



HAL
open science

Leucémie myéloïde chronique : modalités d'arrêt du traitement par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK)

Marina Moura

► **To cite this version:**

Marina Moura. Leucémie myéloïde chronique : modalités d'arrêt du traitement par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK). Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02873853

HAL Id: dumas-02873853

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02873853>

Submitted on 18 Jun 2020

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.

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 3 septembre 2019

Par Marina Moura

**Leucémie myéloïde chronique : Modalités d'arrêt du traitement par
Inhibiteur de Tyrosine Kinase (ITK)**

JURY

Président :

Professeur Sophie LIABEUF-ESTEBANEZ

Membres :

Docteur Nicolas GUILLAUME

Docteur Judith DESOUTTER

Docteur Marie-Laure WATTIAUX

Remerciements

A Mme Sophie LIABEUF-ESTEBANEZ Professeur des universités - Praticien Hospitalier
Service de pharmacologie clinique - CHU Amiens,
Merci de présider ce jury de thèse et merci pour l'enseignement que vous m'avez donné
durant ces années d'études de pharmacie

A Mr Nicolas GUILLAUME Maitre de conférences des universités - Praticien Hospitalier
Responsable du laboratoire d'histocompatibilité - CHU Amiens
Merci pour avoir accepté de diriger cette thèse et pour le temps que vous m'avez accordé et
merci pour l'enseignement que vous m'avez donné durant ces années d'études de pharmacie

A Mme Judith DESOUTTER Praticien Hospitalier - Laboratoire d'histocompatibilité et
Thérapie cellulaire - CHU Amiens
Merci pour avoir manifesté de l'intérêt pour mon travail et répondu positivement à ma
demande de participer comme membre du jury

A Mr et Mme WATTIAUX, Docteurs en pharmacie titulaires,
Merci de m'avoir accueilli dans votre officine et m'avoir fait partager la passion du métier,
merci pour votre confiance au quotidien et merci Marie Laure d'avoir accepté de faire partie
des membres de ce jury

A Cyrille,
Merci d'avoir été présent toutes ces années et de m'avoir supportée tout au long de ces études
« interminables », le meilleur reste à venir...

A mes parents et mes sœurs,
Merci pour votre soutien, vos encouragements et pour avoir cru en moi

A Corentin,
Merci d'avoir été mon binôme durant ces études nos fous rires resteront inoubliables

Leucémie myéloïde chronique

I. Introduction	7
II. Physiopathologie	8
1) Les gènes impliqués dans la translocation	8
2) Le gène <i>BCR-ABL</i> et sa protéine de fusion	11
3) Le processus leucémogène	13
III. Diagnostic	15
1) Hémogramme	15
2) Myélogramme	16
3) Caryotype	16
4) Hybridation in situ	17
5) Biologie moléculaire	18
6) Autres examens	19
IV. Evolution de la maladie	19
1) Phase chronique	19
2) Phase d'accélération	19
3) Phase blastique	20
V. Evaluation du pronostic	21
1) Score de Sokal	21
2) Autres scores	22

Prise en charge thérapeutique

I. Historique	24
II. Inhibiteurs de la tyrosine kinase	25
1) Mécanisme d'action/modèle	25
2) Evaluation de la réponse au traitement	26
3) ITK sur le marché	29
a. Imatinib	29
b. Dasatinib	32
c. Nilotinib	34
d. Bosutinib	37
e. Ponatinib	39
III. Réponse optimale et échec thérapeutique	41

1) Recommandations de la NCCN	42
2) Suivi du patient.....	43
IV. Facteurs de non réponse au traitement.....	45
1) Intolérance	45
2) Résistance.....	46
3) Mauvaise observance	49
4) Interactions médicamenteuses	50

Arrêt des inhibiteurs de tyrosine kinase en situation de réponse moléculaire complète

I. Introduction.....	51
II. Arrêt de l'Imatinib.....	52
1) Etude STIM	52
2) Etude TWISTER	55
3) Etude KID.....	56
4) Etude EURO-SKI	58
III. Arrêt des ITK de seconde génération.....	61
1) Etude STOP2G-Tki.....	61
2) Arrêt du Nilotinib.....	64
a. Etude ENESStop et ENEST freedom	64
b. Etude STAT2.....	66
3) Arrêt du Dasatinib.....	70
a. Etude DADI	70
IV. Autre approche	74
1) Etude DESTINY	74
V. Deuxième tentative d'arrêt de traitement.....	75
1) Etude TRAD.....	75
2) Etude RESTIM	76
VI. Le rôle du système immunitaire dans le maintien de la rémission moléculaire	78

Conclusion

Abréviations

ABL = ABelson Leukemia virus
ADN = Acide DesoxyriboNucléique
ADP = Adénosine DiPhosphate
ALAT = ALanine AminoTransférase
ARN = Acide RiboNucléique
ASAT = Aspartate AminoTransférase
ATP = Adénosine TriPhosphate
BCR = Breakpoint Cluster Region
BCRP = Breast Cancer Resistance Protein
Chr = Chromosome
CSL = Cellules souches leucémiques
CYP = Cytochrome P
ELN = European Leukemia Net
EUTOS = European Treatment and Outcome Study
Exp = exponentiel
FISH = Fluorescence In Situ Hybridization
GAP = GTPase activating Protein
GDP = Guanosine DiPhosphate
GTP = Guanosine TriPhosphate
HLA = Human Leukocyte Antigen
hOCT1 = human organic cation transporter 1
IFN = Interféron
IPP = Inhibiteur de protéine à proton
IS = échelle internationale
ITK = Inhibiteur de Tyrosine Kinase
LMC = Leucémie Myéloïde Chronique
MDR1 = Multi Drug Resistance
NCCN = National Comprehensive Cancer Network
NFS = Numération de Formule Sanguine
NK = Natural Killers
OMS = Organisation Mondiale de la santé
PCR = Polymérase Chain Reaction
PEG = PolyEthylène Glycol
Ph = Philadelphie
PI3 Kinase = Phosphatidylinositol 3 Kinase
RCyC = Réponse Cytogénétique complète
RCH = Réponse Hématologique Complète
RCyM = Réponse Cytogénétique Majeure
RM4 ou 4.5 = Réponse Moléculaire 4 ou 4.5
RMC = Réponse Moléculaire Complète
RMM = Réponse Moléculaire Majeure
RT-QPCR = Reverse transcription Quantitative Polymerase Chain Reaction
RT-PCR = Reverse Transcription PCR
SH = Src Homologie
TFR = Treatment Free Remission
TFS = Treatment Free Survival

Leucémie myéloïde chronique

I. Introduction

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne et plus précisément un syndrome myéloprolifératif chronique. Cela se traduit par la prolifération clonale anormale de cellules de la lignée granuleuse issues d'un précurseur pluripotent. On constate une augmentation de la population des polynucléaires neutrophiles accompagné d'un maintien de la différenciation. La maladie est associée à un réarrangement chromosomique récurrent appelé chromosome Philadelphie. Cette anomalie génétique correspond à une translocation réciproque équilibrée entre les chromosomes 9 et 22. Elle aboutit à un oncogène de fusion *BCR-ABL* qui code pour la tyrosine kinase constitutive BCR-ABL 1 responsable de la transformation leucémique.

La LMC représente 15% des leucémies de l'adulte et environ 1000 nouveaux cas en France par an (incidence = 1-2 nouveaux cas / 100 000 H/an). Elle touche préférentiellement les hommes de plus de 60ans et est d'étiologie inconnue même si dans 5% des cas elle est secondaire à une exposition chronique au benzène ou aux radiations ionisantes.

La LMC évolue en trois phases : phase chronique, phase d'accélération et progresse vers la forme aiguë ou phase blastique fatale. En l'absence de traitement, la LMC évolue en 3 à 5 ans vers une leucémie aiguë rapidement mortelle.

Les Inhibiteurs de l'activité Tyrosine kinase de BCR-ABL (ITK) ont considérablement amélioré la prise en charge des patients, mais la guérison concerne une minorité d'entre eux, notamment en raison de la persistance au sein de la moelle osseuse de cellules souches leucémiques (CSL), dont les mécanismes de survie et de résistance restent mal connus.

Néanmoins des études ont montrées que les patients traités par ITK peuvent sous certaines conditions arrêter ce traitement et ne plus développer la maladie.

