour 100 000 habitants³ avec une discrète prédominance masculine et un âge médian au diagnostic entre 55 et 65 ans dans les pays occidentaux⁴. L'histoire naturelle de la maladie se déroule classiquement en trois phases avec une phase initiale dite chronique pouvant évoluer vers une phase accélérée et une phase blastique myéloïde ou lymphoïde. Cette séquence a été bouleversée par le développement des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITKs)⁵. Ainsi, la prévalence de la LMC est en constante augmentation puisque les ITKs ont permis une réduction drastique des décès liés à la maladie. L'avènement des ITKs, dont le chef de file est l'imatinib, représente le premier succès de l'utilisation clinique des thérapies ciblées dans les années 2000^{6,7}. Il est maintenant possible d'affirmer que l'espérance de vie d'un patient atteint de LMC traité par ITKs est comparable à celle d'une population non atteinte de même âge et de même sexe⁸.

Historique

Alfred Velpeau rapporta en 1827 le cas d'un homme de 63 ans présentant une hépatosplénomégalie associée à des « globules de pus » dans le sang qui constitue la première observation de leucémie⁹. Les premières descriptions de LMC remontent aux observations simultanées de John Bennett à Edimbourg et de Rudolph Virchow à Berlin en 1845^{10,11}. Ce n'est que dans les années 1960 que la compréhension de la pathologie fit une avancée décisive avec la découverte par Peter Nowell et David Hungerford du chromosome de Philadelphie (Ph1), associé à la LMC¹². Le chromosome de Philadelphie fut la première anomalie cytogénétique associée à une maladie maligne et le suffixe « 1 » lui fut ajouté dans l'hypothèse que d'autres anomalies viendraient s'ajouter. La preuve que la LMC était une maladie clonale de la cellule souche hématopoïétique fut établie par Phillip Fialkow en 1967¹³. Janet Rowley découvrit en 1973 que le chromosome Ph1 dérivait du chromosome 22 et résultait d'une translocation avec le chromosome 9¹⁴. Ce n'est que dix années plus tard que

l'on découvrit que l'oncogène *ABL*, normalement présent sur le chromosome 9¹⁵⁻¹⁷ en 9q34, était absent du dérivé 9q+ secondaire à la translocation (9;22) et était par contre présent sur le chromosome Ph1. Sur le chromosome 22, les points de cassure furent identifiés dans une région dénommée *breakpoint cluster region (BCR)*^{18,19}. Cela permit de caractériser le gène de fusion *BCR-ABL1*²⁰ qui code une protéine chimérique BCR-ABL1 avec une activité tyrosine-kinase portée par la portion ABL de la fusion et constitutionnellement active par multimérisation au niveau cytoplasmique²¹. BCR-ABL1, comme toute protéine à activité tyrosine kinase, existe sous une conformation inactive (sans liaison à l'ATP) et sous une conformation active (liée à l'ATP). L'activité dérégulée de la kinase ABL lui confère des propriétés transformantes, démontrées en 1990 par George Daley and Rick van Etten : en transplantant des cellules syngéniques infectées par un rétrovirus codant *BCR-ABL1* chez des souris irradiées, on induisait un syndrome myéloprolifératif évoquant la LMC²¹. Cela mit en évidence la relation entre *BCR-ABL1* et le phénotype clinique de la LMC (**Figure 1**).

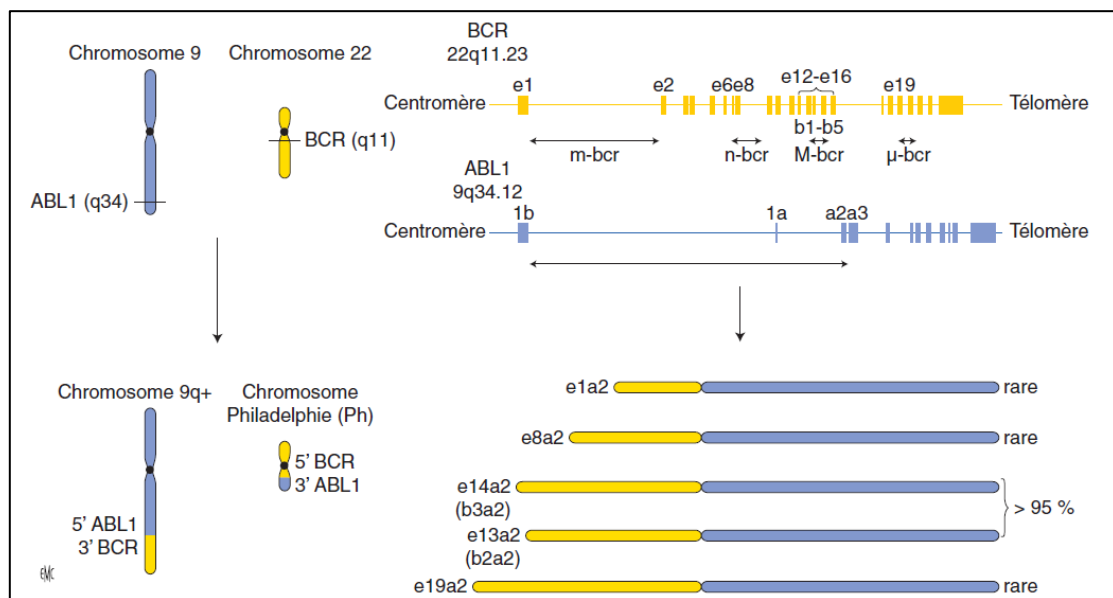


Figure 1 - Représentation de la translocation (9;22) (q34 ; q11), des points de cassures du *BCR* (M, m, n et μ) et de *ABL1* et des différents transcrits de fusion qui en résultent. Le gène *ABL1* contient 2 exons alternatifs en 5' (1b et 1a) suivis de 10 exons (a2 à a11). Les points de cassures du gène se situent dans les introns séparant les exons 1b et 1a ou 1a et a2. Le gène *BCR* comporte 23 exons dont 11 situés en amont de la région M-bcr (qui regroupe les 5 exons de e12 à e16) et 7 exons en aval de la région M-bcr. Dans la LMC, les points de cassure surviennent entre les exons e13 et e14 ou entre les exons e14 et e15 dans la région M-bcr. Par contre, dans la leucémie aiguë lymphoblastique Ph+, ces points de cassure se situent dans le premier intron du gène *BCR*, entre e1 et e2 (région m-bcr)²². Issu de D. Rea, J.-M. Cayuela. Leucémie myéloïde chronique. EMC - Hématologie 2014;9(4):1-12 [Article 13-011-B-10]²³

L'ensemble de ce cheminement a permis, par la compréhension de la biologie de la LMC, l'avènement des ITKs. En effet, c'est en 1996 que Drucker démontra que la kinase *BCR-ABL1* pouvait être inhibée par l'action pharmacologique de la 2-phénylanimopyrimidine modifiée, une petite molécule développée par les laboratoires Ciba-Geigy puis Novartis

(nommée CGP57148 puis STI571) et a tracé le chemin des applications cliniques de l'imatinib²⁴ (Glivec), dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France a été obtenue en 2002.

Présentation clinique

Le diagnostic de LMC peut être posé de façon fortuite (environ 40% des cas) sur un bilan systématique retrouvant une hyperleucocytose ou motivé par la présence de symptômes non spécifiques (asthénie, anorexie, amaigrissement, sueurs nocturnes, fébricule). Une splénomégalie est retrouvée chez 50% des patients et doit impérativement être précisément mesurée sous le rebord costal avant de débiter un traitement cytoréducteur pour le calcul des scores pronostiques. Parfois, la présentation initiale est atypique avec une thrombocytose marquée sans leucocytose qui peut mimer une thrombocytémie essentielle ou un autre syndrome myéloprolifératif. Quatre-vingt-quinze pourcents des patients sont diagnostiqués au stade chronique ; il existe dans 5% des cas des phases accélérées ou blastiques d'emblée. Plus rarement, la LMC peut être révélée par une complication inaugurale comme une crise de goutte, une thrombose veineuse profonde, un priapisme ou un syndrome hémorragique. En phase aigüe, la symptomatologie est plus marquée avec une forte altération de l'état général, des douleurs osseuses, un syndrome tumoral avec splénomégalie, adénopathies périphériques et hépatomégalie, parfois des localisations blastiques extra médullaires (méningées, chloromes) et des signes d'insuffisance médullaire^{1,23}.

Evolution

En l'absence de traitement, l'évolution de la LMC en phase chronique se fait inexorablement vers une transformation myélo ou lymphoblastique dans les cinq ans environ, précédée ou non d'une phase d'accélération. L'hypothèse est que cette évolution résulterait d'une instabilité génétique acquise par les cellules portant la translocation *BCR-ABL1*²⁵. Cette instabilité se traduit par l'apparition au cours du temps d'anomalies cytogénétiques additionnelles (duplication Ph1, trisomie 8, 17, 19, 21, monosomie 7, 17, isochromosome i(17q) ou translocation t(3;21)(q26;q22)) ou d'anomalies géniques (mutations *TP53*, *RUNX1*, *CDKN2A*, *IKZF1*)^{25,26}. Ces anomalies surajoutées, conjuguées à des modifications épigénétiques, aboutissent à l'activation d'oncogènes ou la répression de gènes suppresseurs de tumeurs^{27,28}.

Diagnostic

Le diagnostic de LMC est suspecté sur l'hémogramme et le frottis sanguin. On retrouve une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles qui s'accompagne d'une myéلمie équilibrée. Une éosinophilie et une basophilie sont fréquentes et évocatrices dans le contexte. Le compte plaquettaire est habituellement normal ; une thrombopénie doit faire suggérer un diagnostic alternatif ou la présence d'une phase accélérée ou blastique. La recherche de la translocation t(9;22) et du transcrite de fusion *BCR-ABL1* est une étape essentielle du diagnostic. La mise en évidence du transcrite de fusion peut être réalisée dans le sang ou la moelle osseuse ; son type défini selon les points de cassure (e14a2 ou e13a2 le plus souvent dans la LMC, e1a2 ou e19a2 plus rarement) est déterminé par *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) (**Figure 1**). En revanche, l'étude cytogénétique doit être réalisée sur un prélèvement médullaire avec recherche de la translocation t(9 ;22) et d'éventuelles anomalies cytogénétiques additionnelles (ACA). En cas de Ph1 masqué, la cytogénétique conventionnelle ne suffit pas et la fluorescence par hybridation *in situ* (FISH) est nécessaire (**Figure 2**). La réalisation initiale du myélogramme reste aussi très importante pour confirmer la phase chronique et éliminer une phase accélérée ou blastique. Les caractéristiques biologiques et cliniques des différentes phases sont résumées dans le **Tableau 1**.

Phase	Critères
Chronique	Blastose sanguine et médullaire <15% <u>et</u> Bastes + promyélocytes sanguins et médullaires <30% <u>et</u> Basophiles sanguins <20% <u>et</u> Plaquettes >100 G/L
Accélérée	Blastose sanguine et médullaire entre 15 et 29% <u>et/ou</u> Bastes + promyélocytes sanguins et médullaires >30% avec blastes <30% <u>et/ou</u> Basophiles sanguins ≥20% <u>et/ou</u> Plaquettes <100 G/L en l'absence de toxicité médicamenteuse
Blastique	Blastose sanguine et médullaire >30% <u>et/ou</u> Atteinte blastique extra hématopoïétique

Tableau 1 - Définitions des différentes phases de LMC d'après l'*European LeukemiaNet*²⁹

On peut calculer un certain nombre de scores pronostiques pré thérapeutiques. Ces derniers permettent de distinguer les patients en plusieurs catégories de risque (faible, intermédiaire ou élevé) de progression vers la phase blastique. Le score de Sokal³⁰ qui prend en compte des paramètres simples (âge, taille de la rate, chiffre des plaquettes et blastose sanguine) reste encore très utilisé même si il a été établi avant l'ère des ITKs³¹. De nouveaux scores plus adaptés aux traitements ciblés sont aussi disponibles comme le score EUTOS³² et plus

récemment le score de survie LTS³³. Il est désormais communément admis qu'il faut y ajouter la présence d'anomalies cytogénétiques additionnelles au diagnostic³⁴⁻³⁶.

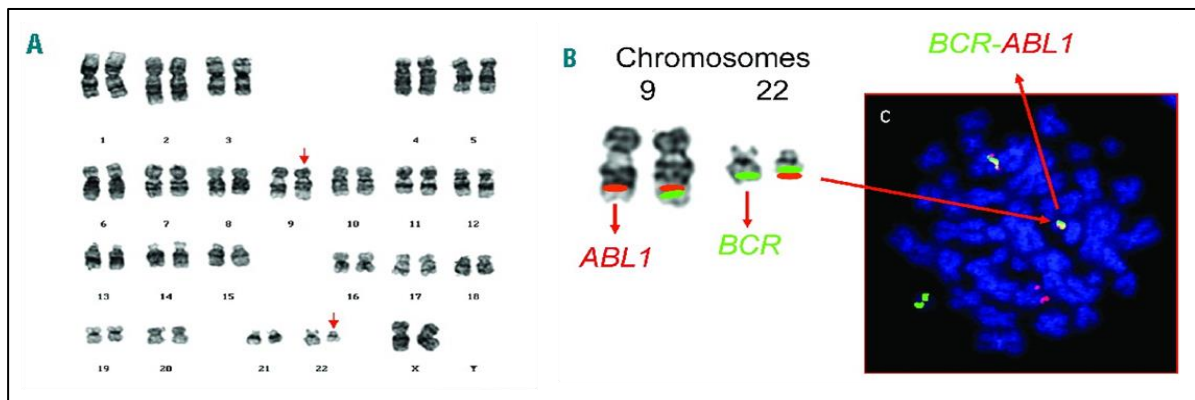


Figure 2 - Diagnostic de la LMC : **A)** Caryotype d'un patient atteint de LMC arborant la translocation (9;22) (q34;q11) où les dérivés du 9 et du 22 sont représentés par des flèches rouges ; **B)** FISH avec sondes rouge pour *ABL1* et verte pour *BCR* et images de fusion au microscope à fluorescence. Adapté de Mughal *et al*²².

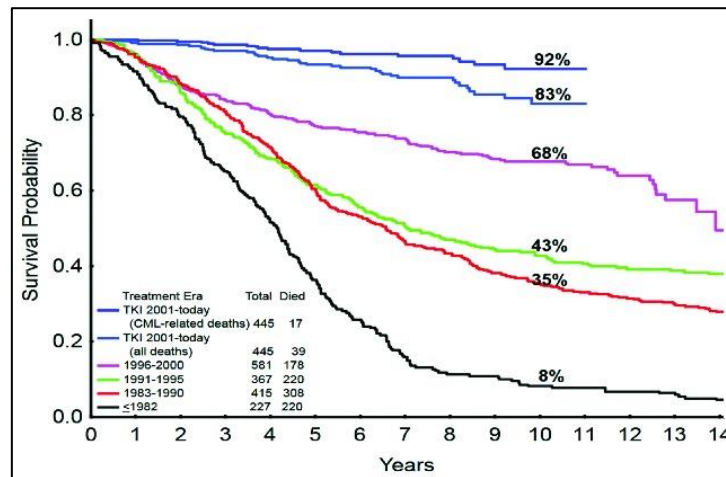
Traitements : historique et introduction des ITKs

Historiquement, la prise en charge de la LMC était surtout palliative, que ce soit avec l'arsenic, la radiothérapie, les moutardes azotées, le busulfan, l'hydroxyurée : aucun n'empêchait l'évolution blastique et la survie médiane oscillait entre 3 et 5 ans. L'introduction de l'interféron alpha dans les années quatre-vingt a apporté un bénéfice avec une amélioration de la survie à 5 ans par rapport à la chimiothérapie orale³⁷ (57 *versus* 42%). Cependant, l'interféron alpha en monothérapie apportait un bénéfice principalement aux patients de faible risque qui obtenaient une réponse cytogénétique majeure (chromosome Ph1 détectable dans moins de 35% des mitoses) et présentait une toxicité non négligeable à l'origine de nombreux arrêts de traitement. L'association de l'interféron alfa et de la cytarabine sous cutanée a été un temps considérée comme le « gold standard » du traitement de la LMC³⁸. C'est aussi à cette époque qu'ont été développées les formes pegylées d'interféron alfa 2a puis 2b qui suscitent actuellement un regain d'intérêt³⁹. Le seul traitement considéré comme curatif demeurait l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : la LMC est en effet un modèle de réponse à l'effet allogénique (*graft versus leukemia*)⁴⁰⁻⁴². Ce traitement reste d'actualité pour les patients réfractaires aux ITKs ou en phase accélérée/blastique.

Ces données ont été bouleversées par l'introduction des ITKs. La collaboration de Brian Drucker et Charles Sawyers⁴³ dans les années quatre-vingt-dix a permis le développement d'un traitement ciblé (imatinib) faisant passer cette affection hématologique d'une maladie

avec une évolution quasi toujours fatale à une maladie chronique avec plus de 90% de rémission⁴⁴. La survie à 10 ans des patients atteints de LMC en phase chronique est en effet passée de 20% à 80-90%⁴⁵ (**Figure 3A**) et l'espérance de vie est proche de celle de la population générale^{8,33,46,47} (**Figure 3B**).

A)



B)

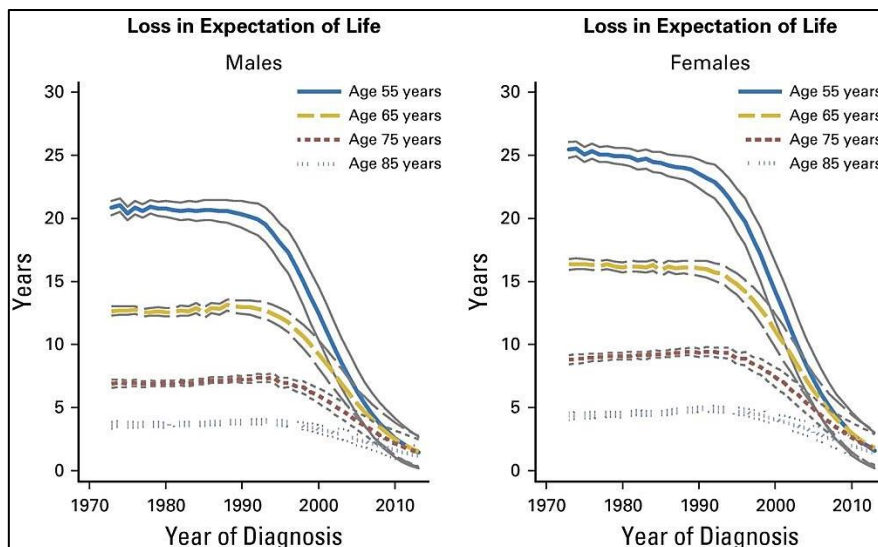


Figure 3 – A) Survie de la LMC sur la période 1993-2013. Résultats de groupe allemand d'étude de la LMC (Prof. Kantarjian)²². **B)** Perte d'espérance de vie des patients atteints de LMC en Suède selon l'année du diagnostic, en fonction du sexe et de l'âge au diagnostic⁸.

Actuellement, 4 ITKs sont disponibles en 1^{ère} ligne aux Etats-Unis pour le traitement des patients atteints de LMC en phase chronique ; les résultats des différents essais de phase III ayant conduit à leur autorisation sont résumés dans le **Tableau 2**⁴⁸. En France, 3 ITKs ont l'AMM en première ligne mais seuls l'imatinib et le nilotinib sont remboursés.

Etude	ITKs	Nb patients	RCyC (%)	RMM (%)	BCR-ABL ^{IS} <10 % à M3 (%)	PFS (%)	OS (%)	Suivi (années)
IRIS ^{45,49,50} (réponse à 10 ans)	imatinib	304	83	93	ND	80	83	11
DASISION ^{51,52} (réponse à 5 ans)	dasatinib	259	86	76	84	85	91	5
	imatinib	260	82	64	64	86	90	
ENESTnd ⁵³ (réponse à 5 ans)	nilotinib	282	87	77	91	95	92	6
	dasatinib	281	85	77	89	97	96	
	imatinib	283	77	60	67	93	91	
BFORE ⁵⁴ (réponse à 1 an)	bosutinib	268	77	47	75	96	99,9	1,5
	imatinib	268	66	37	57	94	99,7	

Tableau 2 - Synthèse des études de phase III ayant conduit à l'autorisation des différents ITKs en première ligne. RCyC : réponse cytogénétique complète ; RMM : réponse moléculaire majeure ; PFS : survie sans progression ; OS : survie globale.

L'**imatinib** est le premier ITK à avoir reçu l'autorisation de la *Food and Drug Administration* (FDA) pour le traitement des LMC en phase chronique en 2001. L'imatinib inhibe de façon compétitive le site de liaison de l'ATP au niveau du domaine kinase de la protéine oncogénique BCR-ABL1, empêchant ainsi la phosphorylation des protéines de signalisation d'aval. Il bloque également le *Platelet-derived growth factor* (PDGF) récepteur ainsi que la tyrosine kinase C-KIT. C'est l'étude IRIS⁵⁰, comparant l'imatinib à la posologie de 400 mg/jour à une association d'interféron alpha et de cytarabine à faible dose, qui a constitué un tournant dans le traitement de la LMC établissant l'imatinib comme référence pour le traitement de première ligne de la LMC. En effet, après avoir été autorisé pour les patients en échec de l'interféron alpha en 2001, l'imatinib est devenu en 2002 en France le traitement de référence en première ligne pour la LMC⁵⁰.