Cette thèse vise à répertorier les améliorations dans la réponse au traitement des patients avec LMC depuis l'introduction de l'Imatinib et ensuite des ITK des deuxièmes et troisièmes générations, l'impact de ces améliorations dans les objectifs de traitement, la définition d'un

échec de traitement de première ligne, les défis des traitements en cours et l'émergence de rémissions sans traitement.

II. Physiopathologie

La LMC est associée à la présence d'une anomalie chromosomique acquise caractéristique, retrouvée dans plus de 95 % des cas : il s'agit du chromosome Philadelphie (Ph), découvert en 1960 par Nowell et Hungerford¹. Le chromosome Ph résulte de la translocation réciproque et équilibrée entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 (**Figure 1**)

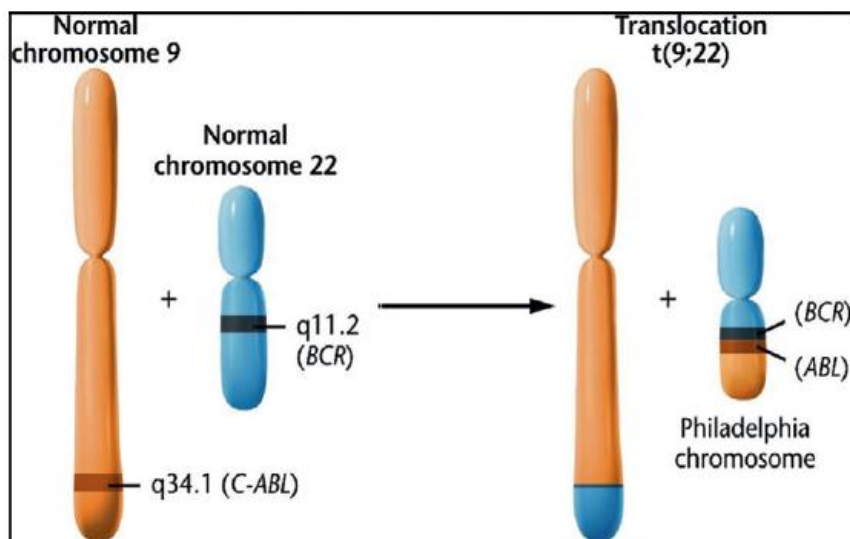


Figure 1 : Réarrangement chromosomique Ph

1) Les gènes impliqués dans la translocation

a. Le gène ABL et sa protéine

Le gène *ABL1* est un oncogène, homologue humain du gène *v-ABL* identifié chez le virus leucémogène murin d'Abelson². Il s'étend sur 230 kb, est composé de 11 exons (**Figure 2**) et comprend un site alternatif d'initiation de la transcription entre les exons 1a et 1b³. Le gène *ABL1* peut ainsi être transcrit en deux ARN messagers différents et la protéine ABL est donc présente sous deux isoformes qui ne diffèrent que par leur extrémité N-terminale. La forme 1b peut être myristoylée (c'est-à-dire modifiée par un acide gras saturé) sur un résidu glycine ce qui permet sa fixation à la membrane plasmique. L'absence de cet acide gras dans la forme 1a (majoritaire) entraîne une localisation nucléaire prédominante de la protéine.

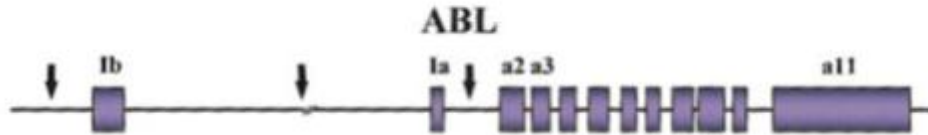


Figure 2 : Schéma du Gène *ABL* et ses exons

La protéine ABL possède trois domaines d'homologie SH1, SH2 et SH3 (Src homology) semblables à ceux de la protéine Src. Le domaine SH3 est un régulateur négatif du domaine SH2 qui est quant à lui un régulateur positif du domaine SH1 support de l'activité tyrosine kinase de la protéine. Dans la partie C-terminale il existe une séquence de localisation nucléaire NLS (Nuclear Localisation Signal) ainsi que des domaines de fixation à l'ADN et à l'actine⁴ (**Figure 3**). La protéine ABL possède donc une dualité structurale et fonctionnelle avec des domaines de régulation qui lui permettent de jouer un rôle à la fois dans le cytoplasme et dans le noyau de la cellule.

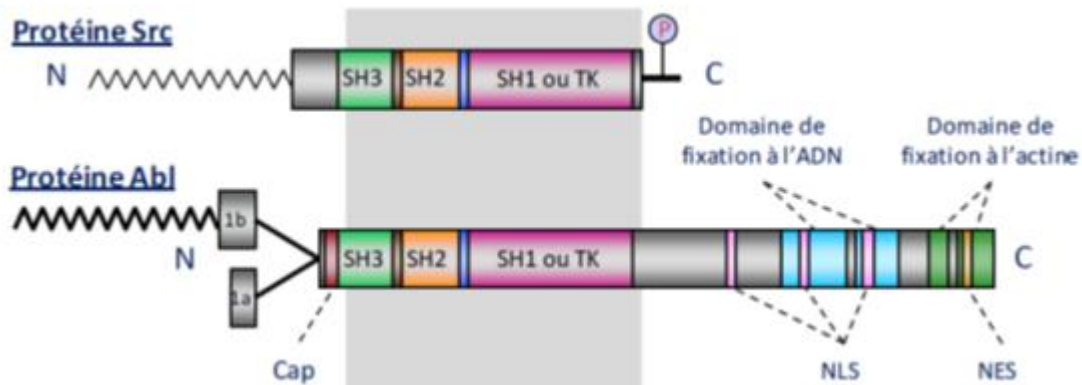


Figure 3 : Schéma des protéines ABL et SCR

b. Le gène *BCR* et sa protéine

Le gène *BCR* est localisé sur le bras long du chromosome 22. Il s'étend sur une région de 134 kb et possède 25 exons. Ce gène permet la transcription de deux types d'ARN messagers de 4.5 et 6.7kb qui codent une protéine de 165 kDa. La partie N-terminale de la protéine BCR contient le domaine 1B qui constitue une région importante puisqu'il permet la dimérisation

de la protéine BCR-ABL et le domaine 2B qui comprend deux sites de liaison aux domaines SH2. La partie centrale possède un domaine d'homologie avec les protéines Dbl (facteur d'échange guanosine triphosphate (GTP)/guanosine diphosphate (GDP)). La partie C-terminale a une fonction GAP (GTPase activating protein) pour les protéines G de type Rac. (Figure 4) Le rôle de la protéine BCR est encore aujourd'hui peu connu.

Les zones de cassures impliquées dans la LMC sont bien définies et sont au nombre de quatre :

La région *M-BCR* (Major-Breakpoint Cluster Region) qui s'étend des exons e12 à e16 (aussi appelé b1 à b5) représente une région de 5,8 kb. Il s'agit du site de cassure privilégié dans la LMC typique (95% des patients), il est aussi impliqué chez environ un tiers des patients atteints de LAL B à chromosome Philadelphie.

La région *m-BCR*, de 54 kb, est située entre les exons e1' et e2'. Cette cassure est retrouvée chez les 2/3 restants des patients atteints de LAL B à chromosome Philadelphie, elle n'est que très rarement impliquée dans la LMC.

La région μ -*BCR* est située dans l'intron 19. Ce point de cassure est essentiellement retrouvé dans un type rare de syndrome myéloprolifératif, la leucémie myéloïde chronique à neutrophiles.

La région ν -*BCR* est située dans l'exon 6. Cette zone de cassure ne semble être impliquée que dans des cas exceptionnels de LMC avec réarrangement moléculaire atypique.