Le **dasatinib** est un ITK de seconde génération, 350 fois plus actif que l'imatinib *in vitro*. Il inhibe également les kinases de la famille Src. Initialement autorisé en seconde ligne en 2006 après échec de l'imatinib⁵⁵⁻⁵⁷, c'est l'essai DASISION⁵¹ qui a établi son utilisation en 1^{ère} ligne en le comparant à l'imatinib avec une autorisation en 2010. Le dasatinib permet d'obtenir une réponse moléculaire plus rapide et plus profonde que l'imatinib mais la survie globale à 5 ans n'est pas significativement meilleure qu'avec l'imatinib (84% *versus* 64% de BCR-ABL^{IS} ≤ 10% à 3 mois de traitement et 4.6% *versus* 7.3% de passage en phase accélérée ou blastique⁴⁸).

Le **nilotinib** est un analogue structurel de l'imatinib avec une affinité pour la liaison à la poche ATP de BCR-ABL1 30 à 50 fois plus importante *in vitro*. Il fut d'abord, comme le dasatinib, autorisé en seconde ligne en 2007⁵⁸ puis à la suite de l'essai ENEST en première ligne en 2010⁵³ en France. Comme pour le dasatinib, le nilotinib a montré des réponses moléculaires plus rapides et plus profondes sans impact sur la survie globale à 5 ans par rapport à l'imatinib.

Depuis 2012, le **bosutinib**, un autre ITK inhibant également les kinases de la famille Src, est indiqué pour les patients préalablement traités par au moins un des autres ITKs de première ligne⁵⁹. Il a été testé en première ligne contre l'imatinib dans le cadre de l'essai BELA⁶⁰ sans montrer de différence sur son critère de jugement principal (taux de réponse cytogénétique complète à 12 mois). Cette année, il a finalement obtenu son autorisation aux Etats unis en première ligne⁵⁴ suite aux résultats de l'essai BFORE⁵⁴ avec un taux significativement plus élevé de réponse moléculaire majeure et cytogénétique complète à 12 mois dans le bras bosutinib (47% *versus* 37%, p=0.02 et 77% *versus* 66%, p=0.0075, respectivement)

Enfin, le **ponatinib**, est indiqué pour les patients résistants ou intolérants au nilotinib ou au dasatinib pour lesquels un traitement par imatinib n'est pas envisageable ou qui sont porteurs de la mutation de résistance de *BCR-ABL1* T315I⁶¹. Outre BCR-ABL1, il inhibe d'autres kinases comme FLT3, RET, C-KIT, et les kinases des familles du récepteur au facteur de croissance des fibroblastes (FGF-R), du récepteur du *Platelet-derived growth factor* (PDGF-R) et du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF-R). L'étude PACE⁶¹ a montré son intérêt, à tous les stades de la maladie, chez les patients résistants, avec des taux de réponse cytogénétique complète à 12 mois de l'ordre de 90%.

La réponse moléculaire au traitement par ITKs : les recommandations de l'European LeukemiaNet

Sous traitement par ITKs, la réponse au traitement doit être initialement monitorée tous les 3 à 6 mois. Les niveaux de réponses selon les critères de *l'European LeukemiaNet* (ELN)²⁹, mentionnés sur la **Figure 4**, représentent la diminution du volume tumoral et comportent :

- **Réponse hématologique complète** : leucocytes <10G/L, basophilie sanguine <5%, plaquettes <450 G/L, absence de myélémie, de blaste circulant et de splénomégalie ;

- **Réponse cytogénétique complète** : absence de mitose Ph+ au caryotype (20 mitoses examinées) ;
- Différents niveaux de **réponses moléculaires** dont notamment la réponse moléculaire majeure (RMM, $BCR-ABL1^{IS} \leq 0.1\%$) et les niveaux de réponse moléculaire profonde (RM⁴ et au-delà, $BCR-ABL1^{IS} \leq 0.01\%$).

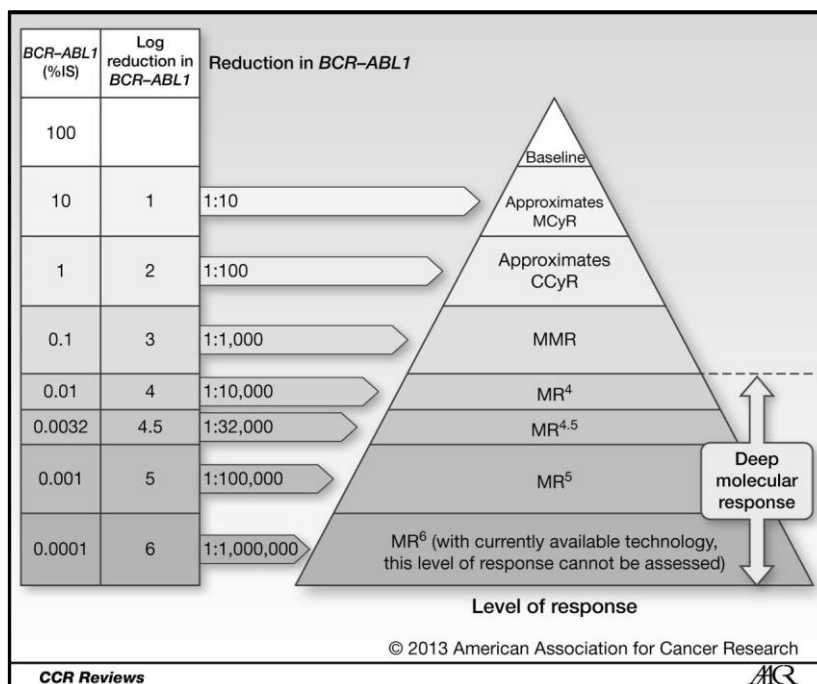


Figure 4 - Différents niveaux de réponses cytogénétiques et moléculaires dans la LMC (issu de Mahon *et al*⁶²). MCyR : réponse cytogénétique majeure ; CCyR : réponse cytogénétique complète ; MMR (=RMM) : réponse moléculaire majeure ; MR⁴ (=RM⁴), MR^{4.5} (=RM^{4.5}) et MR⁵ (=RM⁵) : différents niveaux de réponses moléculaires profondes

La réponse au traitement, quel que soit l'ITK utilisé en première ligne d'après les recommandations de 2013 de l'ELN permet de classer les patients en 3 catégories (réponse optimale, alerte ou échec). Les différentes étapes de la réponse au traitement sont reprises dans le **Tableau 3**.

Temps	Réponse optimale	Réponse suboptimale	Echec
Diagnostic	-	Risque élevé (ACA)	-
3 mois	$BCR-ABL1^{IS} \leq 10\%$ et/ou Ph+ $\leq 35\%$	$BCR-ABL1^{IS} > 10\%$ et/ou Ph+ 36-95%	Absence réponse héματο complète et/ou Ph+ $> 95\%$
6 mois	$BCR-ABL1^{IS} < 1\%$ et/ou Ph+ 0	$BCR-ABL1^{IS} 1-10\%$ et/ou Ph+ 1-35%	$BCR-ABL1^{IS} > 10\%$ et/ou Ph+ $> 35\%$
12 mois	$BCR-ABL1^{IS} \leq 0.1\%$	$BCR-ABL1^{IS} > 0.1-1\%$	$BCR-ABL1^{IS} > 1\%$ et/ou Ph+ > 0

Ultérieurement	$BCR-ABL1^{IS} \leq 0.1\%$	ACA/Ph- (-7, or 7q-)	Perte réponse héματο ou cytogénétique complète Perte de la RMM confirmée Mutations ACA/Ph+
-----------------------	----------------------------	----------------------	--

Tableau 3 - Critères de réponse, pour tout ITK, en première ligne, d'après l'ELN²⁹. ACA : anomalies cytogénétiques additionnelles ; Ph+ : nombre de mitoses avec le chromosome Ph1, sur 20 mitoses ; ACA/Ph- : ACA sans détection du Ph1 ; ACA/Ph+ : ACA avec détection du Ph1.

Effets indésirables du traitement par ITKs

Le traitement par ITKs s'administre au long cours. La tolérance d'un traitement chronique est une donnée essentielle. Celle de l'imatinib est marquée par des effets indésirables (EI) peu graves de grade 1-2 mais fréquents et potentiellement invalidants au quotidien pour les patients. Les ITKs de générations ultérieures, dasatinib, nilotinib, bosutinib et ponatinib, présentent peu d'EI mais ceux-ci peuvent être sévères⁶³. Les principaux EI pour les différents ITKs sont regroupés dans le **Tableau 4**. En ce qui concerne les ITKs de seconde génération ou plus, les principales alertes, outre la myélosuppression, concernent les événements pulmonaires – hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)⁶⁴ et épanchement pleural^{65,66} - pour le dasatinib, et les événements cardiovasculaires pour le nilotinib et ponatinib⁶⁷.

Effet indésirable	imatinib	dasatinib	nilotinib	bosutinib	ponatinib
Cédèmes périphériques	++				
HTAP		+			
Epanchements pleuraux		+++		+	++
Diarrhée	+			+++	
Rash	+	+	++	+	++
Nausée	+			+	
Hyperglycémie			++		
AOMI			+++		++
Thrombose artérielle		+	++		+++
Thrombose veineuse	++				++
Asthénie	++				
Fragilité cutanée	++				
Crampes	++				

Tableau 4 - Effets indésirables des différents ITKs. Adapté de Rea *et al*⁶³

Les ITKs ne sont pas considérés comme un traitement curatif et définitif et doivent être administrés au long cours²⁹. Le traitement optimal par ITKs doit donc associer le meilleur

contrôle possible de la maladie défini par la réponse moléculaire au moins majeure, la prise en charge des EI inhérents et la tolérance à long terme du traitement, gage de l'observance. Etant donné que la LMC est une maladie chronique, les effets de l'observance et de l'adhérence au traitement y ont été particulièrement décrits. L'étude ADAGIO en 2009⁶⁸ a montré que seuls 14.2% des patients présentaient une adhérence parfaite. De plus, l'observance du traitement est le meilleur déterminant d'une réponse moléculaire profonde chez les patients qui ont obtenu une réponse cytogénétique majeure⁶⁹ et à l'inverse la mauvaise observance est la principale source de perte de la réponse cytogénétique complète⁷⁰. En 2012, le groupe italien (GIMEMA) a montré que les principaux facteurs associés à une bonne observance de l'imatinib étaient un environnement social aidant, un niveau d'information satisfaisant allié à une charge médicamenteuse restreinte⁷¹.

Arrêts de traitement

La possibilité d'une part d'obtenir des réponses moléculaires profondes, d'abord sous imatinib puis sous ITKs de seconde ou troisième générations, et d'autre part de suivre très précisément la maladie résiduelle en biologie moléculaire, a ouvert la porte aux stratégies d'arrêt de traitement.

Les différentes études d'arrêts de traitement que ce soit pour l'imatinib ou les ITKs de seconde génération sont synthétisées dans le **Tableau 5**.

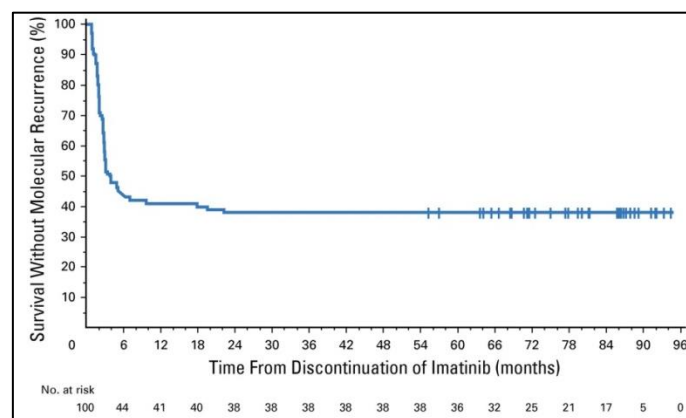
Etude	ITKs	Nb patients dans étude de survie	Critères Eligibilité	Rémission sans traitement	Définition rechute moléculaire	Référence
STIM1 ^{72,73}	imatinib	100	ITK >3ans RMC >2ans	43% 6 mois 38% 60 mois	$BCR-ABL1^{IS} > RM^{4.5} \times 2$ ou $BCR-ABL1^{IS} > RMM \times 1$	Mahon et al, Lancet Oncol 2010 Etienne et al, JCO 2017
A-STIM ⁷⁴	imatinib	80	Idem STIM (possibilité de prélèvement non en RMC)	64% 1 an 64% 2 ans 61% 3 ans	$BCR-ABL1^{IS} > RMM \times 1$	Rousselot et al, JCO 2014

TWISTER ⁷⁵	imatinib	40	ITK >3ans RMC >2ans	47% 2 ans		<i>BCR-ABL1</i> ^{IS} détectable <u>x 2</u> ou <i>BCR-ABL1</i> ^{IS} > RMM <u>x 1</u>	Ross et al, Blood 2013
ENEST freedom ^{76,77}	nilotinib	190	ITK >3ans RMC >2ans	52% 48 sem		<i>BCR-ABL1</i> IS > RMM <u>x 1</u>	Hocchaus et al, Leukemia 2017 Ross et al, J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2018
STOP TKI ⁷⁸	2G nilotinib dasatinib	60	ITK >3 ans RMC >2ans	63% 12 mois 54% 48 mois		<i>BCR-ABL1</i> ^{IS} > RMM <u>x 1</u>	Rea et al, Blood 2017
EURO-SKI ⁷⁹	imatinib nilotinib dasatinib	758	ITK >3ans RM ⁴ >1an	61% 6 mois 50% 24 mois		<i>BCR-ABL1</i> ^{IS} > RMM <u>x 1</u>	Saussele et al, Lancet Oncology 2018

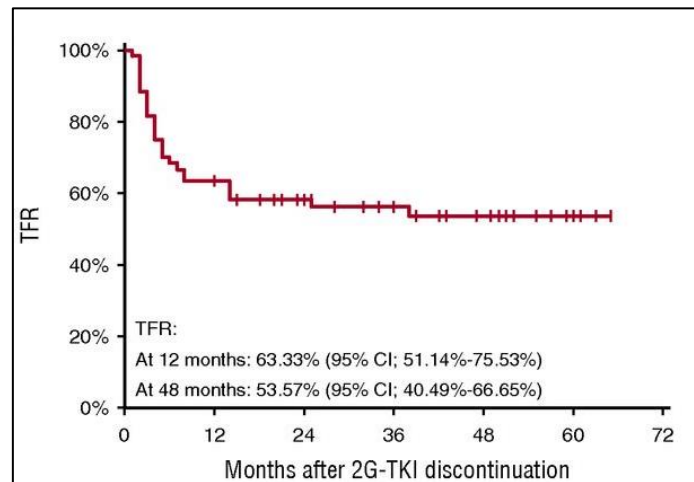
Tableau 5 - Synthèse des différentes études d'arrêt de traitement par les ITKs. RMC : réponse moléculaire complète ; RMM : réponse moléculaire majeure ; RM⁴ : réponse moléculaire profonde avec *BCR-ABL1*^{IS} ≤ 0.01% ; RM^{4.5} : réponse moléculaire profonde avec *BCR-ABL1*^{IS} ≤ 0.0032%.

Globalement, quelle que soit l'étude d'arrêt de traitement, la définition choisie pour la rechute moléculaire, les critères initiaux d'arrêt de traitement ou l'ITK utilisé (première ou seconde génération), environ 50% des patients vont présenter une ré-ascension du taux de transcrit *BCR-ABL1* et ce majoritairement dans les six mois à un an post arrêt (**Figure 4**). Si les critères d'arrêt de traitement sont différents d'une étude à l'autre, à la suite de A-STIM⁷⁴, un consensus académique s'est fait pour retenir la perte de réponse moléculaire majeure comme critère de reprise du traitement par ITKs.

A)



B)



C)

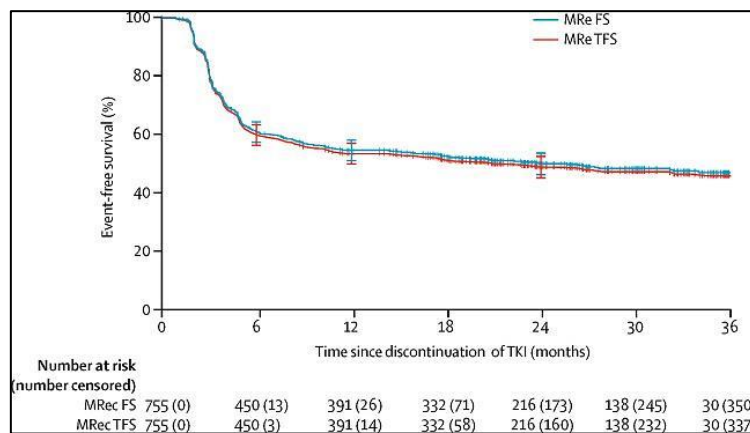


Figure 5 - Courbes de survie sans perte de la réponse moléculaire dans différentes études : **A)** STIM1⁷³, **B)** STOP 2G-TKI⁷⁸, **C)** EUROSki⁷⁹

Récemment, des recommandations ont été publiées pour encadrer un premier arrêt en dehors du contexte d'un essai clinique^{31,80,81}.

Enjeux actuels

L'amélioration de la survie, avec une espérance de vie avoisinant celle de la population générale, semble être une donnée acquise avec le traitement par ITKs dans la LMC. Il reste au moins deux enjeux :

- **Le contrôle à long terme de la cellule souche leucémique** : une des hypothèses concernant les rechutes moléculaires après arrêt de traitement est que la cellule souche leucémique serait indépendante du signal *BCR-ABL1* pour sa survie⁸²⁻⁸⁴. Son contrôle à long terme passerait alors par des stratégies de ciblage spécifique⁸⁵ ou par des stratégies de ciblage immunologique⁸⁶ (association ITKs et immunomodulateurs).

- **L'amélioration de la tolérance au long cours** du traitement par ITKs et de la qualité de vie des patients.

Nous allons à présent nous concentrer sur un ITK de seconde génération, le dasatinib, qui allie une pharmacocinétique particulière, des effets indésirables spécifiques notamment pulmonaires, et pour lequel une réflexion sur l'optimisation thérapeutique a été menée.

Le dasatinib et sa pharmacocinétique

Le dasatinib est un ITK de seconde génération caractérisé par une demi-vie plasmatique courte de l'ordre de 3 à 5 heures⁸⁷. Il inhibe BCR-ABL1 350 fois plus que l'imatinib *in vitro* et possède une activité chez les patients porteurs de certaines des mutations de résistance à l'imatinib⁸⁸⁻⁹⁰. Il agit au pic de concentration, qui survient entre 30 min et 2 h après son administration, et inhibe de façon transitoire BCR-ABL1 en se fixant sur le site de liaison à l'ATP, que ce soit dans sa conformation active ou inactive contrairement à l'imatinib qui n'est actif que sur la forme inactive. La concentration résiduelle du dasatinib joue vraisemblablement un rôle dans la survenue des EI⁹¹.

Le dasatinib a initialement obtenu une AMM pour les patients en phase chronique résistants ou intolérants à l'imatinib⁹²⁻⁹⁴ puis pour les patients en première ligne de traitement par ITKs^{51,52}. Il permet alors d'obtenir des taux de réponses cytogénétiques et moléculaires plus profonds par rapport à l'imatinib. Par contre, il est associé à la survenue d'épanchements pleuraux. L'incidence cumulée d'épanchements pleuraux dans l'essai DASISION était de 19% à 36 mois⁹⁵.

La posologie initialement recommandée était de 70 mg x 2/jour. Les analyses rétrospectives des essais de phase I et II ont suggéré que la survenue d'épanchements pleuraux était moins fréquente avec une administration une fois plutôt que deux fois par jour à des doses totales inférieures à 100 mg plutôt que 140 mg/j⁶⁵. De plus, dans deux études de phase II étudiant le dasatinib à 70 mg x 2/jour, la dose médiane totale administrée sur 24 h était de 100 mg après réduction de dose^{55,96}. Ainsi, les modalités d'administration et la posologie du dasatinib ont été revues : dans un essai de phase III prospectif publié en 2008^{56,97} randomisant quatre modes d'administration (100 mg/j, 50 mg x 2/j, 140 mg/j, and 70 mg x 2/j) sur 670 patients, les réponses hématologiques et cytogénétiques étaient significatives et comparables entre les

4 groupes. En comparaison au groupe « 70 mg x 2/j », celui à « 100 mg/j » avait significativement moins d'épanchements pleuraux de tous grades (7% *versus* 16% ; $p=0.024$), de thrombopénie de grade 3-4 (22% *versus* 37% ; $p=0.004$) et moins de patients nécessitaient une interruption transitoire (51% *versus* 68%), une réduction de dose (30% *versus* 55%) ou un arrêt de traitement définitif (16% *versus* 23%). Pour les patients avec une LMC en phase chronique, la posologie initiale de 100 mg une fois par jour est maintenant admise.

Il a ensuite été étudié comment réduire la survenue d'épanchements pleuraux chez les patients recevant cette posologie initiale de 100 mg/j.

Optim Dasatinib

Optim Dasatinib⁹⁸ est un essai randomisé de phase II évaluant, chez des patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiqués et traités par dasatinib, l'intérêt du monitoring des taux plasmatiques de dasatinib. Le but de l'essai était de valider une stratégie d'optimisation de la posologie de dasatinib guidée par la concentration résiduelle plasmatique à 24 h post prise (Cmin) avec pour marqueurs l'incidence cumulée d'épanchements pleuraux et la réponse moléculaire (EudraCT 2008-006854-17).

Cette étude a évalué 289 patients avec un diagnostic récent de LMC en phase chronique qui ont reçu 100 mg/jour de dasatinib en 1^{ère} ligne avec une évaluation à J15 de leur Cmin. Ceux qui obtenaient une Cmin >3 nM (N=82) ont été randomisés entre un bras de traitement adapté (**A1**, diminution de dose tous les 15 jours jusqu'à obtenir une Cmin ≤ 3 nM) ou un bras non adapté (**A2**). Les autres (N=207) constituaient le bras **B**.

Avec un suivi médian de 36 mois, la Cmin médiane du dasatinib à J15 était de 2.1 nM (0.1 – 18.7) avec des Cmin significativement plus élevées chez les patients âgés de plus de 50 ans (2.5 *versus* 1.6, $p<0.001$). Dans le bras A1, la réduction de dose a permis un passage de Cmin de 5.1 nM à 2.1 nM au bout de 12 mois. Dans les autres bras les Cmin étaient respectivement de 4.6 nM (J15, A2), 4 nM (M12, A2) et 1.6 nM (J15, B), 1.9 nM (M12, B). Davantage d'interruptions de traitement ont été observées dans le bras A2 non optimisé que dans le bras A1 (27% *versus* 13%). En ce qui concerne les épanchements pleuraux, l'incidence cumulée à 36 mois était de 10.7% dans le bras B (Cmin <3 nM) *versus* 29.6% dans les bras A1 et A2 (Cmin >3 nM), ($p=0.0002$) avec une différence très significative entre les bras A1 (11.3%) et

A2 (48.9%), (p=0.008). Ainsi les deux facteurs de risque indépendants d'épanchements pleuraux sous dasatinib retrouvés étaient **l'âge supérieur à 50 ans** et la **Cmin supérieure à 3 nM**. Toutefois, l'optimisation des doses de dasatinib permet d'effacer les risques liés à l'âge. Enfin et surtout, dans les deux bras, les taux de réponse moléculaire majeure étaient supérieurs à 80%, ceux de réponse moléculaire profonde (RM⁴) à 65% et ceux de réponse moléculaire complète (RM^{4.5}) à 30% malgré la réduction de dose significative dans le bras A1⁹⁸.

Cette étude a donc montré l'intérêt d'une stratégie de réduction de dose pour réduire le risque d'épanchement pleural, et ceux d'autant plus que les patients sont âgés de plus de 50 ans, ce qui correspond à l'âge médian au diagnostic en France.

Schémas alternatifs de traitement

Une autre stratégie de réduction de la concentration résiduelle du dasatinib et qui fait suite aux conclusions de l'essai de Shah *et al* serait de poursuivre l'espacement des prises de dasatinib, en considérant les patients ayant d'ores et déjà acquis une réponse moléculaire au traitement.

Le dasatinib, initialement en administration bi quotidienne, a pu être passé en administration quotidienne⁵⁶, ce qui a déjà permis une réduction des effets secondaires et une amélioration de la tolérance. Toutefois, les épanchements pleuraux ainsi que la toxicité hématologique sont encore à l'origine de nombreuses interruptions thérapeutiques. L'étude de Rosée *et al* parue en 2013⁹⁹ a rapporté une stratégie de traitement discontinu. Un schéma on/off (3 à 5 jours « on » et 2 à 4 jours « off ») était proposé à 33 patients résistants (N=22) ou intolérants (N=11) à l'imatinib qui présentaient de façon non exclusive une toxicité hématologique (51%) ou un épanchement pleural (55%). Le traitement intermittent a permis une réduction effective de la toxicité pulmonaire et hématologique avec un maintien ou une amélioration de la réponse moléculaire pour 58% des patients.

Une autre étude sur 176 patients a montré qu'il n'existait pas de différence significative sur les taux de réponses cytogénétiques majeure ou complète chez les patients recevant des doses diminuées d'ITKs de seconde génération dont le dasatinib¹⁰⁰.

Enfin, plusieurs *case report* montrent l'intérêt d'une diminution de doses et de fréquence d'administration du dasatinib ; par exemple, un patient de 85 ans ayant présenté une insuffisance hépatique sous imatinib a été traité efficacement par 20 mg de dasatinib 2 fois par semaine et a atteint la RMM en 2 ans¹⁰¹.

Hypothèses de travail

Le but de ce travail est d'analyser une stratégie de traitement alterné par le dasatinib, administré un jour sur deux, dans la LMC, répondant à deux impératifs :

- d'une part assurer le **maintien d'une réponse moléculaire profonde**
- d'autre part **minimiser la survenue d'effets indésirables** dont notamment les épanchements pleuraux.

Notre hypothèse est qu'un schéma de maintenance thérapeutique chez les patients atteints de LMC en phase chronique pourrait répondre à ce double impératif. Ce travail va s'articuler en deux parties complémentaires évaluant le traitement de maintenance par dasatinib administré un jour sur deux chez des patients atteints de LMC en phase chronique en réponse moléculaire profonde :

- 1) **Analyse rétrospective** sur les 64 patients de la cohorte de Versailles
- 2) **Analyse prospective** issue de la phase de maintenance du protocole Optim Dasatinib comprenant à ce jour 36 patients.

Matériels et méthodes

Cohortes de patients

Deux cohortes ayant reçu un traitement de maintenance par le dasatinib un jour sur deux ont été analysées.

D'une part une **cohorte rétrospective** constituée de patients suivis par le même hématologue au centre hospitalier de Versailles et à l'hôpital Saint Louis et recevant du dasatinib. Le traitement de maintenance était proposé, sans critère prédéfini de réponse moléculaire ou de durée de traitement par ITKs, aux patients présentant soit une intolérance au traitement soit une réponse moléculaire profonde, comme une alternative à l'arrêt de traitement.

D'autre part une **cohorte prospective** constituée des patients inclus dans l'étude de maintenance du protocole Optim Dasatinib (essai de phase II randomisé multicentrique). Les critères d'inclusion de l'étude générale étaient : âge ≥ 18 ans, *performans status* ≤ 2 , diagnostic ≤ 3 mois de leucémie myéloïde chronique en phase chronique sans traitement antérieur (à l'exception de l'hydroxyurée ou de l'imatinib ≤ 4 semaines), fonctions hépatiques et rénales normales, contraception efficace pour les femmes en âge de procréer, signature d'un formulaire de consentement écrit. La phase de maintenance pouvait être proposée, à la discrétion de l'investigateur, aux patients répondant aux critères définis par l'étude EUROSKI⁷⁹ : réponse moléculaire profonde (RM⁴ : $BCR-ABL^{IS} \leq 0.01\%$) ≥ 12 mois et administration de dasatinib ≥ 36 mois. Une notice d'information était remise au patient et un consentement écrit recueilli à l'initiation de la phase de maintenance.

Traitement de maintenance et suivi de la réponse moléculaire

A l'initiation du traitement de maintenance (dans l'une ou l'autre des deux cohortes), la posologie de dasatinib en mg un jour sur deux était identique à celle de l'administration quotidienne et tenait compte des précédentes adaptations de posologie.

La réponse moléculaire a été évaluée de façon régulière dans la cohorte rétrospective et tous les 3 mois dans la cohorte Optim Dasatinib. Cette évaluation se faisait dans le laboratoire local - chaque laboratoire français étant impliqué dans le programme de standardisation

EUTOS (*European Treatment and Outcome Study for CML*) de l'*European LeukemiaNet* (ELN) pour le suivi de la LMC et exprimant le niveau du transcrit *BCR-ABL1* sur une échelle internationale (IS) approuvée¹⁰². Les niveaux de réponses moléculaires étaient définis selon les critères de l'ELN²⁹. Pour éviter toute ambiguïté, ultérieurement nous parlerons respectivement de **RMM** (réponse moléculaire **majeure**, $BCR-ABL1^{IS} \leq 0.1\%$), de **RM⁴** (réponse moléculaire **profonde**, $BCR-ABL1^{IS} \leq 0.01\%$) et de **RM^{4.5}** (réponse moléculaire **complète**, $BCR-ABL1^{IS} \leq 0.0032\%$).

Le critère d'échec de la maintenance était le même dans les deux cohortes et était défini par une perte de la réponse moléculaire majeure sur un seul prélèvement ($BCR-ABL1^{IS} > 0.1\%$). Quant à la perte de la réponse moléculaire profonde (RM⁴), elle était définie par un $BCR-ABL1^{IS} > 0.01\%$ confirmé sur deux prélèvements consécutifs.

Pour la cohorte rétrospective, les observations ont été revues et les données moléculaires colligées avec une dernière actualisation au deuxième trimestre 2018.

Pour la cohorte prospective, les données des différents centres ont fait l'objet d'un recueil centralisé par les Attachés de Recherche Clinique du centre hospitalier de Versailles.

Objectifs de l'étude

L'**objectif principal** était de déterminer, dans les deux cohortes, la survie sans perte de la réponse moléculaire en maintenance, autrement dit la persistance de la réponse moléculaire majeure en maintenance. Cette dernière a été déterminée dans la cohorte d'Optim Dasatinib, dans la cohorte rétrospective et dans un sous-groupe de la cohorte rétrospective répondant aux critères d'inclusion de l'étude de maintenance Optim Dasatinib (critères EUROSKI).

Les **objectifs secondaires** étaient :

- La survie sans perte de la RM⁴ en maintenance (persistance de la RM⁴ en maintenance) ;
- La cinétique du retour en RMM en cas d'échec de la maintenance ;
- La tolérance du traitement alterné un jour sur deux ;
- La survenue de mutations de résistance aux ITKs ;
- Le devenir des patients à l'issue de la période de maintenance.

Evaluation de la tolérance au traitement

Dans la **cohorte rétrospective**, les effets indésirables liés au traitement par dasatinib survenant avant ou après la mise en traitement de maintenance ont été tirés des observations cliniques et gradés selon la dernière version de la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v5.0 (27 Novembre 2017)¹⁰³.

Dans la **cohorte prospective** (Optim Dasatinib), les informations concernant la survenue d'épanchement pleuraux ou d'effets indésirables graves (SAE) étaient collectées, y compris pendant la phase de maintenance. Par ailleurs, la qualité de vie des patients sous traitement de maintenance a été évaluée de façon standardisée et rapportée par les patients via 2 questionnaires de qualité de vie :

- **Echelle QLQ-C30 v3.0**¹⁰⁴ (**Annexe 1**) : questionnaire de qualité de vie de l'organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) qui évalue trois paramètres, une échelle globale de qualité de vie, une échelle fonctionnelle, et une échelle de symptômes. Pour l'échelle globale, un score élevé représente une bonne qualité de vie, pour les items de l'échelle fonctionnelle, un score élevé représente un fonctionnement sain et enfin pour les items de l'échelle symptomatique, un score élevé représente un symptôme handicapant. Les calculs des trois échelles à partir des données brutes des réponses des patients ont été réalisés selon les méthodes précédemment publiées (*The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*)¹⁰⁵, **Tableau 6**.

	Scale	Number of items	Item range*	Version 3.0 Item numbers	Function scales
Global health status / QoL					
Global health status/QoL (revised) [†]	QL2	2	6	29, 30	
Functional scales					
Physical functioning (revised) [†]	PF2	5	3	1 to 5	F
Role functioning (revised) [†]	RF2	2	3	6, 7	F
Emotional functioning	EF	4	3	21 to 24	F
Cognitive functioning	CF	2	3	20, 25	F
Social functioning	SF	2	3	26, 27	F
Symptom scales / items					
Fatigue	FA	3	3	10, 12, 18	
Nausea and vomiting	NV	2	3	14, 15	
Pain	PA	2	3	9, 19	
Dyspnoea	DY	1	3	8	
Insomnia	SL	1	3	11	
Appetite loss	AP	1	3	13	
Constipation	CO	1	3	16	
Diarrhoea	DI	1	3	17	
Financial difficulties	FI	1	3	28	

Tableau 6 - Calculs des différents paramètres de l'échelle QLQ-C30 v3.0.

- **Echelle *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)***^{106,107} (**Annexe 2**) : cette échelle constituée de 13 items permet de calculer un score global de fatigue allant de 0 à 52. Plus ce score est élevé, meilleure est la qualité de vie (échelle inversée). Le calcul du score global a été fait selon les méthodes précédemment décrites¹⁰⁷.

Dans le protocole Optim Dasatinib, une auto-évaluation de la qualité de vie par le patient via ces deux questionnaires était planifiée à l'initiation de la maintenance (J0), après 1 mois (M1), 6 mois (M6) et 12 mois (M12) de maintenance (**Figure 6**).

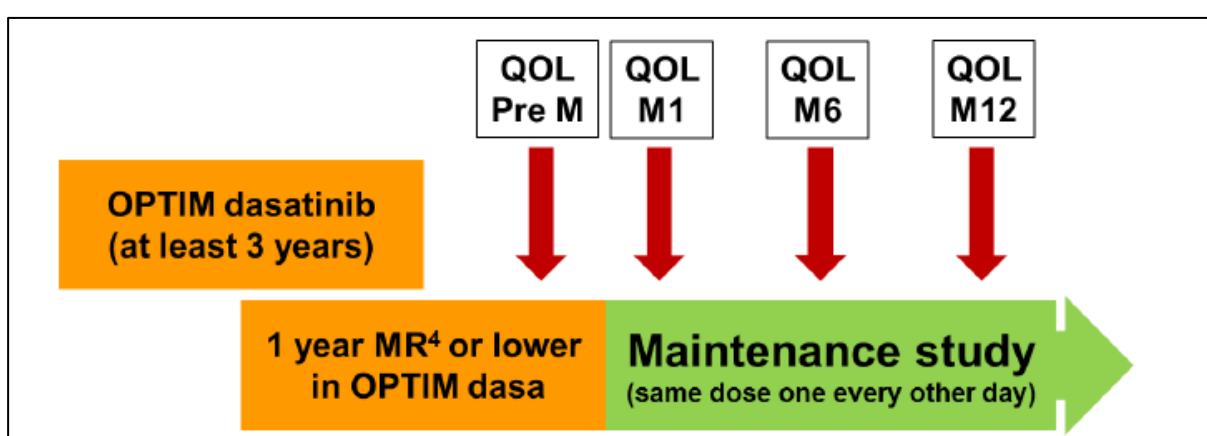


Figure 6 - Schéma résumé de la phase de maintenance du protocole Optim Dasatinib

Analyses statistiques

Toutes les données sont exprimées en valeur absolue (pourcentage) ou en médiane (extrêmes). Les analyses de survie ont été réalisées avec la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du log-rank en censurant à la date de la perte de la réponse moléculaire. Les résultats sont donnés en pourcentage (probabilité de survie) accompagné de l'intervalle de confiance (IC) à 95%. Pour les données de qualité de vie dans la cohorte prospective, les données sont exprimées en moyennes des échelles (écart type) et ont été comparées en utilisant le test t de Student. Les effectifs ont été comparés par le test exact de Fisher. Tous les tests considéraient une p-value < 0.05 comme significative. Les calculs et les graphiques ont été réalisés avec les logiciels GraphPad Prism v5 et RStudio v3.4.1 (30/06/2017).

Résultats

Partie I/ Etude rétrospective monocentrique sur 64 cas

Caractéristiques initiales de la population

Soixante-quatre patients ont été inclus dans cette analyse rétrospective. Leurs caractéristiques initiales sont reprises dans le **Tableau 7**. Brièvement, il s'agissait de patients atteints de LMC en phase chronique diagnostiquée entre Mars 1991 et Janvier 2014 ; pour 19 patients (35%), le diagnostic de LMC avait été posé dans l'ère « pré Glivec » (avant 2002). Leur âge médian au diagnostic était de 50 ans (extrêmes 18.9 – 88.7) avec un sexe ratio homme/femme de 0.8. Au diagnostic, le score de Sokal était faible, intermédiaire, élevé ou non disponible chez 26 (41%), 6 (9%), 18 (28%) et 14 (22%) patients respectivement. Le dasatinib était administré en première ligne (dans le cadre d'essais cliniques hors Optim Dasatinib) chez 11 patients (17%) ou en ligne ultérieure ($\geq 2^{\text{ème}}$) chez 53 patients (83%). Les patients préalablement exposés aux ITKs avaient pour la plupart reçu de l'imatinib (N=49) mais aussi pour certains des ITKs de 2nde génération, nilotinib (N=1) ou bosutinib (N=1). Par ailleurs, 17 patients (27%) avaient été exposés à un traitement par interféron.

	N = 64 (%)
Sexe ratio homme/femme	0.8
Age médian au diagnostic, années (extrêmes)	50 (18.9 – 88.7)
Score de Sokal au diagnostic	
Faible	26 (41%)
Intermédiaire	6 (9%)
Elevé	18 (28%)
Non disponible	14 (22%)
dasatinib 1ère ligne	11 (17%)
dasatinib $\geq 2^{\text{ème}}$ ligne	53 (83%)
Traitement ITK antérieur	51 (80%)
imatinib	49 (77%)
nilotinib	1 (1.5%)
bosutinib	1 (1.5%)
Exposition préalable à l' interféron	17 (27%)

Tableau 7 - Caractéristiques initiales de la cohorte rétrospective

Initiation du traitement de maintenance

L'administration toutes les 48 heures du dasatinib a été initiée entre Août 2007 et Mai 2017, en médiane 109 mois (extrêmes 21 – 279) après le diagnostic de LMC. Le temps d'exposition médian préalable aux ITKs était de 88.3 mois (extrêmes 5.6 – 215.4) et les patients recevaient

du dasatinib depuis en médiane 44.8 mois (extrêmes 5.6 – 116) lors du passage en maintenance. La dose médiane en administration quotidienne était de 50 mg/jour (extrêmes 20 – 100 mg) et a été conservée en administration 1 jour sur 2. Pour 37 patients (57.8%) on disposait du résiduel plasmatique de dasatinib (Cmin) et ce dernier était en médiane de 2.7 ng/ml (extrêmes 0.6 – 10), **Tableau 8**.

	N = 64 (%)
Début du traitement de maintenance	Août 2007 – Mai 2017
Délais médian entre le diagnostic et le début de la maintenance , mois (extrêmes)	109 (21 – 279)
Durée médiane d'exposition aux ITKs , mois (extrêmes)	88.3 (5.6 – 215.4)
Durée médiane du traitement par dasatinib , mois (extrêmes)	44.8 (5.6 – 116)
Dose médiane quotidienne de dasatinib , mg/jour (extrêmes)	50 (20 – 100)
C min médiane de dasatinib , ng/ml (extrêmes)	2.7 (0.6 – 10)
Réponse moléculaire au début de la maintenance	
Réponse moléculaire majeure (RMM)	60 (94%)
Réponse moléculaire profonde (=RM ⁴)	52 (81%)
Réponse moléculaire profonde avec critères EUROSKI	24 (38%)
Réponse moléculaire complète (=RM ^{4.5})	27 (42%)
Durée médiane RM⁴ , mois (extrêmes)	13.1 (0.1 – 66.7)

Tableau 8 - Initiation du traitement de maintenance

Quatorze patients (22%) ont été mis sous traitement de maintenance à cause de problème de tolérance au dasatinib (sans tenir compte de leur réponse moléculaire). Les effets indésirables recensés comprenaient : épanchements pleuraux (N=4), douleurs articulaires (N=3), troubles digestifs (N=2), toxicité hématologique (N=2), interaction médicamenteuse (N=1), non adhérence au traitement (N=1) et inconnu (N=1).

La réponse moléculaire au début de la maintenance, définie par les critères ELN pour les 64 patients était :

- RMM pour 60 patients (94%) ;
- RM⁴ (réponse moléculaire profonde) pour 52 patients (81%), avec une durée médiane de RM⁴ de 13.1 mois (extrêmes 0.1 – 66.7) ;
- RM^{4.5} (réponse moléculaire complète) pour 27 patients (42%).

Parmi les patients en RM⁴, 24 remplissaient les critères définis par l'étude EUROSKI⁷⁹ à savoir une durée de RM⁴ ≥ 1 an pour une durée d'exposition aux ITKs ≥ 3 ans.

Le traitement de maintenance par dasatinib un jour sur deux a été administré pendant en médiane 24 mois (extrêmes 0 – 87).

Objectif principal : survie sans perte de RMM

La survie sans perte de la RMM, autrement dit la persistance de la RMM en maintenance était de 86.9% (IC 95%, 78.3 – 96.5) à 12 mois, 80.8% (IC 95%, 70.7 – 92.3) à 24 mois et 76% (IC 95%, 64.9 – 89) à 5 ans (**Figure 7**).