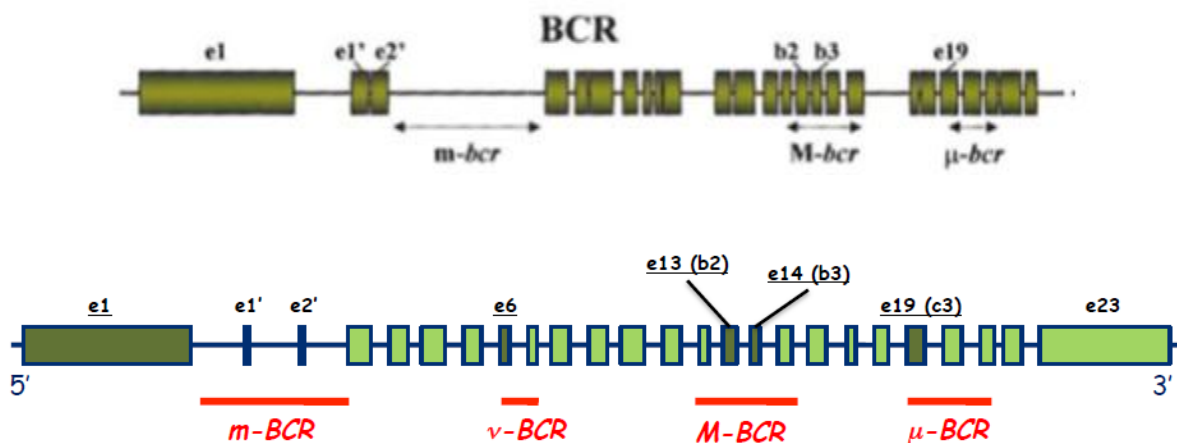


Figure 4 : Schéma du gène *BCR*, ses exons et les zones de cassure *M-BCR*, *m-BCR*, μ -*BCR*, ν -*BCR*

2) Le gène *BCR-ABL* et sa protéine de fusion

L'oncogène *BCR-ABL* est transcrit en acide ribonucléique (ARN) appelé transcrit de fusion dont la traduction aboutit à la synthèse d'une oncoprotéine de fusion BCR-ABL ayant un pouvoir oncogénique avec activité tyrosine kinase constitutive. Selon la localisation des points de cassure plusieurs oncoprotéines peuvent être obtenue (**Figure 5**).

Les points de cassure sont souvent regroupés sur une seule région d'*ABL* (souvent entre les régions Ib et a2), alors qu'il existe plusieurs régions de cassure sur BCR : La région *M-BCR* (major breakpoint clusterregion) est majoritairement impliquée dans la LMC dont le transcrit est b3a2 (60% des cas) ou b2a2 (35% des cas), qui produisent une protéine de fusion identique de 210 kDa, la P210 BCR-ABL1. La région *m-BCR* (minor BCR) est impliquée dans 0.4 % des LMC et environ 65% des LAL Ph+ dont le transcrit est e1a2, qui produit la protéine P190. La région μ -*BCR* (pour micro BCR) est impliquée dans < 0.1 % des LMC dont le transcrit est e19a2, qui produit la protéine p230

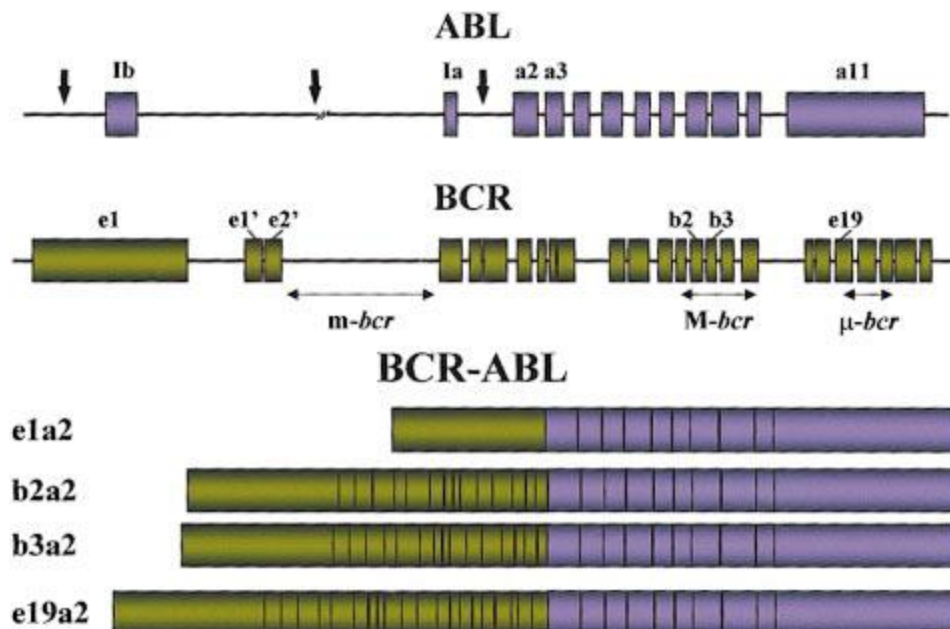


Figure 5 : Les différentes oncoprotéines de fusion obtenues

Structuellement l'oncoprotéine P210 contient la plupart des domaines fonctionnels de la protéine ABL, incluant le domaine SH1 porteur de l'activité tyrosine kinase, les domaines

SH2 et SH3, le domaine de fixation à l'ADN et le domaine de liaison à l'actine. L'extrémité N-terminale de la protéine, comporte le motif de dimérisation appartenant au gène *BCR*. Cette partie de *BCR* conduit à la dimérisation de la protéine BCR-ABL et à son autoactivation par transphosphorylation (**Figure 6**).

De plus, la perte de la partie N-terminale d'*ABL* supprime son auto-inhibition. Ces deux modifications protéiques expliquent l'activation permanente de la tyrosine kinase de BCR-ABL.

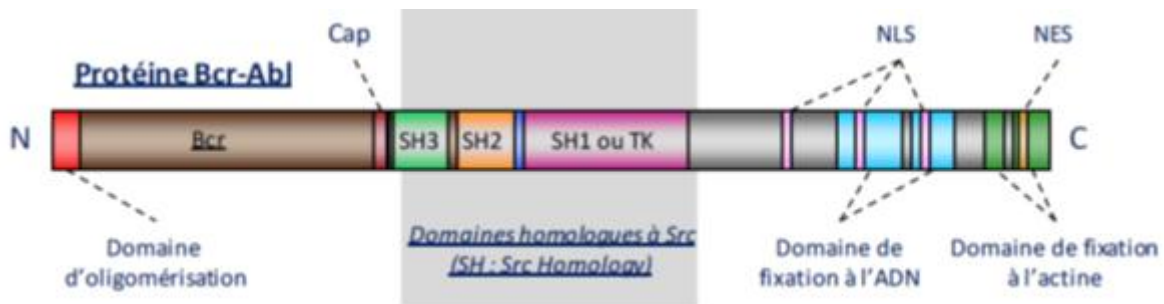


Figure 6 : Protéine BCR-ABL

La conséquence de la fusion entre *BCR* et *ABL* est donc la dérégulation de l'activité tyrosine kinase caractérisée par une augmentation d'activité, une absence de rétrocontrôle et une capacité d'autophosphorylation.

L'activité tyrosine kinase assure le transfert d'un groupement phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) vers des protéines effectrices impliquées dans de nombreux processus de régulation cellulaire. La protéine de fusion BCR-ABL existe sous deux conformations active et inactive. Dans la conformation active la boucle d'activation s'ouvre après fixation de l'ATP et forme un support pour le substrat qui peut être phosphorylé (**Figure 7**). Ainsi en activant les voies de transduction des signaux cellulaire de façon autonome, la protéine de fusion interfère avec les processus cellulaires normaux tels que la prolifération, l'apoptose, l'adhésion cellulaire et dans la stabilité génétique

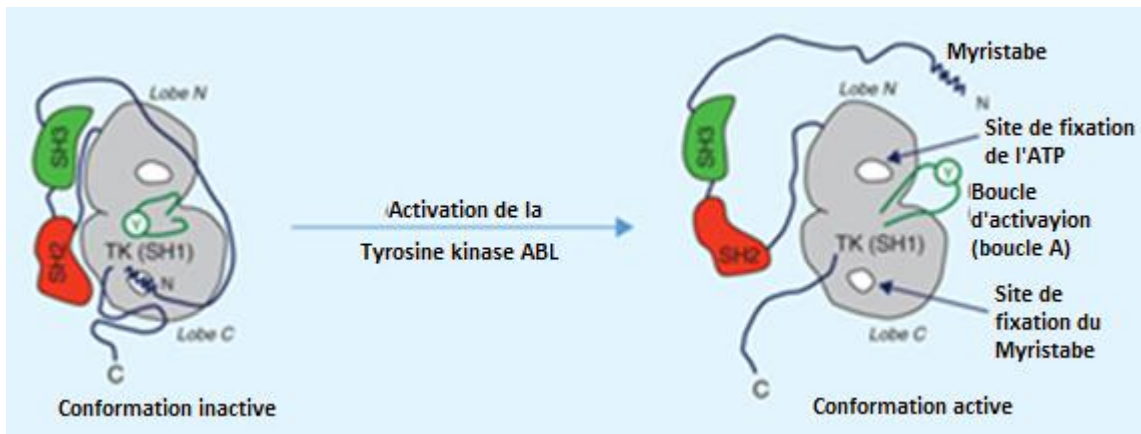


Figure 7 : passage de la conformation inactive à active de la protéine de fusion BCR-ABL