Survie en maintenance sans perte de la RMM

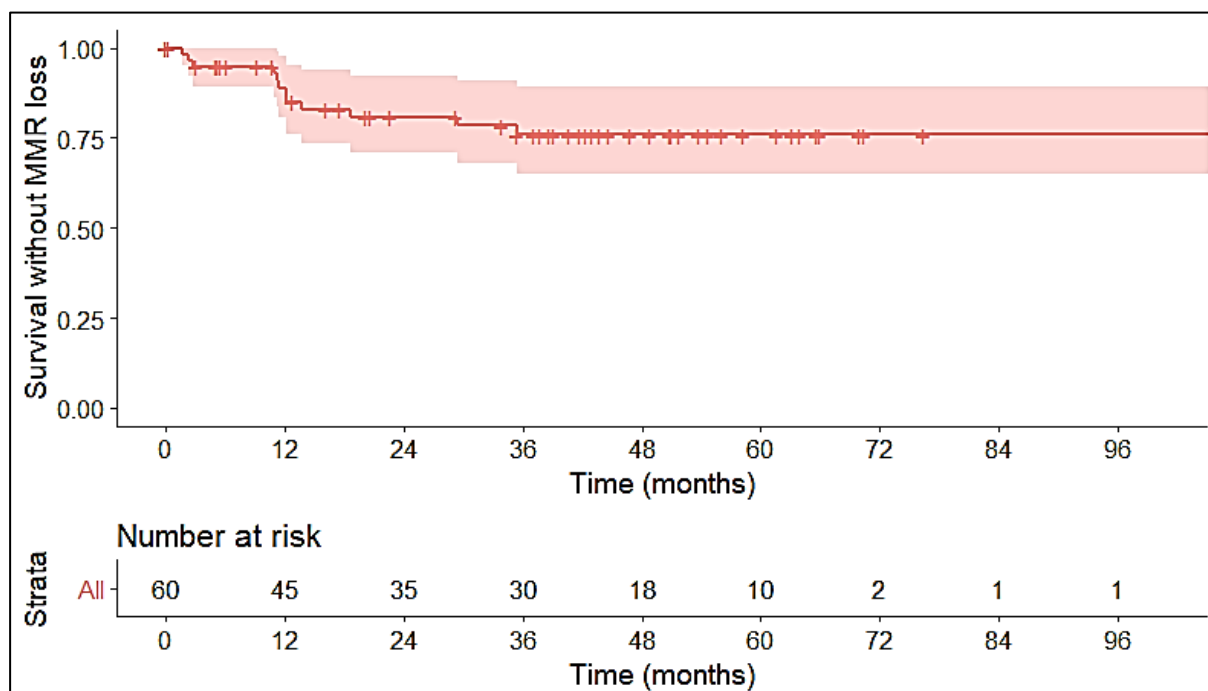


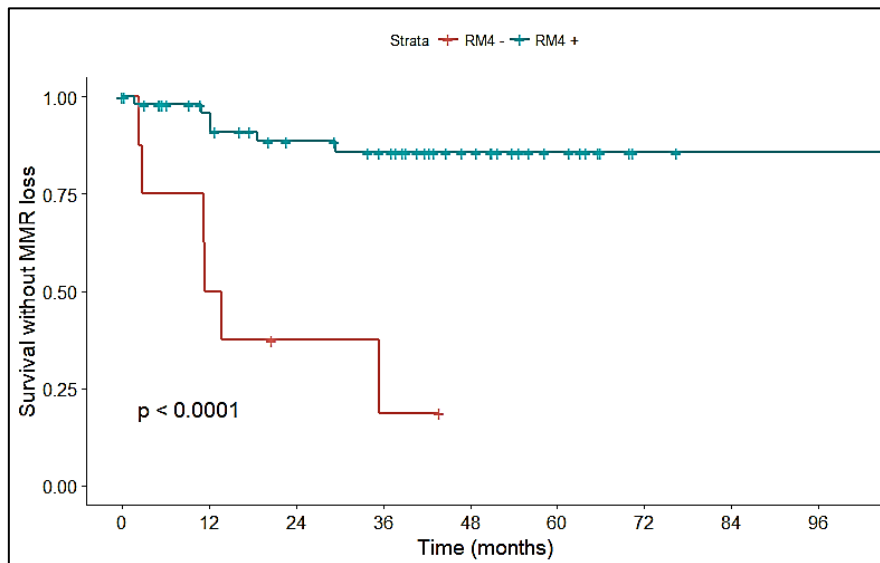
Figure 7 - Survie sans perte de la RMM en maintenance selon la méthode Kaplan-Meier avec intervalle de confiance à 95%

Analyse des facteurs influençant la perte de RMM en maintenance.

Les facteurs pouvant influencer la persistance de la RMM en maintenance ont été étudiés en analyse univariée (profondeur de la réponse moléculaire, durée de la réponse moléculaire et score de Sokal).

Chez les patients ayant atteint un niveau de réponse moléculaire au moins égale à la RM⁴ avant le début de la maintenance, la persistance de la RMM en maintenance était significativement meilleure à 12, 24 et 60 mois par rapport aux patients qui n'étaient pas en RM⁴ : 85.7% (IC 95%, 75.7 – 97.1) *versus* 18.8% (IC 95%, 3.6 – 96.7) à 5 ans, $p=5.10^{-6}$. De la même manière, les patients en RM^{4.5} au début de la maintenance avaient également une survie sans perte de la RMM significativement meilleure par comparaison aux patients n'ayant pas obtenu la RM^{4.5} : 95.7% (IC 95%, 87.7 – 100) *versus* 59.4% (IC 95%, 43.1 – 81.8), $p=0.004$, à 5 ans (**Figure 8**).

A)



B)

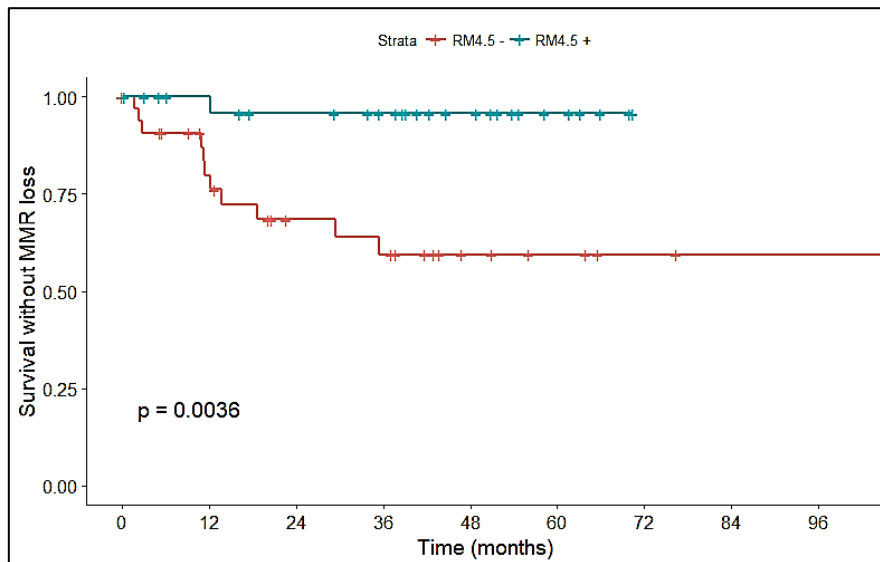


Figure 8 - Survie sans perte de la RMM en maintenance selon **A)** la présence d'une RM^4 (vert) ou non (rouge) et selon **B)** la présence d'une $RM^{4.5}$ (vert) ou non (rouge). Comparaison par le log-rank.

Le score de Sokal au diagnostic n'influçait pas la persistance de la RMM (**Figure 9**), de même que la durée de RM^4 ou du traitement par ITKs.

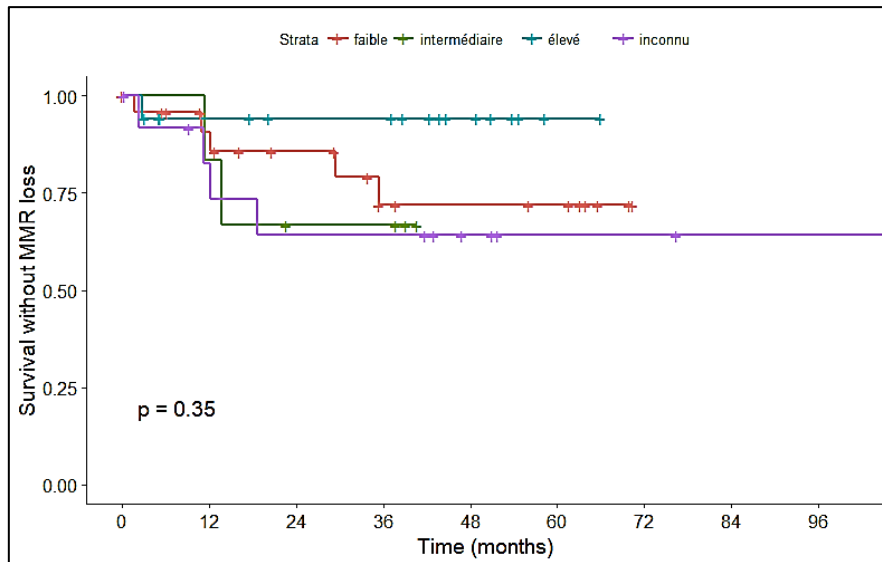


Figure 9 - Influence du score de Sokal sur la persistance de la RMM en maintenance (Sokal faible rouge, intermédiaire vert foncé, élevé vert clair, inconnu violet). Comparaison par le log-rank.

Objectif secondaire : survie sans perte de la RM⁴

La survie sans perte de la réponse moléculaire profonde (RM⁴), autrement dit la persistance de la RM⁴ en maintenance, était de 85.6% (IC 95%, 76.2 – 96.1), 73.2% (IC 95%, 61.2 – 87.6) et 66.9% (IC 95%, 53.8 – 83.3) à 12, 24 et 60 mois respectivement (**Figure 10**).

Survie en maintenance sans perte la RM⁴

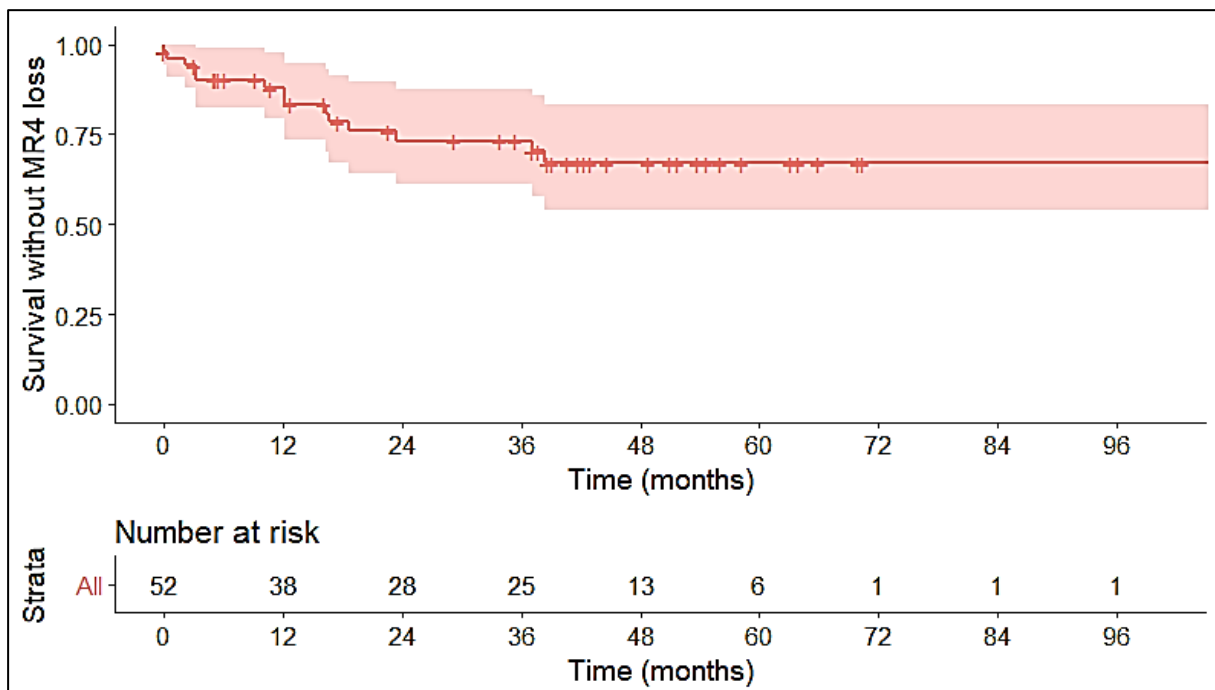


Figure 10 - Survie sans perte de la RM⁴ en maintenance selon la méthode Kaplan-Meier avec intervalle de confiance à 95%.

Analyse des facteurs influençant la perte de RM⁴ en maintenance.

Les patients en réponse moléculaire complète (RM^{4.5}) avaient une persistance de la RM⁴ en maintenance de 82.9% (IC 95%, 68.6 – 100) à 5 ans *versus* 47% (IC 95%, 28.3 – 78.3) chez ceux qui n'étaient pas en RM^{4.5} au début de la maintenance (p=0.025, **Figure 11**).

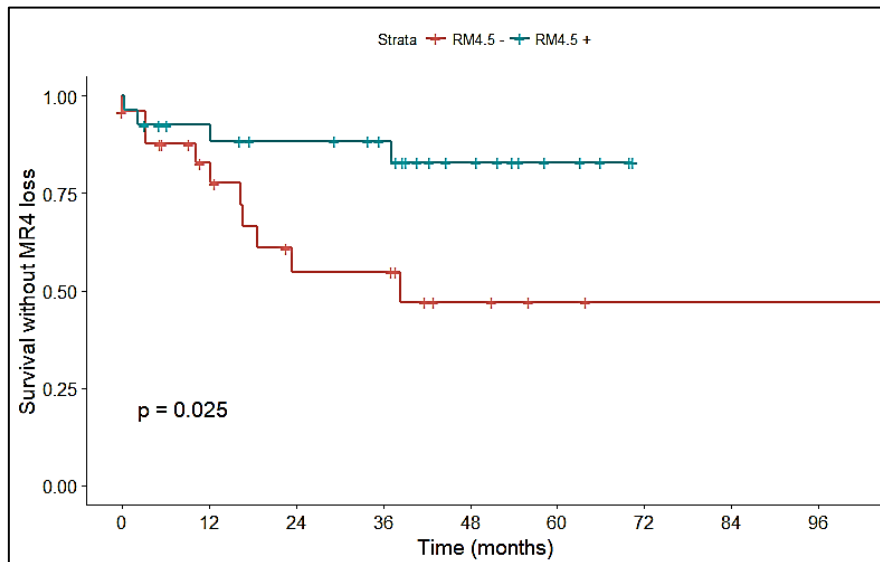


Figure 11 - Survie sans perte de la RM⁴ en maintenance selon la présence d'une RM^{4.5} (vert) ou non (rouge). Comparaison par le log-rank

Par ailleurs, le score de Sokal au diagnostic n'avait pas d'influence sur la persistance de la RM⁴ en maintenance (**Figure 12**), de même que la durée de RM⁴ ou du traitement par ITKs.

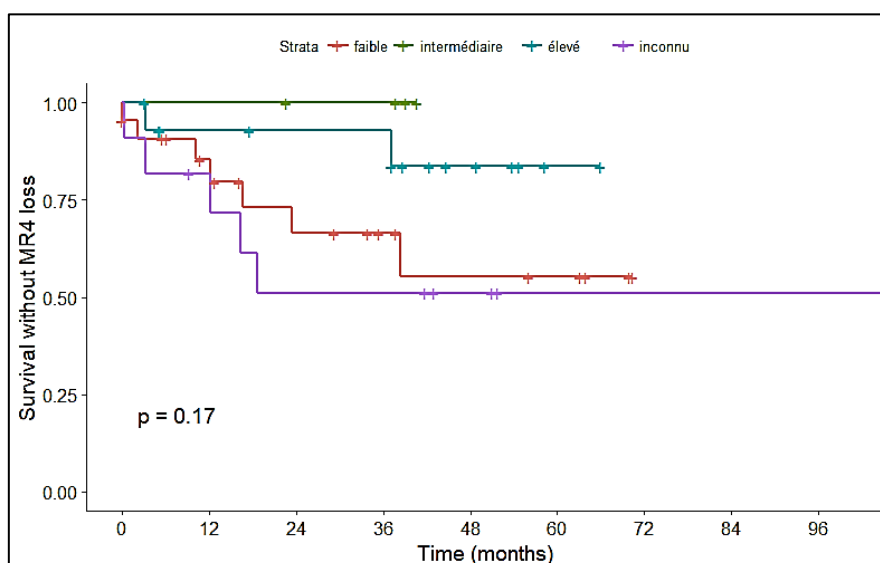


Figure 12 - Influence du score de Sokal sur la persistance de la RM⁴ en maintenance (Sokal faible rouge, intermédiaire vert foncé, élevé vert clair, inconnu violet). Comparaison par le log-rank

Devenir après la perte de la RMM

Au total, 12 patients (19%) ont perdu la RMM durant le suivi à un temps médian de 11.7 mois post début de maintenance (extrêmes 1.7 – 35.4), avec une perte après 18 mois pour seulement deux d’entre eux (**Figure 13**).

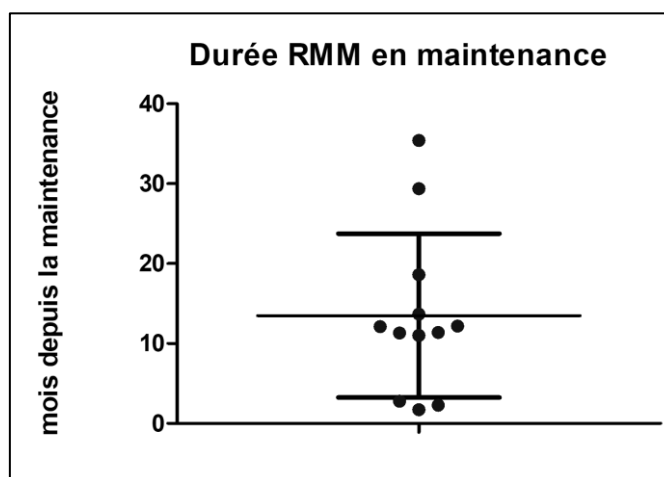


Figure 13 - Durée médiane (mois) du traitement de maintenance avant perte de la RMM

Aucune mutation du domaine tyrosine kinase de *BCR-ABL1* n’a été détectée chez les patients ayant perdu la RMM. 8/12 patients (67%) ont retrouvé la RMM : soit spontanément sous traitement de maintenance (N=2), soit en reprenant une prise quotidienne de dasatinib (N=3) soit en changeant d’ITKs (N=3, bosutinib et ponatinib).

Effets indésirables – épanchements pleuraux

Les 123 principaux effets indésirables (EI) liés au dasatinib recensés chez les 64 patients avant ou durant la maintenance sont répertoriés dans le **Tableau 9**. Ces derniers étaient majoritairement de grade 1-2 et aucun grade 4 n’a été rapporté. De façon intéressante, seulement 15 patients (24%) n’ont jamais présentés d’EI sous dasatinib. Pour les 49 patients avec des EI, 43 (88%) ont noté soit une amélioration (N=33) soit une stabilisation (N=10) de leurs EI sous traitement de maintenance. Pour les 6 patients restants (12%), le traitement de maintenance n’a pas modifié les EI.

Effets indésirables	Hors maintenance		En maintenance		TOTAL, N(%)
	Grade 1-2, N(%)	Grade 3, N(%)	Grade 1-2, N(%)	Grade 3, N(%)	
Anomalies dermatologiques	17 (13.8%)	1 (0.8%)	3 (2.4%)	0 (0%)	21 (17.1%)
Asthénie	16 (13%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0 (0%)	19 (15.4%)
Douleurs abdominales/Diarrhées	13 (10.6%)	2 (1.6%)	3 (2.4%)	0 (0%)	18 (14.6%)
Douleurs musculo-squelettiques	12 (9.8%)	0 (0%)	1 (0.8%)	0 (0%)	13 (10.6%)

Douleurs articulaires	7 (5.7%)	0 (0%)	4 (3.3%)	0 (0%)	11 (8.9%)
Anémie	9 (7.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0%)	11 (8.9%)
Epanchement pleural	8 (6.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (6.5%)
Céphalées	5 (4.1%)	1 (0.8%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (4.9%)
Thrombopénie	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0 (0%)	2 (1.6%)	5 (4.1%)
Douleurs thoraciques	4 (3.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (3.3%)
Toux	3 (2.4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (2.4%)
Dyspnée	2 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.6%)
Ostéonécrose	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.8%)	0 (0%)	1 (0.8%)
Neutropénie	0 (0%)	1 (0.8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.8%)
TOTAL, N(%)	97 (78.9%)	9 (7.3%)	15 (12.2%)	2 (1.6%)	123 (100%)

Tableau 9 - Effets indésirables liés au dasatinib recensés chez les 64 patients de la cohorte rétrospective

Au total, huit épanchements pleuraux ont été rapportés dans notre cohorte, avant (N=6) ou après (N=2) la période de maintenance et mais aucun durant l'administration de dasatinib un jour sur deux. De plus, parmi les 6 patients avec épanchement pleural avant le début de la maintenance, 4 se sont vus proposer de passer en traitement un jour sur deux en raison de l'épanchement pleural : chez 2 patients cela a permis une régression de l'épanchement sans récurrence, chez 2 autres la persistance de l'épanchement a nécessité un arrêt définitif du dasatinib.

Dosage du dasatinib

Le résiduel plasmatique du dasatinib en maintenance n'était disponible que chez 17 patients (27%) et était en médiane de 0.75 ng/ml (extrêmes 0.15 – 4.9) soit inférieur à 3 nM chez 88% des patients.

Devenir à l'issue de la phase de maintenance

A la fin de la période de suivi, 31 patients (48%) sont encore sous traitement de maintenance. Pour les 33 (52%) qui ont cessé le traitement un jour deux, les raisons d'arrêt de maintenance ont été :

- Un arrêt de traitement par ITKs en réponse moléculaire profonde : N=14 ;
- Une perte de réponse moléculaire majeure : N=12 ;
- Des difficultés d'observance pour le suivi du schéma de maintenance : N=5 ;
- Un retour en administration quotidienne pour améliorer la profondeur de la réponse moléculaire : N=2.

Cas particulier des patients remplissant les critères d'inclusion du protocole EUOSKI

Vingt-quatre (38%) patients remplissaient les critères d'inclusion du protocole EUOSKI : leur durée d'exposition aux ITKs était supérieure à 3 ans et ils avaient un niveau de réponse au moins égale à la RM⁴ depuis au moins un an. Les caractéristiques initiales de ce groupe (EUOSKI+) comparées à celles du reste de la cohorte (EUOSKI-) sont reprises dans le **Tableau 10**. Il n'y avait globalement pas de différence significative en termes de sexe ratio, d'âge, de score de Sokal et de durée médiane d'exposition aux ITKs. Par contre le sous-groupe EUOSKI+ avait des réponses moléculaires plus profondes, notamment de RM⁴ (p=0.002) avec une durée significativement plus longue de cette dernière (32.2 mois *versus* 6.5 mois, p<0.001).

	EUOSKI + N = 24 (%)	EUOSKI - N=40 (%)	P
Sexe ratio homme/femme	0.8	0.8	1
Age médian au diagnostic, années (extrêmes)	46 (25.2 – 74.8)	52.2 (18.9 – 88.7)	1
Score de Sokal au diagnostic			
Faible	7 (30%)	19 (48%)	0.38
Intermédiaire	3 (13%)	3 (7%)	
Elevé	9 (38%)	9 (22.5%)	
Non disponible	5 (19%)	9 (22.5%)	
Traitement par le dasatinib			
1 ^{ère} ligne	5 (21%)	6 (15%)	0.51
2 ^{ème} ligne	19 (79%)	34 (85%)	
Réponse moléculaire au début de la maintenance			
Réponse moléculaire majeure (RMM)	24 (100%)	36 (90%)	0.29
Réponse moléculaire profonde (=RM ⁴)	24 (100%)	28 (78%)	0.002
Réponse moléculaire profonde avec critères EUOSKI	24 (100%)	0 (0%)	<0.001
Réponse moléculaire complète (=RM ^{4,5})	13 (54%)	14 (35%)	0.19
Durée médiane d'exposition aux ITKs , mois (extrêmes)	97 (38.3 – 153.6)	86.2 (5.6 – 215.4)	0.54
Durée médiane du traitement par dasatinib , mois (extrêmes)	44.8 (7.7 – 101.7)	41.5 (5.6 – 116)	0.28
Durée de la RM⁴ à la maintenance , mois (extrêmes)	32.2 (12.5 – 75)	6.5 (0 – 25.1)	<0.001

Tableau 10. Caractéristiques initiales dans les sous-groupes répondant ou non aux critères d'inclusion dans le protocole EUOSKI. Comparaison par le test de Fisher.

La médiane d'exposition aux ITKs était de 97 mois chez les patients EUOSKI+ (extrêmes 38.3 – 153.6), d'exposition au dasatinib était de 44.8 mois (extrêmes 7.7 – 101.7) et de durée de RM⁴ était de 32.2 mois (extrêmes 12 – 66.7 mois).

Chez ces patients, l'évaluation de la survie sans perte de la RMM à 12, 24 et 60 mois était la même, de l'ordre de 95% (IC 95%, 91 – 100). La survie sans perte de la RMM était

significativement meilleure que dans le groupe qui ne répondait pas aux critères EUROSKI (N=36), où elle était de 78.4% (IC 95%, 65.3 – 94) à 12 mois, 71.4% (IC 95%, 57.1 – 89.3) à 24 mois et 63.2% (IC 95%, 47.8 – 83.6) à 60 mois (p=0.013), **Figure 14**.

Survie en maintenance sans perte de la RMM

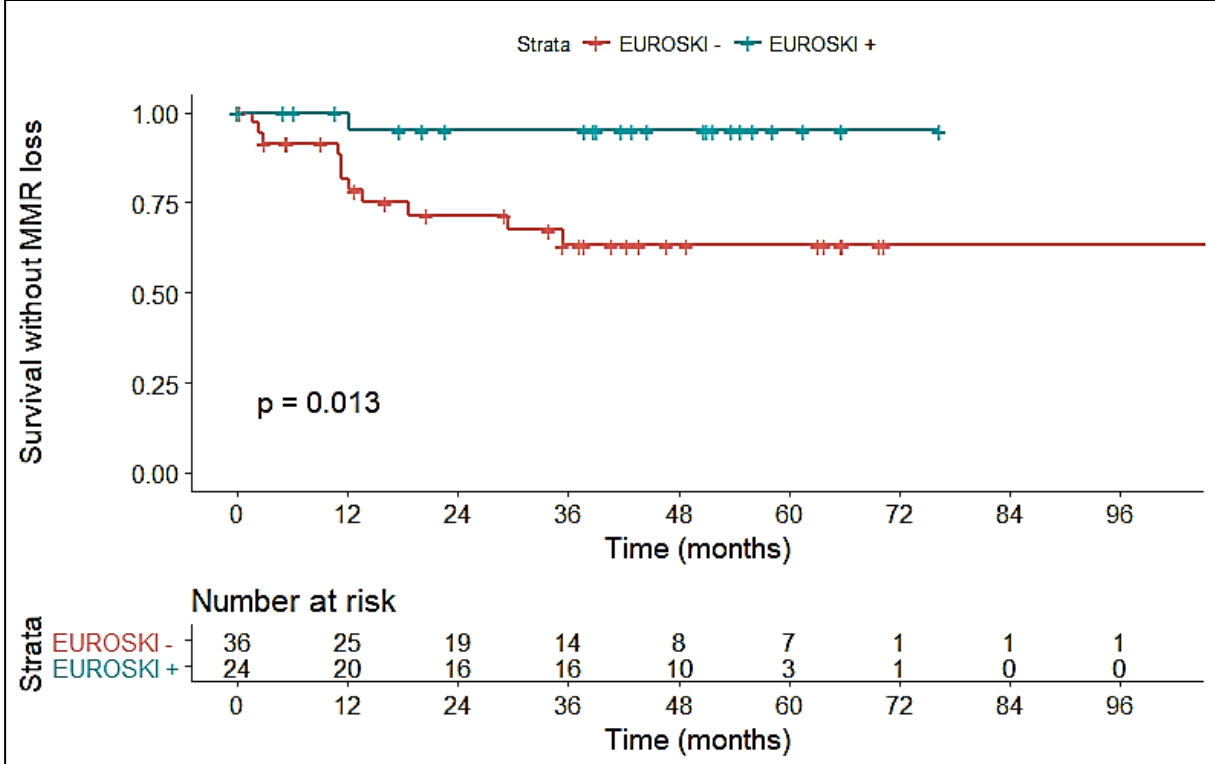


Figure 14 - Survie sans perte de la RMM en maintenance chez les patients répondant (courbe verte) ou non (courbe rouge) aux critères EUROSKI. Comparaison par le log-rank.

Chez les patients du sous-groupe EUROSKI+, seul un patient a perdu la RMM. Avec la reprise du dasatinib il a retrouvé la réponse moléculaire majeure et a même pu arrêter son traitement par ITKs, sans perte de la RMM à la date des dernières nouvelles. Un quart des patients du sous-groupe EUROSKI+ (N=6) a pu arrêter le traitement par ITKs.

Partie II/ Etude prospective multicentrique sur 36 cas

Caractéristiques initiales de la population

Deux cent quatre-vingt-neuf patients ont été inclus dans le protocole Optim Dasatinib. Parmi eux, 36 se sont vus proposer un traitement de maintenance et ont été inclus prospectivement dans 11 centres (Angers N=2, Annecy N=4, Brest N=1, Marseille N=6, Lille N=3, Nancy N=2, Nantes N=1, Poitiers N=3, Rennes N=7, Toulouse N=3, Versailles N=4).

Les caractéristiques initiales de ces 36 patients sont regroupées dans le **Tableau 11**. Il s'agissait d'un groupe de patients avec un sexe ratio de 0.5, âgés de 47.1 ans en médiane au diagnostic (extrêmes 20.2 – 78). Le score de Sokal était faible, intermédiaire et élevé chez 23 (64%), 11 (31%) et 2 (5%) patients respectivement. Tous les patients, inclus dans le protocole Optim Dasatinib entre 2009 et 2012, ont reçu du dasatinib en 1^{ère} ligne. La majorité des patients (N=28) était dans le bras B (résiduel plasmatique de dasatinib inférieur à 3 nM à J15).

	N = 36 (%)
Sexe ratio homme/femme	0.5
Age médian au diagnostic, années (extrêmes)	47.1 (20.2 – 78)
Score de Sokal au diagnostic	
Faible	23 (64%)
Intermédiaire	11 (31%)
Elevé	2 (5%)
Dates inclusion dans essai Optim Dasatinib	Juin 2009 – Décembre 2012
Dasatinib 1 ^{ère} ligne	36 (100%)
Bras de randomisation dans Optim Dasatinib	
A1 (Cmin \geq 3 nM avec adaptation de dose)	4 (11%)
A2 (Cmin \geq 3 nM en conservant la dose standard)	3 (8%)
B (Cmin <3 nM)	29 (81%)

Tableau 11 - Caractéristiques initiales des patients d'Optim Dasatinib inclus dans la phase de maintenance

Cinétique d'obtention de la réponse moléculaire avant la maintenance

Si l'on suit les critères de l'ELN, la majorité des patients (34/36, 94%) a eu une réponse optimale à M3, M6 et M12. Les délais d'obtention de la RMM, de la RM⁴ et de RM^{4.5} sont résumés dans la **Figure 15**. Ces délais médians d'obtention étaient de 6.1 (extrêmes 2.7 – 40.6), 15.1 (extrêmes 3 – 58.6) et 30.3 mois (extrêmes 5.5 – 71) pour la RMM, la RM⁴ et la RM^{4.5} respectivement.

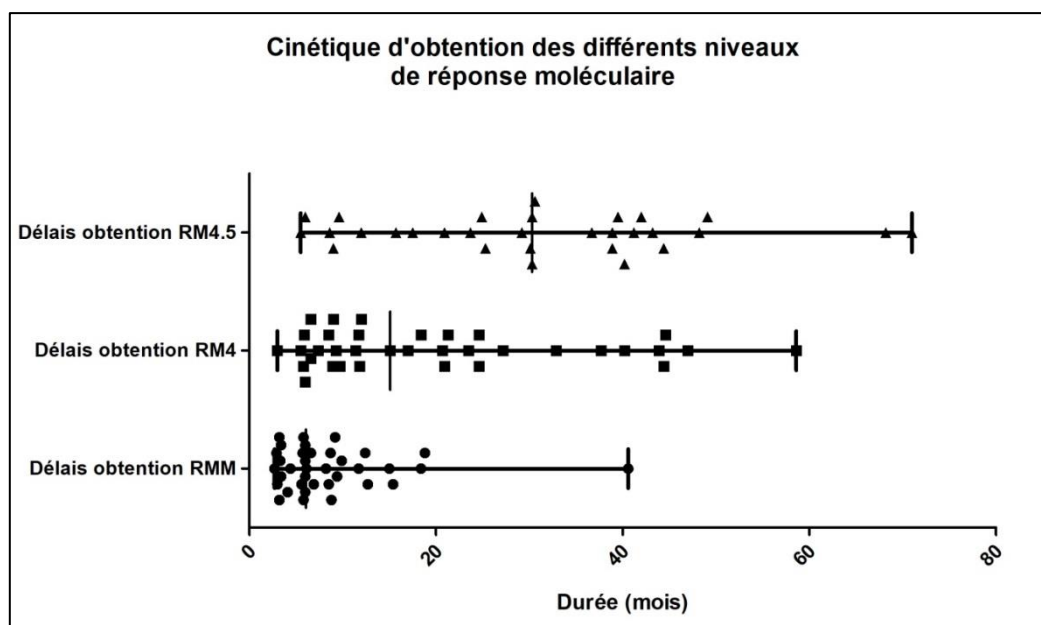


Figure 15 - Cinétique d'obtention de la RMM (bas), RM⁴ (milieu) et RM^{4.5} (haut) chez les 36 patients, médiane (extrêmes)

Initiation du traitement de maintenance

Comme cela était défini dans les critères d'inclusion, tous les patients remplissaient les critères EUROSKI à l'initiation de la phase de maintenance entre Février 2017 et Septembre 2017. Ils recevaient en médiane du dasatinib depuis 47.8 mois (extrêmes 32.7 – 88.4) et étaient en RM⁴ depuis un temps médian de 29.6 mois (extrêmes 14.7 – 55.9), **Tableau 12**.

	N = 36 (%)
Début du traitement de maintenance	Février 2014 – Septembre 2017
Délais médian entre le diagnostic et le début de la maintenance, mois (extrêmes)	47.8 (32.7 – 88.4)
Durée médiane du traitement par dasatinib, mois (extrêmes)	47.8 (32.7 – 88.4)
Dose médiane quotidienne de dasatinib, mg/jour (extrêmes)	100 (40 – 100)
Réponse moléculaire au début de la maintenance	
Réponse moléculaire profonde (=RM ⁴)	36 (100%)
Réponse moléculaire profonde avec critères EUROSKI	36 (100%)
Réponse moléculaire complète (≥RM ^{4.5})	30 (83%)
Durée médiane RM ⁴ avant la maintenance, mois (extrêmes)	29.6 (14.7 – 55.9)

Tableau 12 - Caractéristiques de la population à l'initiation de la maintenance

Les patients ont été suivis en médiane 30.7 mois (extrêmes 3.8 – 49) en phase de traitement de maintenance.

Survie sans perte de la RMM

La survie sans perte de la RMM était de 100% à 12 mois, de 95.5% à 24 mois (IC 95%, 87.1 – 100) et 79.5% à 36 mois (IC 95%, 55 – 100), **Figure 16**.

Survie en maintenance sans perte de la RMM

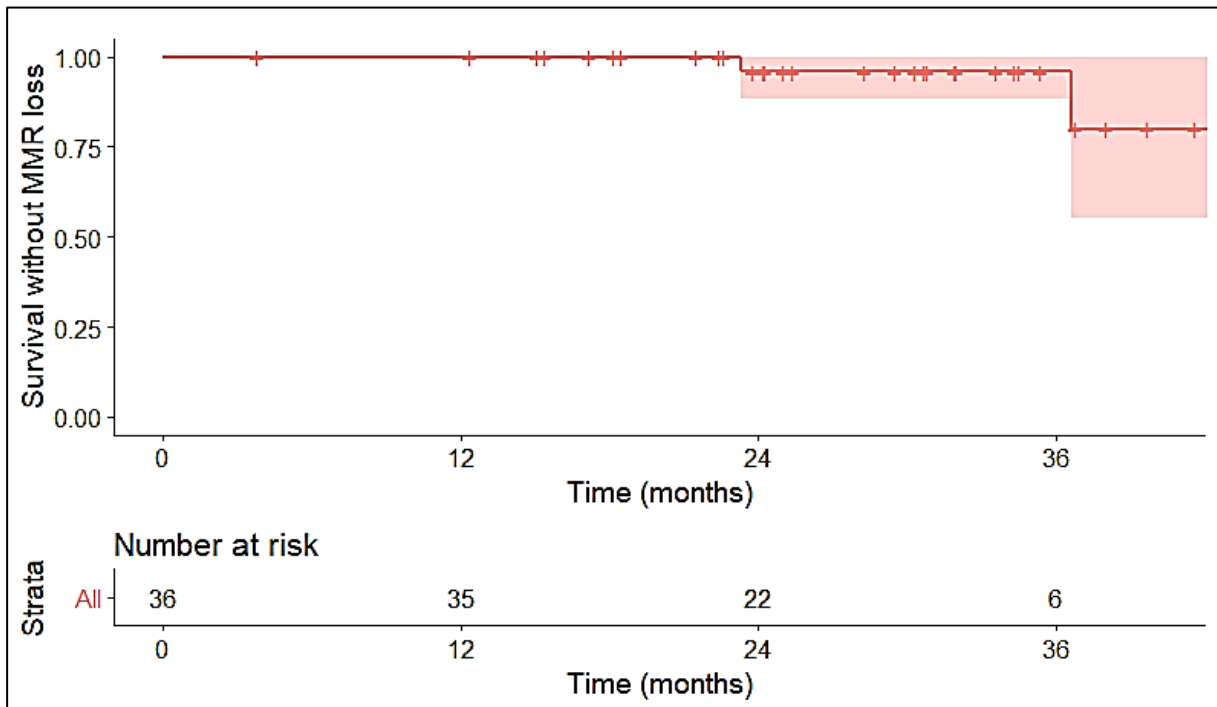
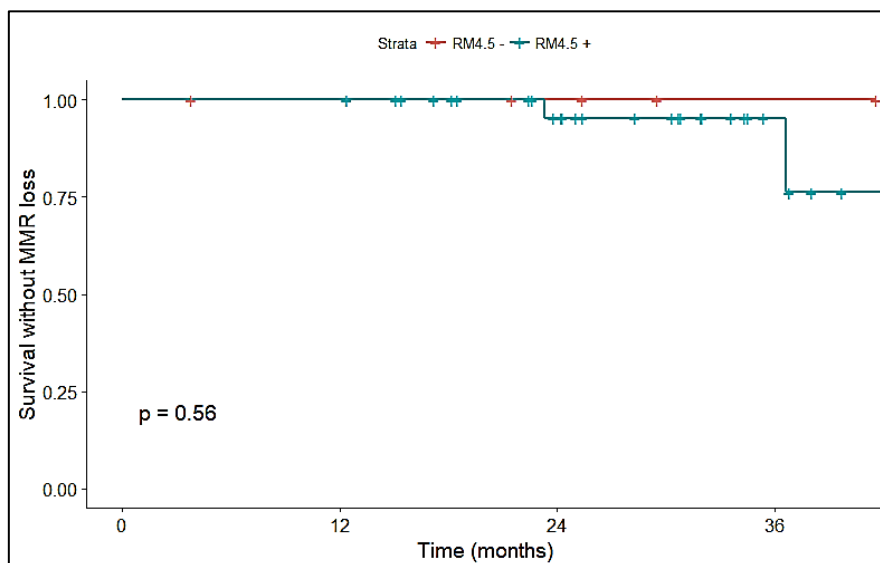


Figure 16 - Survie sans perte de la RMM en maintenance selon la méthode Kaplan-Meier avec intervalle de confiance à 95%

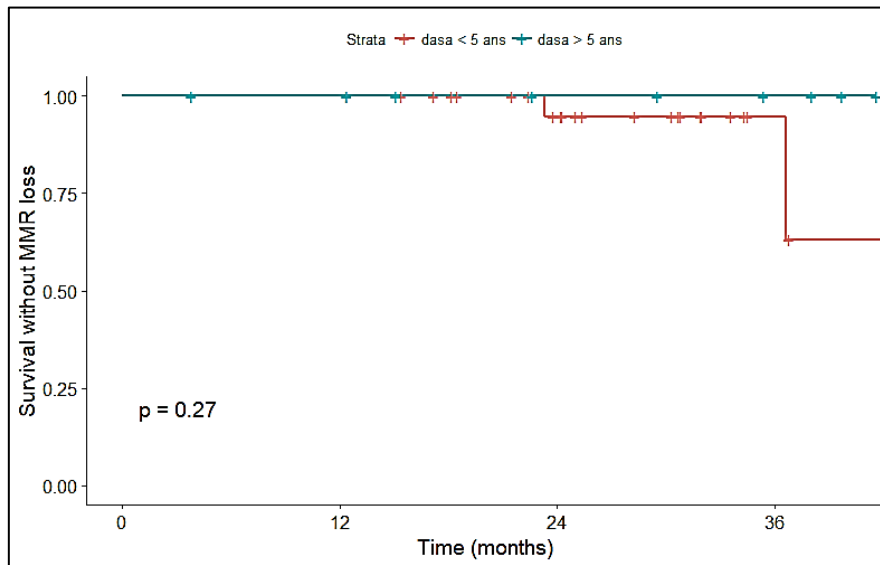
Analyse des facteurs influençant la perte de RMM en maintenance

La présence d'une RM^{4.5} au début de la maintenance, la durée de la RM⁴ antérieure à la maintenance ou la durée de prise de dasatinib n'influençaient pas la persistance de la RMM en maintenance (**Figure 17**).