3) Le processus leucémogène

a. Altération des propriétés d'adhésion

La protéine de fusion induit une diminution de l'adhésion des cellules au stroma et à la matrice extracellulaire médullaire. Un des principaux substrats de la protéine BCR-ABL, la protéine CRKL, est aussi impliquée dans l'adhésion médiée par les intégrines ainsi que dans la régulation de la motilité cellulaire en association avec d'autres protéines d'adhésion focale, comme la paxilline, la kinase focale d'adhésion FAK, la p130 Cas et Hef1⁵.

b. Activation de voies de signalisation cellulaire et inhibition de l'apoptose

Plusieurs voies de signalisation cellulaire, plus ou moins liées entre elles, sont activées en présence de la protéine BCR-ABL et ont un impact dans la leucémogénèse. L'expansion clonale est renforcée par l'activité anti-apoptotique exercée par BCR-ABL sur les cellules leucémiques. L'oncoprotéine agit à la fois sur la stimulation des voies anti-apoptotique et une inhibition des voies pro-apoptiques en modulant principalement les voies de signalisation Ras/Raf⁶ et PI3K/Akt⁷ et JAK/STAT⁸ (**Figure 8**)

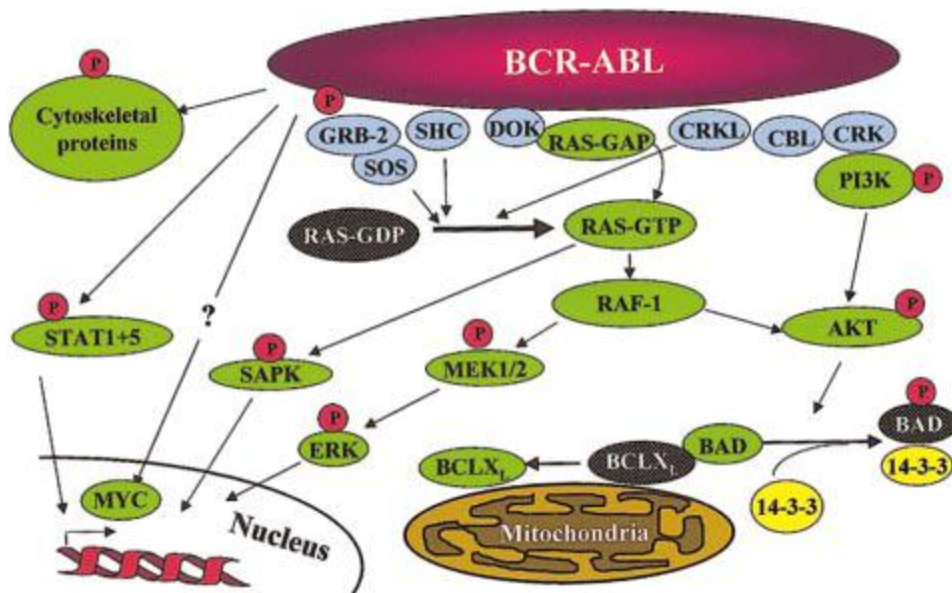


Figure 8: Voies de signalisation intracellulaire conduisant à la leucémogénèse

c. Dégradation des protéines inhibitrices

Normalement, des protéines *Abi-1* et *Abi-2* (*Abl*-interactor proteins) sont capables d'inhiber l'action induite par la protéine *BCR-ABL*. Cependant, ces protéines sont aussi la cible de la protéine *BCR-ABL*, qui va stimuler leur dégradation dans un complexe enzymatique, le protéosome⁹.

d. Instabilité génétique

L'instabilité génétique est une des caractéristiques majeures des cellules contenant la protéine de fusion *BCR-ABL*. Elle intervient dans le cadre du passage à la phase blastique lors de la progression de la maladie mais également dans le développement des résistances au traitement. Les mécanismes moléculaires intervenant dans ce phénomène sont multiples et complexes.

III. Diagnostic

La LMC est découverte dans 40% des cas à un stade précoce à l'occasion d'un examen hématologique de routine chez des patients asymptomatiques. Les symptômes pouvant être présents sont une altération de l'état général (asthénie, sueurs nocturnes, perte de poids) accompagné d'une splénomégalie (asymptomatique dans 50% des cas), de volume modéré à très important, indolore, mobile avec la respiration et isolée.

De manière plus rare la LMC est diagnostiquée lors de complications telle que la thrombose veineuse, la crise de goutte, l'infarctus splénique, des troubles visuels ou une insuffisance respiratoire par leucostase.

1) Hémogramme

L'hémogramme est l'examen biologique de référence et permet à lui seul d'évoquer le diagnostic de la LMC. Une hyperleucocytose, une anémie et une thrombocytose sont les anomalies sanguines les plus souvent rencontrées :

- L'hyperleucocytose est franche, comprise entre 20 et 500 G/L (N : 4-10 G/L). la formule leucocytaire est majoritairement représentée par les polynucléaires avec une polynucléose neutrophile (30-40%), une éosinophilie (5-10%) et une basophilie (3-10%). Ces éléments granuleux sont de morphologie normale. On constate une myélémie importante (30-60%) et équilibrée (**Figure 9**) comportant tous les progéniteurs et formes différenciées. Elle est constituée de métamyélocytes, de myélocytes, de promyélocytes et myéloblastes (<5%).
- Une anémie peut être présente de façon modérée. Elle est normochrome normocytaire, non régénérative
- Une thrombocytose modérée comprise entre 500 et 800 G/L (N : 150-400 G/L) est également présente. A l'inverse, exceptionnellement une thrombopénie peut être constatée.

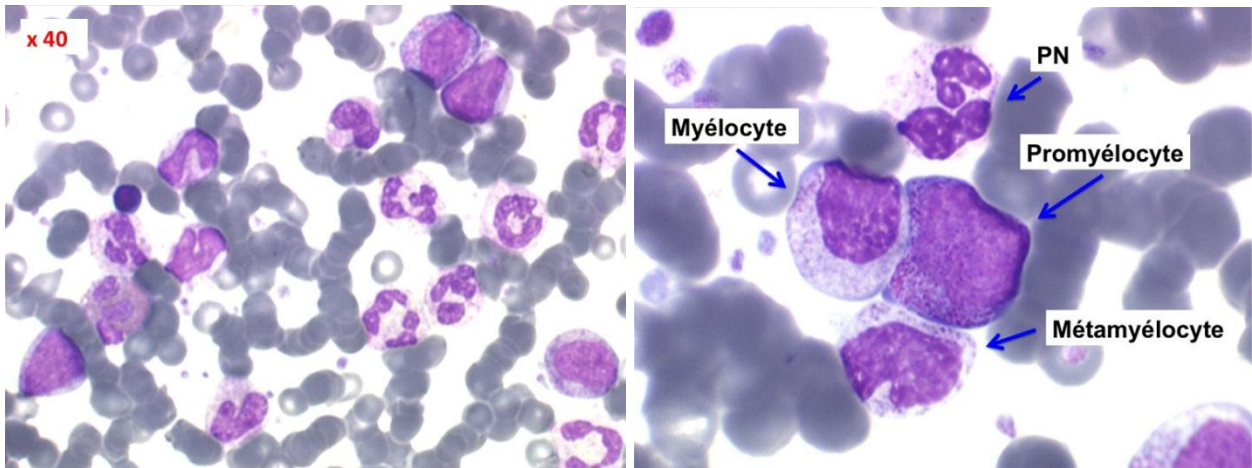


Figure 9 : Myélémie

2) Myélogramme

Cet examen est nécessaire au diagnostic pour définir le stade de la maladie grâce au pourcentage de blastes et réaliser le caryotype qui servira comme point de repère dans l'évolution de la maladie. Il est réalisé par ponction médullaire au niveau du sternum ou de l'os iliaque sous anesthésie locale. Cet examen montre une hyperplasie de la lignée granuleuse avec tous les stades bien représentés, sans excès de blaste <5%. On peut retrouver comme dans le sang un excès de basophile et éosinophiles.