A)



B)



C)

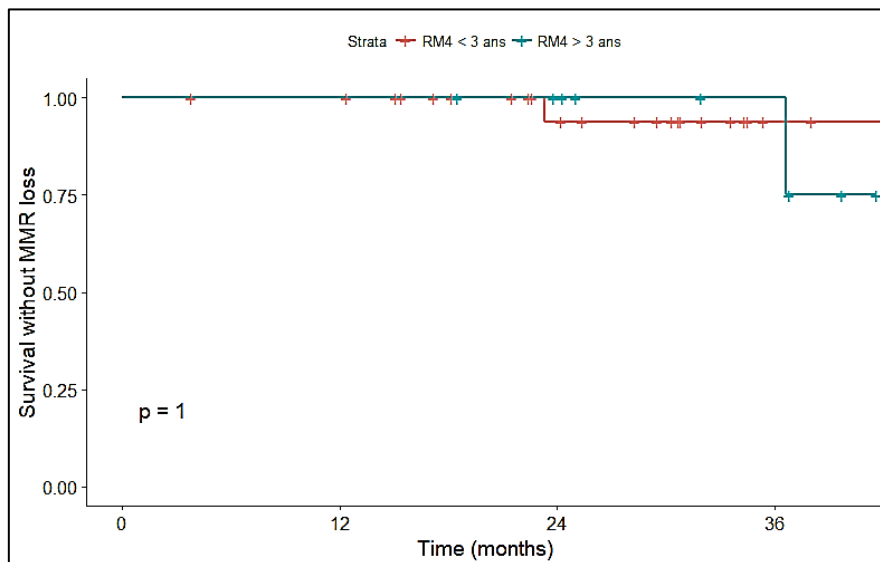


Figure 17 - Survie sans perte de la RMM en maintenance selon **A**) la présence d'une RM^{4,5} (vert) ou non (rouge), **B**) selon la durée du traitement par dasatinib (inférieure ou supérieure à 5 ans) et **C**) selon la durée de la RM⁴ (inférieure ou supérieure à 3 ans) antérieure à la maintenance. Comparaison par le log-rank.

Les patients avec un score de Sokal faible ou intermédiaire avaient une meilleure survie en RMM que ceux avec un score élevé, $p=0.0031$ (**Figure 18**).

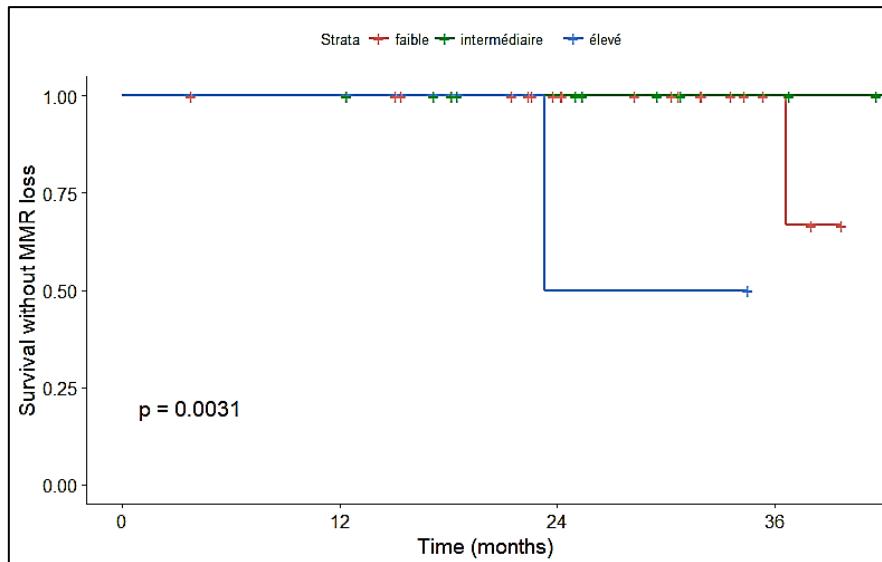


Figure 18 - Influence du score de Sokal sur la persistance de la RMM en maintenance (Sokal faible rouge, intermédiaire vert foncé, élevé bleu). Comparaison par le log-rank.

Survie sans perte de la RM⁴

La survie sans perte de la RM⁴ était de 91.5% à 12 mois (IC 95%, 82.8 – 100), 87.5% à 24 mois (IC 95%, 76.6 – 100) et 82.4% à 36 mois (IC 95%, 68.9 – 98.5), **Figure 19**.

Survie en maintenance sans perte de la RM⁴

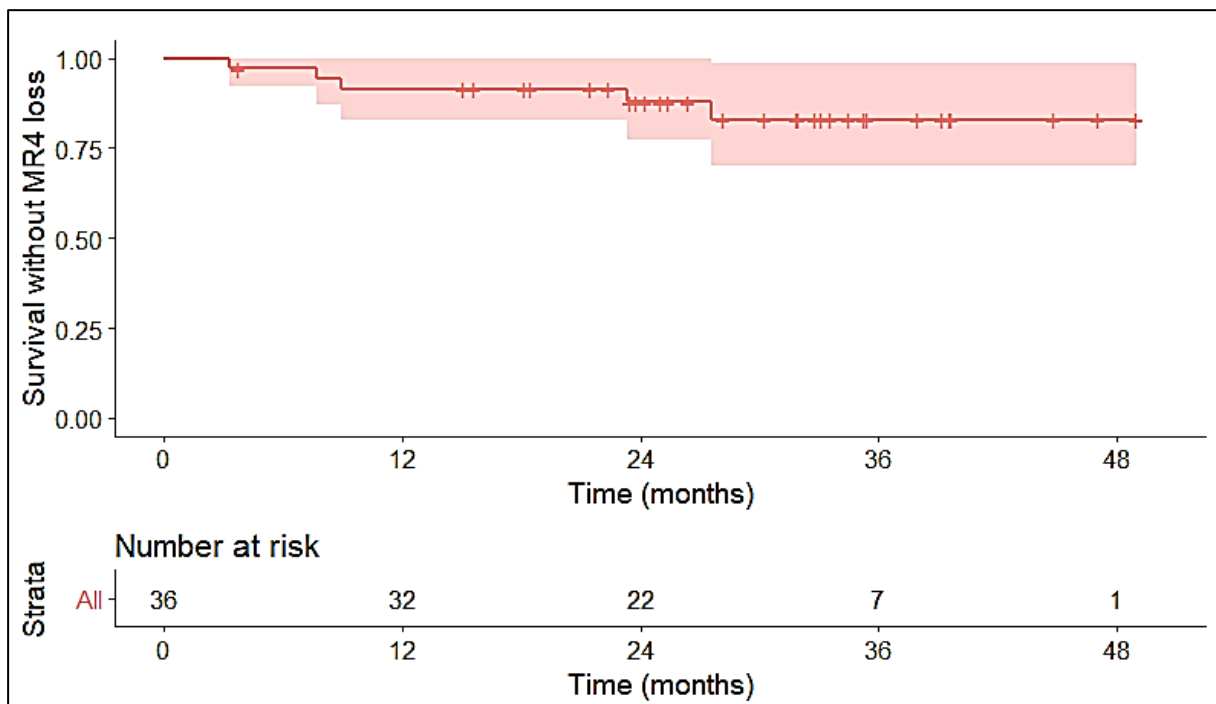
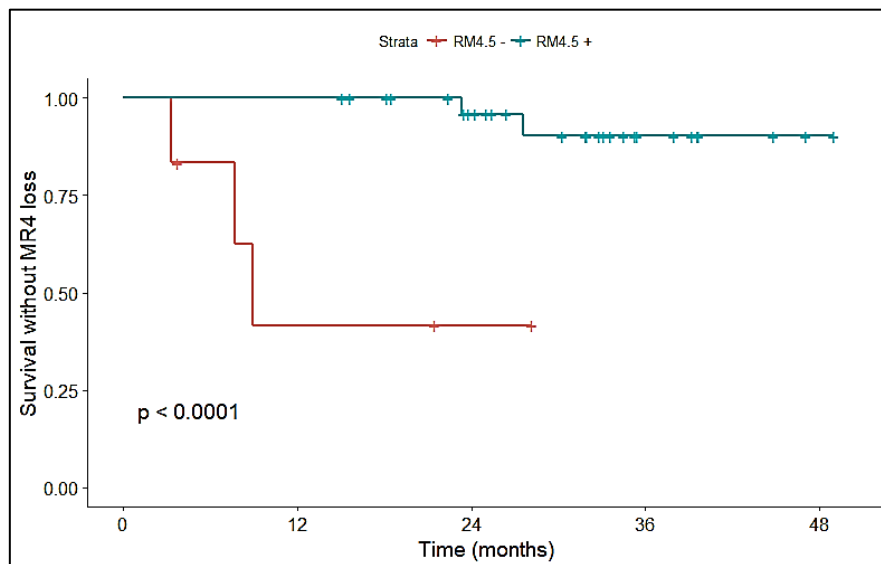


Figure 19 - Survie sans perte de la RM⁴ en maintenance selon la méthode Kaplan-Meier avec intervalle de confiance à 95%

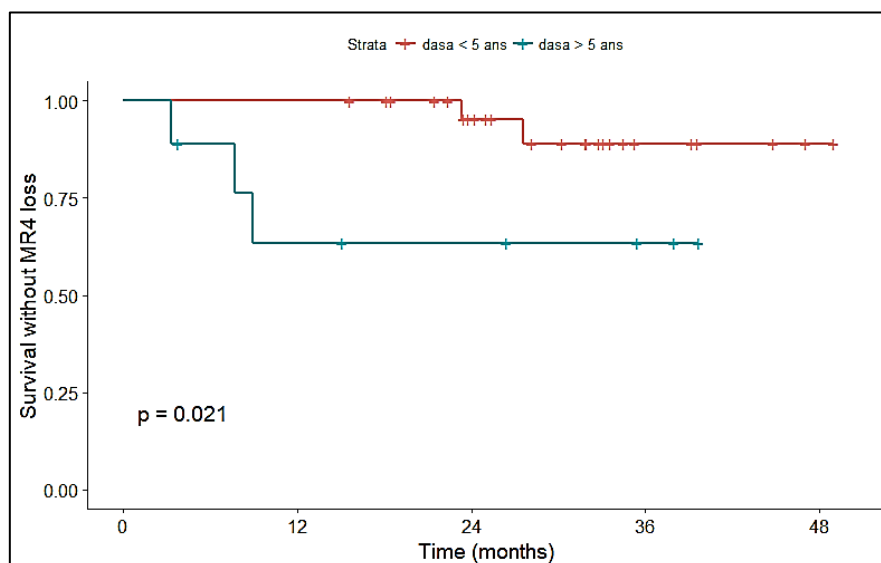
Analyse des facteurs influençant la perte de RM⁴ en maintenance.

Cette persistance était déterminée par la présence d'une réponse moléculaire complète (RM^{4.5}) : à 2 ans, la survie sans perte de la RM⁴ était de 95.8% (IC 95%, 88.2 – 100) pour les patients en RM^{4.5} contre 41.7% (IC 95%, 14.7 – 100) chez ceux qui n'avaient pas atteint la RM^{4.5} (p<0.0001). Les patients qui avaient reçu du dasatinib pendant une durée supérieure à 5 ans avaient une moins bonne persistance de la RM⁴ que ceux qui l'avaient reçu entre 3 et 5 ans : 88.9% à 2 ans (IC 95%, 75.3 – 100) *versus* 63.5% (IC 95%, 37.7 – 100), p=0.021 Par contre, la durée de la RM⁴ avant le début du traitement de maintenance n'avait pas d'influence (**Figure 20**).

A)



B)



C)

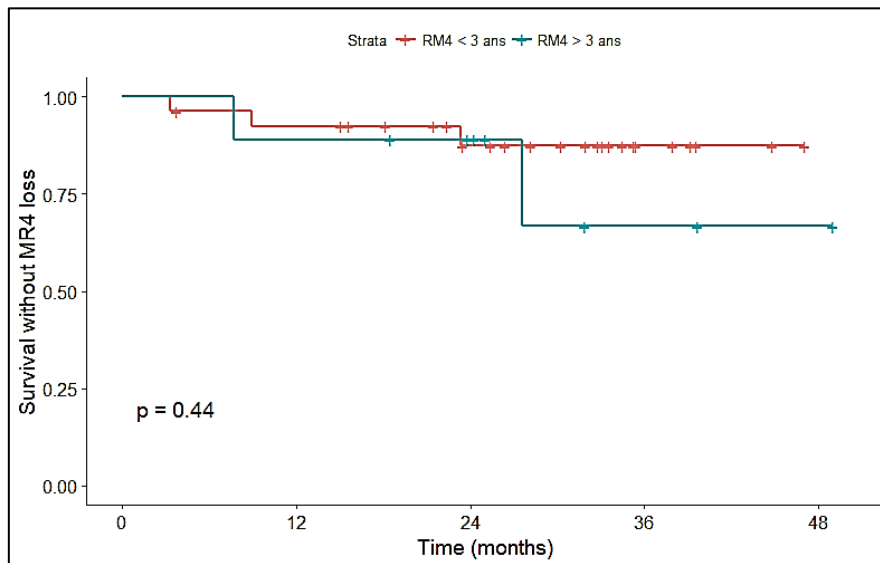


Figure 20 - Survie sans perte de la RM⁴ en maintenance selon **A)** la présence d'une RM4.5 (vert) ou non (rouge), **B)** selon la durée du traitement par dasatinib (inférieur ou supérieur à 5 ans) et **C)** selon la durée de la RM⁴ (inférieure ou supérieure à 3 ans) antérieure à la maintenance. Comparaison par le log-rank

Par ailleurs, le score de Sokal n'avait pas d'influence sur la persistance de la RM⁴ en maintenance (**Figure 21**).

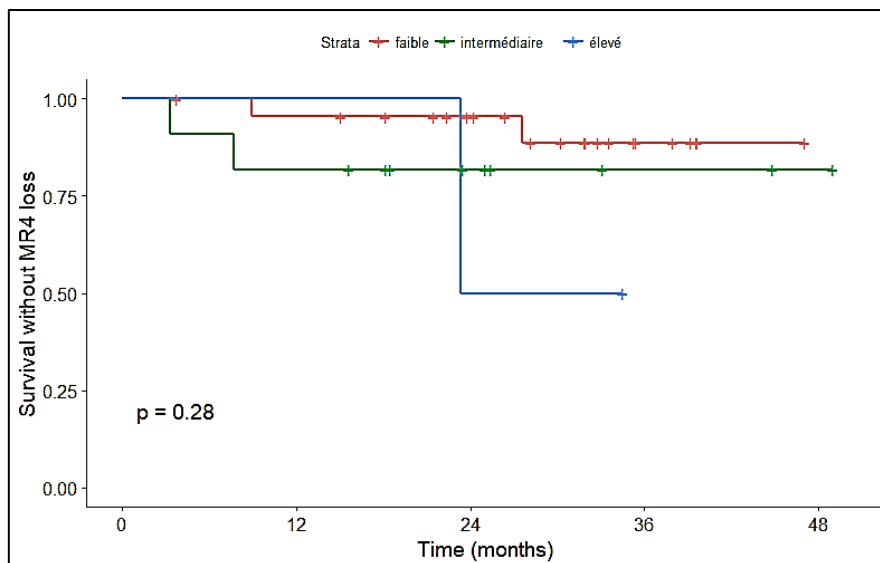


Figure 21 - Influence du score de Sokal sur la persistance de la RM⁴ en maintenance (Sokal faible rouge, intermédiaire vert foncé, élevé bleu). Comparaison par le log-rank.

Evaluation de la qualité de vie rapportée par les patients

L'ensemble des données sont synthétisées dans le **Tableau 13**.

Echelle QLQ-C30 : Sur les 3 paramètres évalués, qualité de vie, fonctionnement et symptômes, seuls les paramètres symptomatiques étaient affectés au cours de la maintenance.

Les questionnaires ont pu être récupérés pour 34 patients sur 36 (94%). Parmi ces patients, les données complètes étaient disponibles pour l'ensemble des 4 points pour 14 patients (41%). Globalement, le niveau de qualité de vie était bon, en moyenne de 77%, sans différence significative entre les différents points de recueil. Par contre, en ce qui concerne les échelles symptomatiques, 2 paramètres évoluaient significativement favorablement entre J0 et M12 de maintenance : il s'agissait de la dyspnée (moyenne 22.6/100 J0 et 12.7/100 M12, $p=0.04$), des difficultés financières (moyenne 14/100 J0 et 4.9/100 M12, $p=0.02$). Pour 3 autres paramètres, il existait une tendance à l'amélioration, il s'agissait de la perte d'appétit (moyenne 6.5/100 J0 et 1.7/100 M12, $p=0.17$), de la diarrhée (moyenne 13.9/100 J0 et 9.9/100 M12, $p=0.27$) et de la constipation (moyenne 14.9/100 J0 et 11.6/100 M12, $p=0.08$), **Figure 22**. Aucun paramètre n'évoluait défavorablement durant la phase de maintenance.

Echelles	J0	M1	M6	M12	p*
Echelle QLQ-C30					
Qualité de vie	76.7±3.4	75.0±4.4	76.0±4.8	80.9±3.4	0.81
Symptômes					
Fatigue	23.9±4.6	24.7±4.4	26.8±4.4	22.2±4.8	0.42
Nausée/Vomissement	2.2±1.0	7.6±3.4	2.6±1.2	2.4±1.7	0.16
Douleur	15.0±4.3	14.4±5.1	18.0±4.5	18.3±5.4	0.06
Dyspnée	22.6±5.3	15.1±4.3	15.3±4.2	12.7±4.9	0.04
Trouble du sommeil	25.7±6.3	27.3±7.5	26.9±6.1	23.8±5.7	0.23
Perte appétit	6.5±3.3	9.1±4.5	6.4±2.6	1.7±1.7	0.17
Constipation	14.9±3.7	12.0±3.5	17.9±6.2	11.6±4.4	0.08
Diarrhée	13.9±4.6	10.6±5.1	5.3±4.2	9.9±5.4	0.27
Difficulté financière	14.0±5.1	15.9±7.1	12.8±5.3	4.9±2.7	0.02
Fonction					
Physique	90.7±2.3	92.1±2.6	92.0±1.9	92.7±2.1	0.42
Rôle	87.2±3.3	86.4±4.2	86.6±3.3	86.6±3.3	0.35
Emotion	80.6±3.9	86.8±3.5	82.4±4.4	87.9±3.2	0.07
Cognitive	89.2±3.2	87.9±3.3	84.6±4.1	94.1±2.5	0.29
Social	91.4±3.5	92.4±3.2	91.7±3.4	95.0±2.4	0.19
Echelle FACIT					
FACIT	39.5±1.7	39.3±2.1	37.0±2.3	40.0±2.6	0.6

Tableau 13 - Paramètres de qualité de vie des échelles QLQ-C30 et FACIT à J0, M1, M6 et M12 de maintenance (moyenne±écart-type). Comparaison par le test t de Student. * comparaison entre J0 (avant maintenance) et M12.

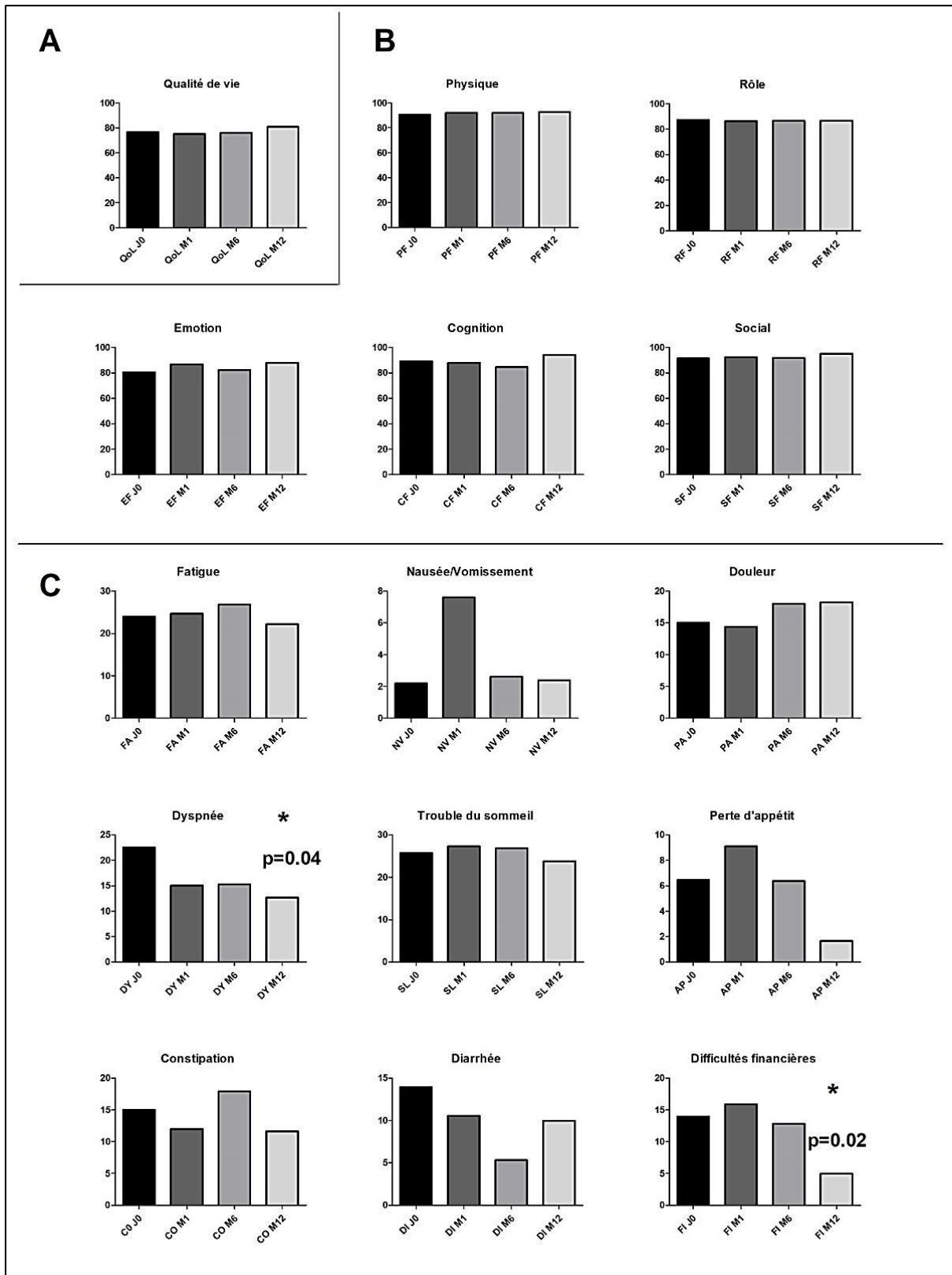


Figure 22 - Variation des 3 échelles évaluées par le questionnaire QLQ-C30 à J0, M1, M6 et M12 du traitement de maintenance. **A)** Echelle générale de qualité de vie. **B)** Echelle fonctionnelle. **C)** Echelle symptomatique. Comparaison par le test t de Student. * $p < 0.05$

Echelle FACIT : Les questionnaires étaient disponibles pour 35 patients sur 36 (97%). Parmi ces patients, les données pour l'ensemble des 4 points de recueil est disponibles pour 14 patients (40%).

Globalement, le paramètre de fatigue évaluée par l'échelle FACIT n'était pas affecté par la maintenance (**Figure 23**).

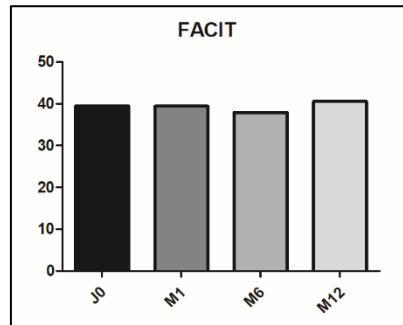


Figure 23 - Variation de l'échelle FACIT à J0, M1, M6 et M12 du traitement de maintenance.

Devenir après la perte de la RMM et de la RM⁴

Deux patients (6%) ont perdu la RMM durant la maintenance à 23.3 et 36.6 mois et étaient donc en échec de cette stratégie thérapeutique. Ces deux patients ont récupéré une réponse moléculaire majeure sous reprise du dasatinib en quotidien sans qu'il ait été détecté de mutation de résistance du domaine kinase de *BCR-ABL1*. Aux dernières nouvelles le premier était en RM^{4.5} et le second en RM⁴.

Cinq patients (14%) ont enregistré une perte de la RM⁴ à 3.3, 7.7, 8.9, 23.3 et 27.6 mois respectivement. Parmi eux, 2 ont spontanément retrouvé la RM⁴ le mois suivant en poursuivant le traitement de maintenance et 2 autres ont ensuite perdu la RMM.

Devenir des patients en maintenance

A la date de dernières nouvelles, 23 patients étaient encore en maintenance dont 6 (26%) en RM⁴ et 17 (74%) en réponse \geq RM^{4.5}.

Par ailleurs, treize patients ont pu arrêter le traitement par dasatinib (36%), en médiane 25 mois après le début de la maintenance (extrêmes 12.2 – 36.2). Parmi eux, seulement 3 ont perdus la RMM (23%) à 2, 2.3 et 3.8 mois post arrêt. Deux l'ont récupéré à la reprise du traitement, l'un pas encore (dernier point de nouvelles = perte de la RMM).

Discussion

Dans cette étude, nous avons analysé une stratégie de traitement de maintenance par le dasatinib dans 2 cohortes de patients. Notre objectif principal était de déterminer la survie sans perte de la réponse moléculaire majeure en maintenance. Les données à 1, 2 et 3 ans sont reprises dans le **Tableau 14**. Les meilleurs résultats sont obtenus pour les patients répondant aux critères EUROSKI avec une persistance de la RMM supérieure à 95% à 2 ans (**Figure 24**).

	Rétrospective	Rétrospective Euroski	Optim Dasatinib
Nombre de patients	64	24	36
Suivi médian	24 mois (0 – 87)	42.4 mois (0 – 76.4)	30.7 mois (3.8 – 49)
Persistance RMM en maintenance à 1 an	86.9% (78.3 – 96.5)	95% (91 – 100)	100%
Persistance RMM en maintenance à 2 ans	80.8% (70.7 – 92.3)	95% (91 – 100)	95.5% (87.1 – 100)
Persistance RMM en maintenance à 3 ans	76% (64.9 – 89)	95% (91 – 100)	79.5% (55 – 100)

Tableau 14 – Synthèse des survies sans perte de la RMM à 1, 2 et 3 ans dans les 2 cohortes et le sous-groupe de la cohorte rétrospective répondant aux critères EUROSKI (intervalle de confiance à 95%)

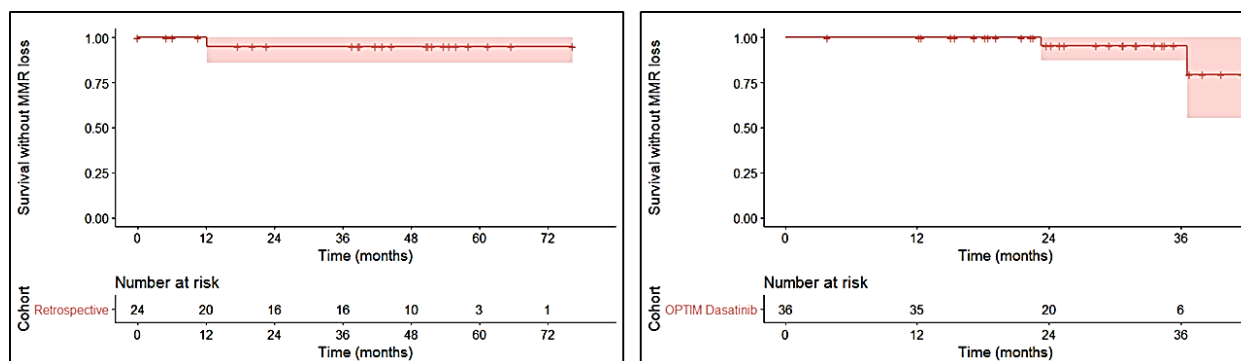


Figure 24 – Survie sans perte de la RMM en maintenance chez les patients de la cohorte rétrospective répondant aux critères EUROSKI (gauche) et chez les patients de la cohorte Optim Dasatinib (droite)

Dans la cohorte rétrospective, deux tiers des patients ayant perdu la RMM l'ont retrouvée en reprenant un traitement quotidien ou en passant à un autre ITK. Dans celle d'Optim Dasatinib ils l'ont tous retrouvée en reprenant le dasatinib en prise quotidienne.

L'analyse rétrospective des effets indésirables liés au dasatinib relevés dans les observations cliniques chez les 64 patients a montré une réduction drastique des EI sous traitement de

maintenance lors des consultations successives : en effet, sur les 123 EI rapportés, seuls 17 (14%) ont été décrits durant la phase de maintenance. D'autre part, l'analyse prospective de la qualité de vie rapportée par les patients dans Optim Dasatinib, montre une amélioration uniquement sur les paramètres symptomatiques et statistiquement significative pour 2/9 symptômes. La stratégie d'évaluation rapportée par les patients des effets indésirables sous traitement par ITKs présente un intérêt important, précédemment rapporté, car elle permet au patient d'apprécier, de façon visuelle, l'évolution des différents paramètres intégrés dans la mesure de la qualité de vie avant et après une intervention telle que la mise en place d'un traitement de maintenance¹⁰⁸. Enfin, de façon notable, aucun épanchement pleural n'est survenu en maintenance. Ainsi, durant le traitement de maintenance on observe une réduction des EI liés au dasatinib – il semble même que l'administration du traitement un jour sur deux gomme le risque d'épanchement pleural – et une tendance à l'amélioration de la qualité de vie. Il est à noter que l'évaluation de la qualité de vie pré-maintenance était déjà très satisfaisante (échelle FACIT de l'ordre de 40/52).

Plusieurs questions sont soulevées par la recherche d'une stratégie optimale de traitement avec le dasatinib¹⁰⁹. Deux stratégies ont à l'heure actuelle été proposées pour modifier secondairement le traitement par ITKs après l'induction d'une réponse moléculaire : soit **l'arrêt du traitement**, soit **une réduction de posologie**. Pour cette dernière stratégie, il est possible de réduire la dose quotidienne de traitement (essai DESTINY) ou de modifier le schéma thérapeutique (étude de maintenance avec le dasatinib). Les résultats mis à jour de l'essai anglais DESTINY ont été présentés lors du dernier congrès de *l'European Hematology Association* (EHA)^{110,111}. Chez des patients suivis pour une LMC en première phase chronique ayant reçu depuis plus de 3 ans un traitement par ITKs (imatinib, dasatinib ou nilotinib) et en RM⁴ depuis plus de 1 an ou en RMM sans RM⁴, une désescalade du traitement par ITKs (passage à ½ dose) sur 12 mois était réalisée avant un arrêt de 2 ans. L'objectif principal était de déterminer la proportion de patients pouvant désescalader le traitement pendant 12 mois, puis l'arrêter pendant 2 ans de plus sans perdre la RMM. A 36 mois, la survie sans perte de la RMM était de 72 % (IC 90%, 65 – 79) chez les patients en RM⁴ à l'inclusion. Tous les patients ayant rechuté ont retrouvé une RMM ou RM⁴ à 5 mois de réintroduction du traitement par ITKs (pleine dose dans la majorité des cas).

Le **Tableau 15** résume les résultats en termes de maintien de la RMM pour ces 3 possibilités (arrêt de traitement, avec les résultats pour l'arrêt des ITKs de 2nde génération,

réduction de posologie quotidienne et maintenance). Chez ces patients ayant des critères d'éligibilité relativement similaires, une réduction de doses (DESTINY) ou un schéma de maintenance (Optim Dasatinib) offrent des résultats encourageants en comparaison à un arrêt du dasatinib avec une persistance de la RMM à 2 ans de 76% et 95.5% respectivement *versus* 54%. Ces résultats semblent suggérer que ces deux stratégies pourraient constituer de bonnes alternatives à l'arrêt du traitement.

	STOP 2G TKI	DESTINY	Maintenance Optim Dasatinib
Nombre de patients	60	174	36
Suivi médian	47 mois	36 mois	30.7 mois
Critères éligibilité	ITK >3 ans RM ^{4,5} >2 ans	ITK >3 ans RM ⁴ ou RMM >1 an	ITK >3 ans RM ⁴ >1 an
Survie sans perte de la RMM à 2 ans	54%	76%	95.5%

Tableau 15. Comparatif des différentes stratégies après obtention d'une réponse moléculaire.

Il faut garder à l'esprit que, s'agissant d'optimisation thérapeutique, l'information du patient et le dialogue avec ce dernier sont des facteurs essentiels. Rappelons que l'équipe du GIMEMA⁷¹ avait fait ressortir comme un des principaux déterminants de l'adhérence au traitement la réception d'une information claire de la part du praticien. En définitive, il appartient au patient, informé de ces différentes possibilités, de choisir celle qui lui convient le mieux. Par exemple, dans la cohorte en vie réelle, parmi les patients encore en maintenance à la date de dernières nouvelles, plusieurs ont exprimé le souhait de continuer de prendre leur traitement un jour sur deux plutôt que de tenter un arrêt.

Comme pour l'arrêt de traitement, se pose la question des critères d'éligibilité de la mise en place d'une stratégie d'adaptation de traitement. Dans l'étude de maintenance, l'analyse des facteurs de conservation de la RMM a mis en évidence, principalement dans la cohorte rétrospective, l'influence de la profondeur de la réponse moléculaire à l'initiation de la phase de maintenance avec de meilleurs résultats de la maintenance chez les patients du sous-groupe EUROSKI+, données confirmées par les résultats de la phase de maintenance d'Optim Dasatinib. Les résultats concernant l'influence du score de Sokal sont moins évidents. Son influence n'est que faiblement observée que dans la cohorte d'Optim Dasatinib. Dans la cohorte rétrospective, cette tendance n'est pas retrouvée. Les Sokal faibles ou intermédiaires ayant une meilleure rémission sans traitement¹¹², peut-être ont-ils également un

meilleur pronostic en maintenance mais cela reste discuté. En tout état de cause, les critères EUROSKI sont probablement de bons critères pour définir les patients éligibles à une stratégie de maintenance.

Les avantages et les inconvénients de l'arrêt de traitement, de la réduction de posologie (DESTINY) et du schéma de maintenance sont résumés dans le **Tableau 16**.

Si l'arrêt de traitement semble apporter le bénéfice non négligeable d'une rémission sans traitement chez 50% des patients, il est associé à la nécessité de reprendre les ITKs chez l'autre moitié des patients et s'accompagne dans environ 20% des cas d'un syndrome de sevrage à l'arrêt des ITKs caractérisé par des douleurs musculo-articulaires¹¹³. De rares cas de transformation de LMC ont été signalés post arrêt, un seul ayant été publié¹¹⁴, sans que l'on sache si ces progressions étaient liées ou non à l'arrêt de traitement.

Dans l'essai DESTINY, étaient à la fois inclus des patients en RM⁴ et des patients en RMM stables sans avoir atteints la RM⁴. Chez ces derniers, les taux d'échecs à 3 ans étaient significatifs puisque la persistance de la RMM n'était que 36% (*versus* 76% chez ceux en RM⁴). Toutefois, l'ensemble des patients ont retrouvé une RMM sous traitement pleine dose, sans mutation de résistance aux ITKs et le nombre d'effets indésirables recensés était en diminution à 3 mois de la désescalade puis stable ensuite (passage de >1.2 symptômes par patient à ≈0.2 symptômes par patient). Par ailleurs, il n'y a pas eu de syndrome de sevrage rapporté avec cette stratégie.

Enfin, l'étude de maintenance montre d'excellents résultats en termes de persistance de la RMM (supérieure à 95% à 2 ans). Le schéma de maintenance réduit les EI et présente l'intérêt notable de gommer le risque d'épanchement pleural. Son mode d'administration, qui peut sembler difficile à suivre, a permis notamment à des patients ayant présenté un épanchement pleural de poursuivre un traitement par dasatinib sans récurrence et dans un second temps d'envisager des arrêts de traitement. Plus de 80% des patients ont rapporté une diminution des EI avec un traitement un jour sur deux, ce qui apparaît comme le meilleur gage d'observance. La proposition faite au patient pour faciliter la bonne conduite du traitement alterné était de prendre son traitement les jours pairs.

	Arrêts des ITKs	Réduction de posologie	Maintenance
AVANTAGES	Rémission sans traitement possible dans 50% cas Intérêt économique	Réduction des effets indésirables Intérêt économique	Aucun épanchement pleural Impact positif sur la qualité de vie et réduction des EI Intérêt économique
INCONVENIENTS	Syndrome de sevrage Nécessité de reprendre un traitement (50% patients)	Nombreuses perte de la RMM chez les patients n'ayant pas atteints la RM ⁴ (2/3)	Difficulté pour certains de suivre le schéma 1 jour sur 2
SECURITE	Retour en RMM à la reprise des ITKs Pas de mutation de résistance	Retour RMM à la reprise pleine dose Pas de mutation de résistance	Retour en RMM à la reprise 1 fois /j Pas de mutation de résistance

Tableau 16 - Avantages et inconvénients des différentes stratégies d'optimisation de traitement

Les résultats de l'essai DESTINY et ceux de notre étude de maintenance plaident aussi pour éviter un « sur-traitement » par ITKs aux patients en réponse moléculaire stable. Cette notion est très importante au regard des effets indésirables à moyen et long termes des ITKs et du coût de ces molécules. Un schéma de maintenance pourrait aussi comporter un intérêt économique. Un essai rapporte, sans donner la profondeur des réponses observées, des réductions de doses basées sur un impératif économique plus que sur la réduction des EI¹¹⁵. De plus, avec une survie à long terme proche de celle de la population générale, la prévalence de la LMC va continuer d'augmenter et le coût pour la santé sera un facteur à prendre en considération¹¹⁶. Cela est d'autant plus vrai que les 4 génériques de l'imatinib n'ont pas apporté, aux Etats-Unis, de baisse de cout aussi significative que celle attendue^{117,118}.

Enfin, on pourrait proposer comme piste de réflexion ultérieure la comparaison d'une stratégie de maintenance puis arrêt de traitement *versus* arrêt de traitement d'emblée chez des patients en RM⁴ et ayant reçu plus de 3 années d'ITKs puis comparer la durée de rémission sans traitement.

Conclusion

Le traitement de maintenance par le dasatinib avec une prise toutes les 48 heures apparaît faisable au vu des résultats de nos deux cohortes.

La stratégie de maintenance semble d'autant plus réalisable chez des patients ayant au moins atteint la RM⁴. Dans la cohorte rétrospective nous avons observé que les meilleurs résultats étaient obtenus pour les patients répondant aux critères définis par l'étude EUROSKI, à savoir une durée de traitement par ITKs supérieure à 3 ans et une durée de RM⁴ supérieure à 1 an. Chez ces patients, les taux de survie sans perte de la RMM sont excellents, supérieurs à 95%.

Le traitement de maintenance gomme le risque d'épanchement pleural sous dasatinib. Les patients rapportent, avec cette stratégie, une amélioration de leur qualité de vie et une réduction des effets indésirables liés au dasatinib.

La majorité des patients de la cohorte rétrospective et la totalité de ceux de la cohorte prospective ont retrouvé une RMM après reprise du dasatinib en administration quotidienne sans apparition de mutation de résistance, en cas d'échec de la maintenance.

Il apparaît ainsi que ce schéma alterné d'administration du dasatinib pourrait constituer une alternative à l'arrêt de traitement chez les patients en réponse moléculaire profonde prolongée. Cette stratégie va dans le sens d'éviter une surexposition aux ITKs (ici le dasatinib).

Nos résultats permettent d'envisager le traitement de la LMC en deux voire trois phases : une première phase d'induction de la réponse moléculaire optimale puis profonde, une seconde phase de maintenance de la RMM et enfin pour les patients volontaires et éligibles, une phase d'arrêt de traitement.

Bibliographie

1. Campo, E. *et al.* *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* (International Agency for Research on Cancer, 2017).
2. Arber, D. A. *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* **127**, 2391–2405 (2016).
3. Hoffmann, V. S. *et al.* The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia* **29**, 1336–1343 (2015).
4. Höglund, M., Sandin, F. & Simonsson, B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann. Hematol.* **94 Suppl 2**, S241–247 (2015).
5. Goldman, J. M. & Melo, J. V. Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* **344**, 1084–1086 (2001).
6. Delord, M., Foulon, S., Cayuela, J.-M., Rousselot, P. & Bonastre, J. The rising prevalence of chronic myeloid leukemia in France. *Leuk. Res.* **69**, 94–99 (2018).
7. Corm, S. *et al.* Changes in the dynamics of the excess mortality rate in chronic phase-chronic myeloid leukemia over 1990–2007: a population study. *Blood* **118**, 4331–4337 (2011).
8. Bower, H. *et al.* Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J. Clin. Oncol.* **34**, 2851–2857 (2016).
9. Velpeau, A. Sur la resorption du pus et sur l'alteration du sang dans les maladies cliniques de persécution néonémant. Premier observation. *Rev Med* **2**, 216 (1827).
10. Bennett, J. H. Case of hypertrophy of the spleen and liver, in which death took place from suppuration of the blood. *Edinburgh Med Surg J* **64**, 413–423 (1845).
11. Virchow, R. Weisses blut. *Frorieps Notizen* **36**, 151–156 (1845).
12. Nowell, P. C. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* **132**, 1497–1501 (1960).
13. Fialkow, P. J., Gartler, S. M. & Yoshida, A. Clonal origin of chronic myelocytic leukemia in man. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **58**, 1468–1471 (1967).
14. Rowley, J. D. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* **243**, 290–293 (1973).
15. de Klein, A. *et al.* A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature* **300**, 765–767 (1982).
16. Heisterkamp, N. *et al.* Localization of the c-abl oncogene adjacent to a translocation break point in chronic myelocytic leukaemia. *Nature* **306**, 239–242 (1983).
17. Bartram, C. R. *et al.* Translocation of c-abl oncogene correlates with the presence of a Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature* **306**, 277–280 (1983).
18. Groffen, J. *et al.* Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell* **36**, 93–99 (1984).
19. Heisterkamp, N., Stam, K., Groffen, J., de Klein, A. & Grosveld, G. Structural organization of the bcr gene and its role in the Ph' translocation. *Nature* **315**, 758–761 (1985).
20. Shtivelman, E., Lifshitz, B., Gale, R. P. & Canaani, E. Fused transcript of abl and bcr genes in chronic myelogenous leukaemia. *Nature* **315**, 550–554 (1985).
21. Daley, G. Q., Van Etten, R. A. & Baltimore, D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science* **247**, 824–830 (1990).
22. Mughal, T. I. *et al.* Chronic myeloid leukemia: reminiscences and dreams. *Haematologica* **101**, 541–558 (2016).
23. Rea, D. & Cayuela, J.-M. Leucémie myéloïde chronique. <http://www.em-premium.com/frodon.univ-paris5.fr/data/traites/sa/13-62425/> (2014).
24. Druker, B. J. *et al.* Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat. Med.* **2**, 561–566 (1996).
25. Faderl, S. *et al.* The biology of chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* **341**, 164–172 (1999).
26. Perrotti, D., Jamieson, C., Goldman, J. & Skorski, T. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation. *J. Clin. Invest.* **120**, 2254–2264 (2010).
27. Calabretta, B. & Perrotti, D. The biology of CML blast crisis. *Blood* **103**, 4010–4022 (2004).
28. Jamieson, C. H. M. *et al.* Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. *N. Engl. J. Med.* **351**, 657–667 (2004).
29. Baccarani, M. *et al.* European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* **122**, 872 (2013).
30. Sokal, J. E. *et al.* Prognostic discrimination in 'good-risk' chronic granulocytic leukemia. *Blood* **63**, 789–799 (1984).