3) Caryotype

Le caryotype permet l'observation et la classification des chromosomes. Leur analyse est effectuée sur des cellules cultivées et bloquées en mitose au cours de cycles cellulaires où les chromosomes sont bien individualisés et peuvent être visualisés au microscope. Cette observation se fait après l'utilisation de colorations et de marquage chromosomique.

Le chromosome Philadelphie est présent dans 95% des LMC il correspond à un chromosome 22 raccourci, résultat de la translocation réciproque et équilibrée entre les bras longs des chr 9 et 22 : $t(9;22)(q34;q11)$ (Figure 10). Au diagnostic le chromosome Philadelphie est généralement isolé. Le caryotype permet aussi de détecter les anomalies cytogénétiques additionnels (trisomie 8 ou 19, duplication du Ph1, anomalies du 17) qui correspondent à une évolution clonale.

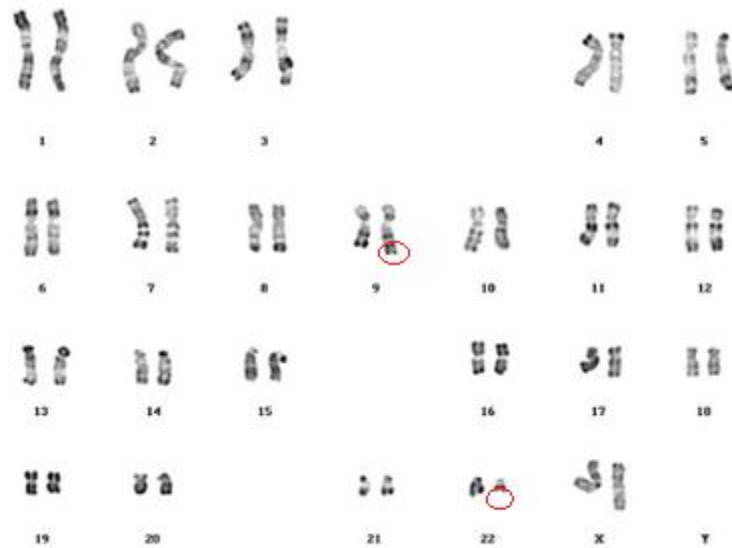


Figure 10 : Caryotype

4) Hybridation in situ fluorescente (FISH)

L'hybridation in situ visualise directement le gène de fusion *BCR-ABL* sur les noyaux qu'il y ait translocation visible au caryotype ou pas. Elle est plus rapide et plus sensible que le caryotype mais ne permet pas la mise en évidence d'anomalies cytogénétiques additionnelles. Cette technique consiste à hybrider sur une coupe tissulaire une séquence spécifique d'acide nucléiques (ADN ou ARN) et une séquence complémentaire d'acide nucléiques marqué par fluorescence. Ainsi l'utilisation de sondes marquées par fluorescence spécifiques des gènes *BCR* et *ABL* sont utilisées pour la mise en évidence du gène de fusion *BCR-ABL* (**Figure 11**).

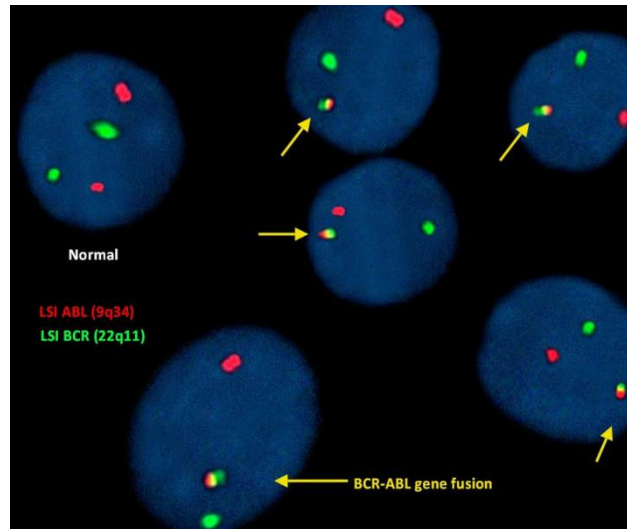


Figure 11 : Mise en évidence du gène de fusion *BCR-ABL* par FISH

5) Biologie moléculaire

La recherche des transcrits du gène de fusion *BCR-ABL* est réalisée par RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction). Cette technique repose sur l'extraction des acides nucléiques, la transformation de l'ARN en son ADN complémentaire (ADNc) grâce à une transcriptase inverse, puis l'amplification par PCR de l'ADNc. Le ratio initial de transcrit par rapport au gène *ABL* [*BCR-ABL/ABL*] reflète la masse leucémique totale. La RT-PCR peut être qualitative ou permettre de faire des mesures quantitatives : il s'agit de la RT-QPCR (Quantitative Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction). L'analyse par RT-PCR se fait sur un prélèvement sanguin. Il s'agit de la technique la plus sensible pour la recherche du gène *BCR-ABL* ; elle est capable de détecter une cellule leucémique parmi plus de 100 000 cellules normales.

L'intérêt de la RT-QPCR dans la LMC est de pouvoir quantifier de manière précise le taux de transcrit *BCR-ABL* et donc de suivre le taux résiduel de la maladie des patients sous traitement.

6) Autres examens biologiques

Une hyperuricémie avec hyperuraturie en raison de l'hypercatabolisme cellulaire, une augmentation du taux de lactates déshydrogénase (LDH) sériques et une augmentation de la vitamine B12 (jusqu'à 10 fois la normale) par augmentation du transporteur transcobalamine 1 synthétisé par les granulocytes, peuvent être constatés. On peut également observer une pseudohyperkaliémie liée au relargage du potassium par les cellules lors de la coagulation dans le tube et une hyperhistaminémie du fait de l'augmentation des basophiles.

IV. Evolution de la maladie

La LMC évolue en trois phases successives :

- La phase chronique d'évolution lente
- La phase d'accélération ou phase accélérée de la maladie
- La phase blastique ou phase de transformation en leucémie aigüe secondaire

1) La phase chronique

Cette première phase d'installation progressive et insidieuse dure en moyenne 3 à 5 ans. Les symptômes sont peu caractéristiques : une altération de l'état général liée à un hypermétabolisme associant fièvre, sueur nocturne, asthénie, pâleur, perte de poids et une importante fatigue.

A l'examen clinique on pourra retrouver chez 50 à 70% des patients une splénomégalie entraînant une sensation de lourdeur dans l'hypochondre gauche. La taille de la rate est un élément important du pronostic. On note une absence d'adénopathie à ce stade de la maladie et une hépatomégalie pourra être présente dans 10 à 20% des cas. Les signes d'une leucostase, une hyperviscosité ou des symptômes dus à une hyperuricémie (crise de goutte) font partie des complications rares.

2) La phase d'accélération

Elle est présente chez 10% des patients dès le diagnostic ou apparaît en cours de traitement : en l'absence de traitement elle précède de 3 à 12 mois la phase blastique.

Selon l'OMS les critères de la phase accélérée de la LMC sont les suivants :

- Persistance ou augmentation de la splénomégalie, ne répondant pas au traitement
- Persistance ou augmentation du nombre des leucocytes au-delà de 10 G/L, ne répondant pas au traitement
- Persistance ou augmentation de la thrombocytose (> 1000 G/L), ne répondant pas au traitement
- Persistance d'une thrombopénie < 100 G/L, sans lien avec le traitement
- Présence d'au moins 20% de basophiles dans le sang
- Présence de 10-19% de blastes dans le sang et ou la moelle osseuse
- Présence d'anomalies cytogénétiques clonales additionnelles au chromosome Ph1 (: évolution clonale), incluant les anomalies de première importance (doublement du Ph1, trisomie 8, isochromosome 17q, trisomie 19), ou un caryotype complexe
- Toute anomalie clonale nouvelle dans des cellules Ph1+ survenant pendant le traitement

3) **La phase blastique**

La phase blastique est la forme terminale de la maladie et dure entre 3 et 6 mois. La transformation s'effectue en transformation myéloïde c'est-à-dire leucémie myéloïde aiguë dans 70% des cas et en transformation lymphoïde chez les autres.

Selon l'OMS la phase blastique correspond à la présence d'au moins 20% de blastes dans la moelle osseuse, ou la présence d'une maladie extramédullaire avec infiltration blastique (les blastes pouvant être lymphoïdes ou myéloïdes).

A ce stade les signes cliniques d'accélération sont majorés (AEG, splénomégalie) avec parfois une symptomatologie propre : fièvre, adénopathie, douleurs osseuses et lésions hémorragiques.

V. Evaluation du pronostic

Une fois le diagnostic de LMC posé, on définit un score pronostic, propre à chaque patient, qui aide le médecin à décider de la meilleure stratégie thérapeutique à adopter. Même en considérant les patients étant dans une même phase de la maladie, les caractéristiques seront très différentes. Par exemple, certains patients en phase chronique, traités par un traitement conventionnel peuvent rester en phase chronique pendant une très longue période, tandis que d'autres peuvent décéder en quelques mois. Certaines caractéristiques cliniques relatives au malade, à la maladie ou encore à la réponse au traitement ont été identifiées comme facteurs pronostiques. Ces facteurs ont été incorporés dans un système de score, qui permet de classer les patients en différentes catégories, avec des pronostics différents. Plusieurs modèles de score ont été développés pour classer les patients selon des groupes de risque à pronostic différents. Parmi tous, celui qui est le plus utilisé à l'heure actuelle est celui proposé par Sokal et *coll.* en 1984.

1) Score de Sokal

Cette classification a été établie selon les caractéristiques cliniques et biologiques d'une cohorte de patients traités par interféron en 1984. Un calcul logarithmique complexe à partir de 4 facteurs pronostiques indépendants (l'âge, la taille de la rate, le pourcentage de blastes sanguins et le nombre de plaquettes), permet pour chaque malade, d'avoir une valeur appelée indice de Sokal.

Indice de Sokal = $\exp \{0,0116 (\text{âge} - 43,4) + 0,0345 (\text{rate} - 7,51) + 0,188 [(\text{plaquettes}/700) \times 2 - 0,563] + 0,0887 (\text{blastés} - 2,1)\}$

Age : âge en années

Rate : taille de la splénomégalie en cm du rebord costal

Plaquettes : taux de plaquettes en $N 10^9/l$

Blastes : pourcentage de blastes circulants.

Cet indice permet de diviser les patients en 3 catégories, avec des taux de survie à 4 ans différents : - Bas risque avec un indice inférieur à 0,8 (62% de survie à 4 ans) - Risque intermédiaire avec un indice compris entre 0,8 et 1,2 (43% de survie à 4 ans) - Haut risque avec un indice supérieur à 1,2 (seulement 33% de survie à 4 ans)

Le score de Sokal a été par la suite légèrement modifié pour les patients de moins de 45ans :

$$\text{Indice} = \exp \{0,0255 (\text{rate} - 8,14) + 0,0324 (\text{blastés} - 2,22) + 0,1025 [(\text{plaquettes}/700)^2 - 0,627] - 0,0173 (\text{hématocrite} - 34,2) - 0,2682 (\text{sexe} - 1,40)\}$$

Rate : taille de la splénomégalie en cm du rebord costal

Blastes : pourcentage de blastés circulants

Plaquettes : taux de plaquettes en $N \cdot 10^9/l$

Hématocrite : hématocrite en %

Sexe : 1 pour le sexe masculin et 2 pour le sexe féminin

Cet indice, bien qu'il ait été défini à partir de résultats cliniques obtenus sous hydroxyurée ou sous busulfan, est toujours utilisé, au diagnostic, comme reflet de la masse tumorale et du potentiel évolutif.

2) Autres scores

Le score Européen de Hasford, a été établi un peu plus tard, en 1998, suite à la démonstration que le score de Sokal n'était pas adapté aux patients traités par interféron. Par conséquent, 1303 patients, tous traités par interféron, ont été étudiés, et un nouvel indice a été créé. Il est appelé indice de Hasford ou Euroscore.

La formule utilisée est la suivante : $\text{Indice} = [(0,6666 \text{ âge}) + (0,0420 \text{ rate}) + (0,0584 \text{ blastés}) + (0,0413 \text{ éosinophiles}) + (0,2039 \text{ basophiles}) + (1,0956 \text{ plaquettes})] \times 1\,000$

On obtient une nouvelle fois 3 groupes distincts, bas risque, risque intermédiaire et haut risque, avec respectivement des survies à 5 ans de 76%, 55% et 25%.

Enfin, il existe un autre score : le score de Gratwohl. Il se calcule en cas d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, lorsqu'un donneur est identifié. Validé chez un grand nombre de patients, il tient compte du donneur de cellules souches, du stade évolutif de la LMC, de l'âge du patient, du sexe du donneur et du receveur et de l'intervalle entre le diagnostic et la greffe. Il permet d'évaluer le risque de complications graves et de prédire le taux de mortalité lié à la greffe. Sept cotes ont été ainsi établies de 0 à 6, sachant que 0 représente le pronostic le plus favorable.

Par ailleurs, plusieurs facteurs ont été associés avec un pronostic défavorable, comme l'évolution clonale, plus de 50% de blastes, un niveau élevé de plaquettes, une durée de la phase chronique courte, et le caractère extra médullaire de la maladie. Le prédicteur le plus important pour un mauvais pronostic est la réponse insatisfaisante à la première ligne de traitement.

Prise en charge thérapeutique

I. Historique

Depuis les premières descriptions de la LMC au milieu du XIXe siècle jusque vers la fin des années 1970, les thérapies utilisées pour le traitement de la LMC, telles l'arsenic, la radiothérapie, ou les chimiothérapies conventionnelles (busulfan et l'hydroxyurée) n'étaient que palliatives. En d'autres termes, ces traitements étaient susceptibles d'agir sur la qualité de vie des patients en phase chronique, mais n'étaient d'aucune aide pour stopper ou ralentir de manière significative la progression de la maladie vers ses formes avancées. A partir des années 1980, l'allogreffe par transplantation de cellules souches hématopoïétiques est devenu le seul outil thérapeutique capable d'améliorer la survie des patients atteints de la LMC. Cependant l'allogreffe reste une pratique risquée surtout à cause d'une morbidité accrue liée à la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) susceptible de se déclarer dans presque 50% des cas. L'introduction de l'interféron-*alpha* (IFN α) marque une nouvelle avancée dans la prise en charge de la LMC. Il permet un gain significatif en terme de survie comparé aux chimiothérapies conventionnelles. L'association avec l'Aracytine en cures discontinues a encore amélioré les performances thérapeutiques et a longtemps constitué le traitement de référence de la LMC. Cependant du fait d'une absence de spécificité vis-à-vis des cellules tumorales, l'IFN engendre des effets secondaires sévères (tels que des troubles neuropsychiatriques) et fréquents ce qui limite considérablement l'usage de ce traitement. L'avènement des ITK marque un tournant décisif dans l'histoire de la LMC. Ces molécules ciblent de manière spécifique l'activité tyrosine kinase de la protéine de fusion BCR-ABL et présentent un profil de toxicité supportable.

II. Inhibiteurs de tyrosine kinase

1) Mécanisme d'action/modèle

Comprendre le mécanisme moléculaire impliqué dans le développement de la LMC a permis le développement des thérapies ciblées. En effet, le réarrangement BCR-ABL est un modèle unique dans la mesure où il est nécessaire et suffisant pour initier la transformation des cellules souches hématopoïétiques; celui-ci est donc une excellente cible pour le développement de médicaments.

Cinq inhibiteurs de la tyrosine kinase ont été mis sur le marché : l'Imatinib (le chef de file, ITK de première génération), le Nilotinib, le Dasatinib, le Bosutinib (ITK de deuxième génération) et le Ponatinib (ITK de troisième génération).