31. Pallera, A. *et al.* NCCN Guidelines Insights: Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw* **14**, 1505–1512 (2016).
32. Hasford, J. *et al.* Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* **118**, 686–692 (2011).
33. Pfirrmann, M. *et al.* Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* **30**, 48–56 (2016).
34. Rea, D. *et al.* First-line imatinib mesylate in patients with newly diagnosed accelerated phase-chronic myeloid leukemia. *Leukemia* **26**, 2254–2259 (2012).
35. Fabarius, A. *et al.* Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood* **118**, 6760–6768 (2011).
36. Luatti, S. *et al.* Additional chromosomal abnormalities in Philadelphia-positive clone: adverse prognostic influence on frontline imatinib therapy: a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood* **120**, 761–767 (2012).
37. Interferon alfa versus chemotherapy for chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of seven randomized trials: Chronic Myeloid Leukemia Trialists' Collaborative Group. *J. Natl. Cancer Inst.* **89**, 1616–1620 (1997).
38. Guilhot, F. *et al.* Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *N. Engl. J. Med.* **337**, 223–229 (1997).
39. Talpaz, M., Mercer, J. & Hehlmann, R. The interferon-alpha revival in CML. *Ann. Hematol.* **94 Suppl 2**, S195-207 (2015).
40. Silver, R. T. *et al.* An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood* **94**, 1517–1536 (1999).
41. Pavlu, J., Szydlo, R. M., Goldman, J. M. & Apperley, J. F. Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia: what have we learned? *Blood* **117**, 755–763 (2011).
42. Goldman, J. M. *et al.* Relapse and late mortality in 5-year survivors of myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *J. Clin. Oncol.* **28**, 1888–1895 (2010).
43. Claiborn, K. Brian Druker and Charles Sawyers receive the 2011 ASCI/Stanley J. Korsmeyer Award. *J Clin Invest* **121**, 1227–1228 (2011).
44. Kantarjian, H. & Cortes, J. E. Complete cytogenetic response, not deep molecular response, is associated with survival in chronic myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* **32**, 3077 (2014).
45. Hochhaus, A. *et al.* Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* **376**, 917–927 (2017).
46. Sasaki, K. *et al.* Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials. *Lancet Haematol* **2**, e186-193 (2015).
47. Gambacorti-Passerini, C. *et al.* Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *J. Natl. Cancer Inst.* **103**, 553–561 (2011).
48. Jabbour, E. & Kantarjian, H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *American Journal of Hematology* **93**, 442–459 (2018).
49. Deininger, M. *et al.* International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. *Blood* **114**, 1126–1126 (2009).
50. O'Brien, S. G. *et al.* Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* **348**, 994–1004 (2003).
51. Kantarjian, H. *et al.* Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* **362**, 2260–2270 (2010).
52. Cortes, J. E. *et al.* Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *Journal of Clinical Oncology* **34**, 2333 (2016).
53. Saglio, G. *et al.* Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* **362**, 2251–2259 (2010).
54. Cortes, J. E. *et al.* Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol* **36**, 231–237 (2018).
55. Hochhaus, A. *et al.* Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* **109**, 2303–2309 (2007).
56. Shah, N. P. *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. *JCO* **26**, 3204–3212 (2008).

57. Shah, N. P. *et al.* Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *Am. J. Hematol.* **91**, 869–874 (2016).
58. Kantarjian, H. M. *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* **117**, 1141–1145 (2011).
59. Cortes, J. E. *et al.* Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood* **118**, 4567–4576 (2011).
60. Cortes, J. E. *et al.* Bosutinib Versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: Results From the BELA Trial. *Journal of Clinical Oncology* **30**, 3486 (2012).
61. Cortes, J. E. *et al.* A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N. Engl. J. Med.* **369**, 1783–1796 (2013).
62. Mahon, F.-X. & Etienne, G. Deep Molecular Response in Chronic Myeloid Leukemia: The New Goal of Therapy? *Clin Cancer Res* **20**, 310–322 (2014).
63. Rea, D. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Ann. Hematol.* **94 Suppl 2**, S149-158 (2015).
64. Montani, D. *et al.* Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Treated by Dasatinib Clinical Perspective. *Circulation* **125**, 2128–2137 (2012).
65. Quintás-Cardama, A. *et al.* Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J. Clin. Oncol.* **25**, 3908–3914 (2007).
66. Radich, J. P. *et al.* A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood* **120**, 3898–3905 (2012).
67. Giles, F. J. *et al.* Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: a retrospective cohort analysis. *Leukemia* **27**, 1310–1315 (2013).
68. Noens, L. *et al.* Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* **113**, 5401–5411 (2009).
69. Marin, D. *et al.* Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J. Clin. Oncol.* **28**, 2381–2388 (2010).
70. Ibrahim, A. R. *et al.* Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood* **117**, 3733–3736 (2011).
71. Efficace, F. *et al.* Investigating factors associated with adherence behaviour in patients with chronic myeloid leukemia: an observational patient-centered outcome study. *Br. J. Cancer* **107**, 904–909 (2012).
72. Mahon, F.-X. *et al.* Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol.* **11**, 1029–1035 (2010).
73. Etienne, G. *et al.* Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *J. Clin. Oncol.* **35**, 298–305 (2017).
74. Rousselot, P. *et al.* Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *J. Clin. Oncol.* **32**, 424–430 (2014).
75. Ross, D. M. *et al.* Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood* **122**, 515–522 (2013).
76. Hochhaus, A. *et al.* Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. *Leukemia* **31**, 1525–1531 (2017).
77. Ross, D. M. *et al.* Durable treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following frontline nilotinib: 96-week update of the ENESTfreedom study. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **144**, 945–954 (2018).
78. Rea, D. *et al.* Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood* **129**, 846–854 (2017).
79. Saussele, S. *et al.* Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol.* (2018). doi:10.1016/S1470-2045(18)30192-X
80. Hochhaus, A. *et al.* Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **28**, iv41–iv51 (2017).
81. Rea, D. *et al.* Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: Recommendations for clinical practice from the French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *Cancer* (2018). doi:10.1002/cncr.31411
82. Copland, M. *et al.* Dasatinib (BMS-354825) targets an earlier progenitor population than imatinib in primary CML but does not eliminate the quiescent fraction. *Blood* **107**, 4532–4539 (2006).


83. Hamilton, A. *et al.* Chronic myeloid leukemia stem cells are not dependent on Bcr-Abl kinase activity for their survival. *Blood* **119**, 1501–1510 (2012).
84. Chomel, J.-C. *et al.* Leukemic stem cell persistence in chronic myeloid leukemia patients with sustained undetectable molecular residual disease. *Blood* **118**, 3657–3660 (2011).
85. Holyoake, T. L. & Vetrie, D. The chronic myeloid leukemia stem cell: stemming the tide of persistence. *Blood* **129**, 1595–1606 (2017).
86. Cayssials, E. & Guilhot, F. Chronic Myeloid Leukemia: Immunobiology and Novel Immunotherapeutic Approaches. *BioDrugs* **31**, 143–149 (2017).
87. Shah, N. P. *et al.* Transient potent BCR-ABL inhibition is sufficient to commit chronic myeloid leukemia cells irreversibly to apoptosis. *Cancer Cell* **14**, 485–493 (2008).
88. Lombardo, L. J. *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.* **47**, 6658–6661 (2004).
89. O'Hare, T. *et al.* In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res.* **65**, 4500–4505 (2005).
90. Tokarski, J. S. *et al.* The structure of Dasatinib (BMS-354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant ABL mutants. *Cancer Res.* **66**, 5790–5797 (2006).
91. Ishida, Y. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dasatinib in the chronic phase of newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *Eur J Clin Pharmacol* **72**, 185–193 (2016).
92. Hochhaus, A. *et al.* Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* **22**, 1200–1206 (2008).
93. Apperley, J. F. *et al.* Dasatinib in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in Accelerated Phase After Imatinib Failure: The START A Trial. *JCO* **27**, 3472–3479 (2009).
94. Cortes, J. *et al.* Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood* **109**, 3207–3213 (2007).
95. Jabbour, E. *et al.* Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* **123**, 494–500 (2014).
96. Kantarjian, H. *et al.* Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood* **109**, 5143–5150 (2007).
97. Shah, N. P. *et al.* Potent, transient inhibition of 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* **95**, 232–240 (2010).
98. Rousselot, P. *et al.* Dasatinib daily dose optimization based on residual drug levels resulted in reduced risk of pleural effusions and high molecular response rates: final results of the randomized Optim dasatinib trial. in **99**, 237–238 (FERRATA STORTI FOUNDATION VIA GIUSEPPE BELLI 4, 27100 PAVIA, ITALY, 2014).
99. Rosée, P. L. *et al.* Improved tolerability by a modified intermittent treatment schedule of dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia resistant or intolerant to imatinib. *Ann Hematol* **92**, 1345–1350 (2013).
100. Santos, F. P. S. *et al.* Clinical Impact of Dose Reductions and Interruptions of Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Chronic Myeloid Leukaemia. *Br J Haematol* **150**, 303–312 (2010).
101. Imamura, M. Efficacy of intermittently administered dasatinib with a reduced dose in an elderly patient with chronic myeloid leukemia. *Geriatrics & gerontology international* **16**, 768–770 (2016).
102. Hughes, T. *et al.* Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood* **108**, 28–37 (2006).
103. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50. (Accessed: 28th July 2018)
104. Aaronson, N. K. *et al.* The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J. Natl. Cancer Inst.* **85**, 365–376 (1993).
105. Fayers, P. *et al.* *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition)*. (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 2001).
106. Cella, D. F. *et al.* The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J. Clin. Oncol.* **11**, 570–579 (1993).

107. Webster, K., Cella, D. & Yost, K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes* **1**, 79 (2003).
108. Loth, F. L. *et al.* Cancer patients' understanding of longitudinal EORTC QLQ-C30 scores presented as bar charts. *Patient Education and Counseling* **99**, 2012–2017 (2016).
109. Talpaz, M., Saglio, G., Atallah, E. & Rousselot, P. Dasatinib dose management for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Cancer* n/a-n/a doi:10.1002/cncr.31232
110. Clark, R. E. *et al.* De-escalation of tyrosine kinase inhibitor dose in patients with chronic myeloid leukaemia with stable major molecular response (DESTINY): an interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol* **4**, e310–e316 (2017).
111. Inc, M. G. FINAL RESULTS OF THE DESTINY STUDY OF DE-ESCALATION AND STOPPING... by Richard Clark. Available at: <https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/214524/richard.clark.final.results.of.the.destiny.study.of.de-escalation.and.stopping.html>. (Accessed: 23rd July 2018)
112. Hughes, T. P. & Ross, D. M. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood* **128**, 17–23 (2016).
113. Richter, J. *et al.* Musculoskeletal pain in patients with chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib: a tyrosine kinase inhibitor withdrawal syndrome? *J. Clin. Oncol.* **32**, 2821–2823 (2014).
114. Rousselot, P. *et al.* Attempt to early discontinue dasatinib first line in chronic phase CML patients in early molecular response and included in the prospective OPTIM-dasatinib trial. in **100**, 230–230 (FERRATA STORTI FOUNDATION VIA GIUSEPPE BELLI 4, 27100 PAVIA, ITALY, 2015).
115. Aksu, S. *et al.* The Clinical Impact of Low Doses of Dasatinib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *International Journal of Hematology & Oncology/UHOD: Uluslararası Hematoloji Onkoloji Dergisi* **22**, (2012).
116. Lauseker, M., Gerlach, R., Tauscher, M. & Hasford, J. Improved survival boosts the prevalence of chronic myeloid leukemia: predictions from a population-based study. *J Cancer Res Clin Oncol* **142**, 1441–1447 (2016).
117. Sacha, T. *et al.* A multicenter prospective study on efficacy and safety of imatinib generics: A report from Polish Adult Leukemia Group imatinib generics registry. *Am. J. Hematol.* **92**, E125–E128 (2017).
118. Danthala, M. *et al.* Generic Imatinib in Chronic Myeloid Leukemia: Survival of the Cheapest. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* **17**, 457–462 (2017).

Annexes

Annexe 1 - Echelle QLQ-C30 (EORTC) version 3.0

FRENCH E



EORTC QLQ-C30 (version 3)

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Merci de préciser:

Vos initiales:

Date de naissance (jour/mois/année):

La date d'aujourd'hui (jour/mois/année): 31

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provisions chargé ou une valise?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une <u>longue</u> promenade?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un <u>petit</u> tour dehors?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes?	1	2	3	4
Au cours de la semaine passée:				
	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
6. Avez-vous été gênée pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours?	1	2	3	4
7. Avez-vous été gênée dans vos activités de loisirs?	1	2	3	4
8. Avez-vous eu le souffle court?	1	2	3	4
9. Avez-vous ressenti de la douleur?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous sentie faible?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit?	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des nausées (mal au coeur)?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomî?	1	2	3	4

Passez à la page suivante S.V.P.

Au cours de la semaine passée:

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
16. Avez-vous été constipée?	1	2	3	4
17. Avez-vous eu de la diarrhée?	1	2	3	4
18. Etiez-vous fatiguée?	1	2	3	4
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes?	1	2	3	4
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses par exemple pour lire le journal ou regarder la télévision?	1	2	3	4
21. Vous êtes-vous sentie tendue?	1	2	3	4
22. Vous êtes-vous fait du souci?	1	2	3	4
23. Vous êtes-vous sentie irritable?	1	2	3	4
24. Vous êtes-vous sentie déprimée?	1	2	3	4
25. Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses?	1	2	3	4
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans votre vie <u>familiale</u> ?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans vos activités <u>sociales</u> (par exemple, sortir avec des amis, aller au cinéma...)?	1	2	3	4
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes <u>financiers</u> ?	1	2	3	4

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation29. Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée?

1 2 3 4 5 6 7

Très mauvais

Excellent

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée?

1 2 3 4 5 6 7

Très mauvaise

Excellente

Annexe 2 - Echelle de fatigue – FACIT

NOM : [] [] []

PRENOM : [] []

DATE : ___ / ___ / ___

FACIT- échelle de fatigue

Vous trouverez ci-dessous une liste de situations considérées comme importantes pour des personnes ayant la même maladie que vous. Veuillez entourer, pour chaque ligne, le chiffre qui correspond le mieux à votre ressenti au cours de ces 7 derniers jours.

		<u>Pas du tout d'accord</u>	<u>Pas vraiment d'accord</u>	<u>Moyennement d'accord</u>	<u>Plutôt d'accord</u>	<u>Tout à fait d'accord</u>
1	Je me sens épuisé(e).	0	1	2	3	4
2	Je me sens faible de manière générale.	0	1	2	3	4
3	Je me sens apathique, sans motivation.	0	1	2	3	4
4	Je me sens fatigué(e), j'ai besoin de repos.	0	1	2	3	4
5	J'ai du mal à démarrer des tâches parce je suis fatigué(e).	0	1	2	3	4
6	J'ai du mal à terminer ce que je commence parce je suis fatigué(e).	0	1	2	3	4
7	J'ai de l'énergie.	0	1	2	3	4
8	Je suis capable d'effectuer mes activités habituelles.	0	1	2	3	4
9	J'ai besoin de dormir durant la journée.	0	1	2	3	4
10	Je suis trop fatigué(e) pour manger.	0	1	2	3	4
11	J'ai besoin d'aide pour mes activités habituelles.	0	1	2	3	4
12	Je suis frustré(e) de ne pas pouvoir faire ce que je veux parce que je suis trop fatigué(e).	0	1	2	3	4
13	Je dois limiter mes activités sociales parce que je suis trop fatigué(e).	0	1	2	3	4

PROTOCOLE OPTIM DASATINIB

Traitement de maintenance par des doses alternées de dasatinib dans la leucémie myéloïde chronique

Résumé : Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITKs) induisent des réponses durables chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC). Malgré cela, 60% des patients éligibles à un arrêt de traitement perdent la réponse moléculaire majeure (RMM) au décours. Nous avons évalué comme alternative un schéma de maintenance par le dasatinib avec une prise toutes les 48 h.

L'objectif principal de notre étude était de déterminer la survie sans perte de la RMM ($BCR-ABL1^{IS}>0.1\%$) en maintenance dans une cohorte rétrospective **R** puis par un essai prospectif **P**.

Une cohorte de 100 patients a été étudiée dont 64 dans la cohorte **R** et 36 dans la cohorte **P** (critères d'inclusion identiques à ceux de l'étude d'arrêt EUROSKI soit au moins 3 ans de traitement et 1 an de RM⁴). La durée médiane d'administration du dasatinib était de 44.8 (5.6 – 116) et 47.8 (32.7 – 88.4) mois et la dose médiane quotidienne de 50 et 100 mg dans les cohortes **R** et **P** respectivement. Avec un suivi médian de 24 et 30.7 mois dans les cohortes **R** et **P**, la survie sans perte de la RMM à 2 ans était de 80.8% (IC 95%, 70.7 – 92.3) et 95.5% (IC 95%, 87.1 – 100) respectivement. Chez les patients de la cohorte **R** répondant aux critères EUROSKI (N=24) elle augmentait à 95% (IC 95%, 91 – 100). Les patients ayant perdu la RMM (N=14) l'ont retrouvée dans 71% des cas, sans mutation de résistance. Aucun épanchement pleural n'a été signalé en maintenance. Une réduction des effets secondaires ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie ont été observées.

La maintenance apparaît comme une alternative à l'arrêt du dasatinib chez les patients en 1^{ère} ou seconde ligne ayant au moins 1 an de RM⁴ et 3 ans de recul sur leur traitement.

Mots clés : leucémie myéloïde chronique, inhibiteurs de tyrosine kinase, réponse moléculaire, maintenance.

Maintenance therapy with dasatinib administrated every other day in chronic myeloid leukemia

Abstract: Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) induce deep lasting molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia (CML). However, 60% of patients eligible to TKIs discontinuation will experience loss of major molecular response (MMR). We evaluated maintenance therapy with dasatinib administrated every other day as an alternative to discontinuation.

The main goal of the study was to assess survival without MMR loss ($BCR-ABL1^{IS}>0.1\%$) in maintenance in a retrospective cohort **R** and then in a prospective trial **P**.

A cohort of 100 patients was studied, including 64 in the **R** cohort and 36 in the **P** cohort (inclusion criteria were similar to those of the EUROSKI discontinuation trial that is to say at least 3 years of treatment with TKIs and 1 year of MR⁴). Median duration of dasatinib was 44.8 (5.6 – 116) and 47.8 (32.7 – 88.4) months with a median daily dose before maintenance of 50 and 100 mg in **R** and **P** respectively. With a median follow-up of 24 and 30.7 months in both **R** and **P**, the 2-year survival without MMR loss was 80.8% (95% CI, 70.7 – 92.3) and 95.5% (95% CI, 87.1 – 100) respectively. Among the **R** patients fulfilling the EUROSKI criteria (N=24), this 2-year survival was up to 95% (95% CI, 91 – 100). Patients who lost MMR (N=14) recovered it in 71% cases without detection of resistance mutation. No pleural effusion was recorded in maintenance and patients reported improved quality of life with lower side effects.

Maintenance is a feasible alternative to dasatinib discontinuation for patients in 1st or 2nd line treatment with duration of TKIs ≥ 3 years and duration of MR⁴ ≥ 1 year.

Keywords: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitor, molecular response, maintenance

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06