Les ITK sont des molécules de bas poids moléculaire qui diffusent à l'intérieur de la cellule leucémique et ciblent le domaine SH1 à activité tyrosine kinase de l'oncoprotéine cytoplasmique BCR-ABL. En se fixant de manière compétitive sur le site de liaison de l'ATP, les ITK empêchent l'autophosphorylation de la kinase et la phosphorylation de ses substrats (**Figure 12**). Ce blocage de la cascade de phosphorylation interrompt ainsi la signalisation cellulaire en aval et permet de rétablir le contrôle de la prolifération en induisant l'apoptose de la lignée cellulaire Ph+. Par rapport au traitement de référence antérieur les ITK offrent une réponse thérapeutique plus rapide, profonde et durable avec un profil de tolérance plus favorable et une survie améliorée

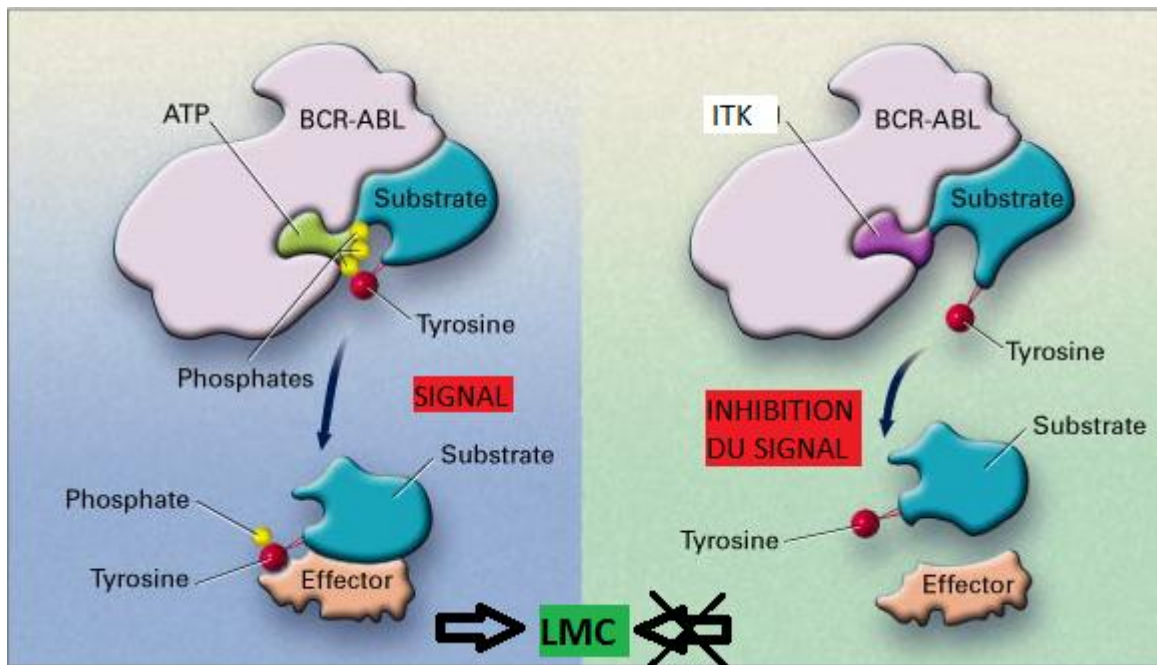


Figure 12 : Mécanisme d'action des ITK

2) Évaluation de la réponse aux traitements

Pour qu'un traitement soit efficace il doit entraîner successivement plusieurs étapes.

Le premier stade à atteindre est la réponse hématologique complète. Elle correspond à la normalisation de la numération sanguine, une régression de la splénomégalie et à la disparition de tous les autres symptômes et signes de la maladie.

La deuxième étape est la réponse cytogénétique. Elle est déterminée à partir du caryotype médullaire et exprime la proportion de cellules médullaires en métaphase avec présence du chromosome Philadelphie (en %). On définit différents degrés de réponse cytogénétique : la réponse cytogénétique complète (RCyC) se définit par l'absence de chromosome Philadelphie sur 100 métaphases étudiées au caryotype; la réponse cytogénétique est dite majeure (RCyM) si on retrouve entre 0 et 1% de métaphases contenant le chromosome Philadelphie ; elle est dite partielle si on retrouve entre 1 et 35% de métaphases anormales; elle est dite mineure si on retrouve entre 36 et 95% de métaphases anormales. Au-delà de 95 % de métaphases contenant le chromosome Philadelphie, il n'y a aucune réponse cytogénétique.

A l'heure actuelle avec les progrès de la biologie moléculaire, la RT-QPCR nous permet maintenant de définir des critères de réponse moléculaire plus précis et plus précoce grâce à une mesure quantitative du transcrite BCR-ABL par rapport à un gène témoin. Ainsi on obtient de façon très sensible le taux de maladie résiduelle.

L'expression du rapport *BCR-ABL1/ABL1* selon l'échelle internationale (IS) a permis, en se basant sur l'étude IRIS de définir plusieurs seuils (réponses moléculaires ou RM) permettant de vérifier l'efficacité thérapeutique et le suivi de la maladie résiduelle. Ces points sont définis comme une diminution de 3, 4, 4.5 ou 5 logarithmes décimaux par rapport à une ligne de base théorique au diagnostic (définie par $BCR-ABL1/ABL1 = 100\%$). Ainsi une valeur de 0,1 % correspondant à une diminution de 3 log définit la réponse moléculaire majeure (RMM ou RM3). De même, les valeurs de 0,01 %, 0,0032 %, 0,001 % correspondant respectivement à une diminution de 4, 4.5 et 5 log définissent les réponses moléculaires profondes RM4, RM4.5 et RM5 (**Figure 13**)

L'objectif d'il y a quelques années était l'obtention de la réponse moléculaire majeur (RMM) qui n'était atteinte que pour une faible proportion de patients. Avec l'arrivée des ITK, de plus en plus de patients atteignent ce niveau et peuvent même atteindre des réponses plus profondes (RM4, RM4.5, RM5). Ce que l'on cherche à atteindre aujourd'hui c'est une maladie résiduelle indétectable avec un transcrite BCR-ABL qui n'est plus détectable au niveau du sang et de la moelle osseuse.

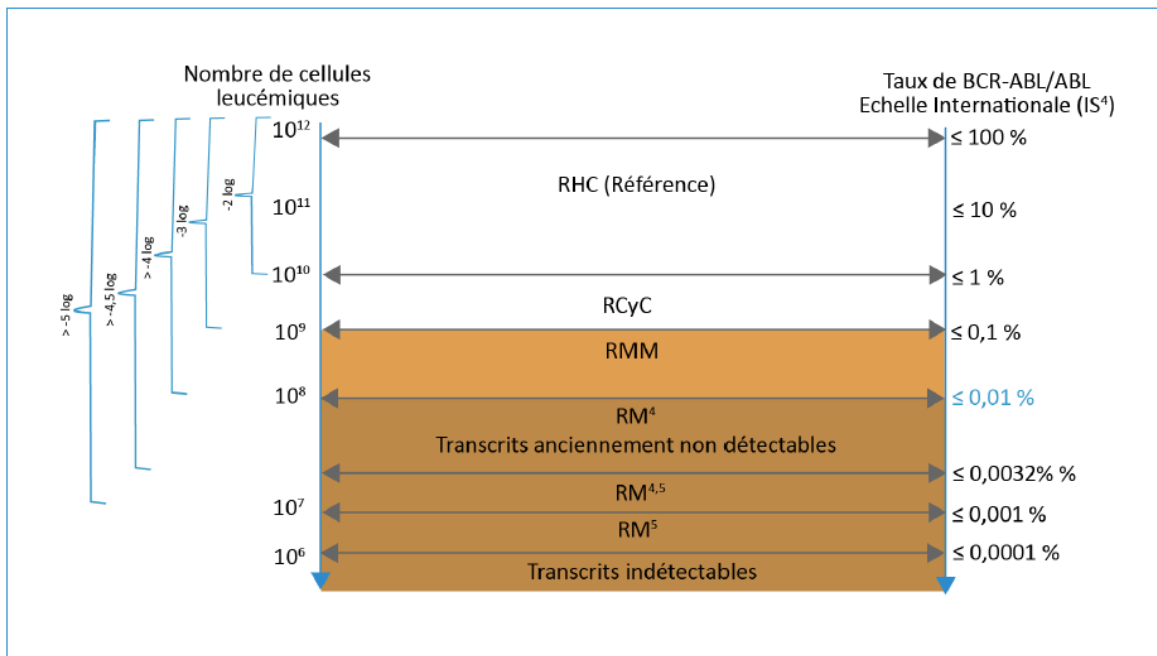


Figure 13 : Relation approximative entre les différentes réponses, le nombre de cellules leucémiques et le taux de transcrit BCR-ABL

Cependant, l'observation d'un transcrit indétectable est nécessairement liée à la sensibilité de la méthode de PCR utilisée et au gène témoin utilisé. Une collaboration actuelle nommée European Treatment and Outcome Study (EUTOS) a pour but de faciliter la standardisation des réponses auprès de tous les laboratoires concernés et d'établir des recommandations. Ceci se fait grâce à des laboratoires agréés dit EUTOS, au niveau national et international qui donnent des coefficients à chaque laboratoire pour coller à l'échelle internationale¹⁰

3) ITK sur le marché

a. Imatinib (Glivec®), Novartis)

- Structure

L'Imatinib est un inhibiteur de la tyrosine-kinase BCR-ABL, appartenant à la famille des 2-phenylamino pyrimidines (cadre bleu), et de structure analogue à l'ATP. Il se lie au site ATP dépendant du domaine tyrosine kinase de BCR-ABL par 6 liaisons hydrogènes avec les acides aminés : Glu286, Thr315, Met318, Ile360, His361 et Asp381 et par des liaisons de Van der Waals. Il se lie uniquement à la kinase dans sa conformation inactive pour laquelle la boucle d'activation n'est pas phosphorylée (**Figure 14**).

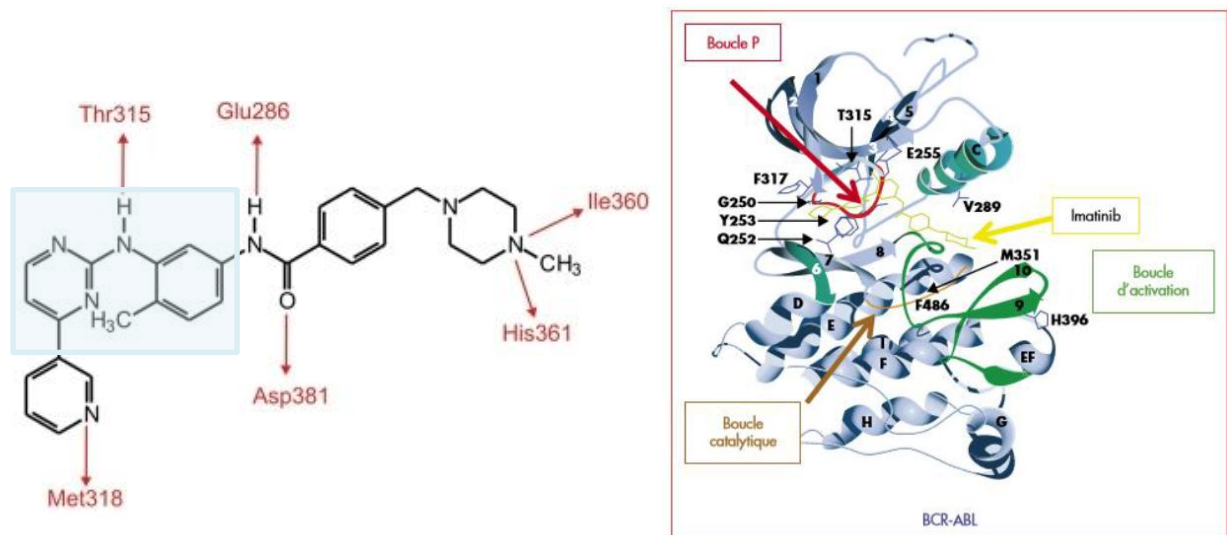


Figure 14 : Structure chimique de l'Imatinib et représentation schématique du domaine kinase d'ABL complexé à l'Imatinib

- Efficacité

L'Imatinib est le plus étudié des ITK. Les résultats de l'étude IRIS¹¹ ont bouleversé la prise en charge de la LMC. Cette étude randomisée, internationale a permis de démontrer l'efficacité et surtout la supériorité de l'Imatinib par rapport à l'interféron. Au cours de cette étude 1106 patients âgés de 18 à 70 ans nouvellement diagnostiqué ont reçu soit de l'IFN (5MUI/m²/j) + cytarabine (20mg/m²/j 10 j/mois) soit de l'Imatinib (400mg/j). Les résultats ont mis en évidence une réponse cytogénétique complète à 18 mois supérieure sous Imatinib (76% vs 14%, p <0.001) et plus de 95% étaient toujours en vie au bout de 18 mois de suivi sous Imatinib. De plus le temps pour atteindre la réponse cytogénétique majeur est également

significativement inférieur avec l'Imatinib (84% à 12 mois vs 30%). Le suivi pendant 10 ans¹² de l'étude IRIS a montré chez les patients recevant Imatinib une survie de 83% et une réponse cytogénétique complète de 83% (**Figure 15**).

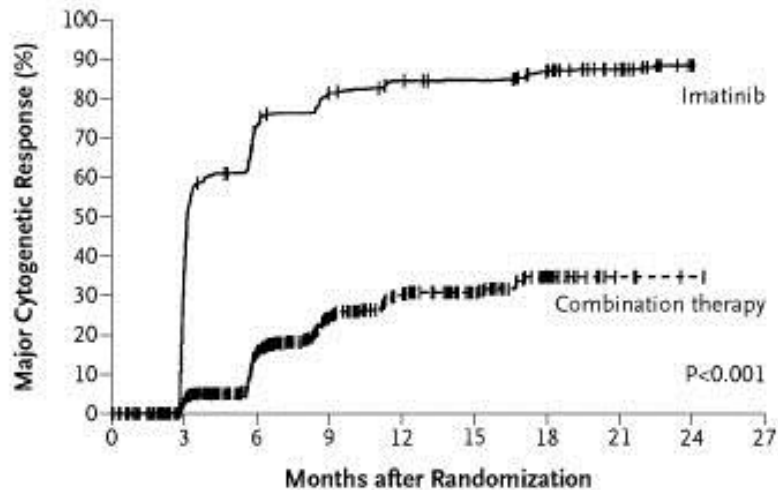


Figure 15 : Courbes de vitesse d'obtention de la réponse cytogénétique majeure de l'Imatinib versus l'IFN/cytarabine selon l'étude IRIS

Dans la mesure où près de 64% des patients sous IFN ont changé de traitement pour l'Imatinib au cours des 9 premiers mois de traitement les avantages au niveau de la survie conférée par l'IFN ne peuvent être calculés dans l'étude IRIS. Cependant en comparaison avec l'étude CML91¹³, l'Imatinib a montré de meilleurs taux de réponse cytogénétique de même qu'une meilleure survie globale.

Cette étude a permis d'établir l'Imatinib comme traitement de première ligne de la LMC à chromosome Ph+ chez les patients adultes ou enfants quel que soit le stade de l'hémopathie.

D'autres études ont permis de confirmer l'efficacité de l'Imatinib dans le traitement de la LMC^{14,15}. Les résultats de l'étude publiée par Hammersmith hôpital à Londres sont comparables à 60 mois avec une réponse cytogénétique complète de 82,7% (vs 87% pour l'étude IRIS) et une survie globale de 83.2% (vs 89%). De même les résultats de l'étude allemande CML-study IV vont dans ce sens avec une survie globale de 84% et une réponse cytogénétiques complète de 92% au bout d'une médiane de 7.1 années.

- Effets secondaire/tolérance

Les effets secondaire les plus souvent rencontrés avec l'Imatinib ont été les suivants : des œdèmes chez plus de 50% des patients (surtout des paupières et périorbitaires), des nausées ou vomissements (43,5%), des crampes musculaires (38,3%) et des rashes cutanés (36,5%). Du point de vue hématologique, les effets secondaires qui ont été recensés sont l'anémie (chez 44,6% des patients), la neutropénie (60,8%) et la thrombocytopénie (56,6%).

- Données pharmacocinétiques

L'Imatinib est administré par voie orale, ce médicament est donc sujet aux variations interindividuelles dans les processus d'absorption gastro-intestinales, l'effet de premier passage hépatique, les pompes d'influx et efflux cellulaires.

L'efflux de l'Imatinib est médié par la glycoprotéine Pgp et la protéine BCRP (*breast cancer resistance protein*) exprimé par le gène de résistance MDR1 (*multi drug resistance*), et son influx par hOCT1 (*human organic cation transporter 1*). Il est métabolisé principalement par deux protéines du cytochrome P450 (CYP3A4 et CYP3A5).

- Posologie

Les posologies recommandées chez l'adulte atteint de LMC sont de 400mg/jour en phase chronique et 600mg/jour en phase accélérée. En cas d'absence ou perte de réponse thérapeutique une augmentation de la dose à 800mg/jour peut être envisagée. La dose doit être administrée en une prise à heure fixe pendant les repas.

b. Dasatinib (Sprycel® , Bristol-Meyers Squibb)

- Structure

Le Dasatinib est une petite molécule dérivée du noyau thizolyl-amino-pyrimidine (cadre bleu), agissant sur plusieurs tyrosines kinases et notamment sur BCR-ABL. Il se fixe avec une puissance accrue mais une sélectivité moindre au site ATP dépendant du domaine tyrosine kinase de BCR-ABL. Sa structure chimique très différente de l'Imatinib requiert moins de points de contact et lui permet de se lier aux formes inactive et active de BCR-ABL (**Figure 16**).

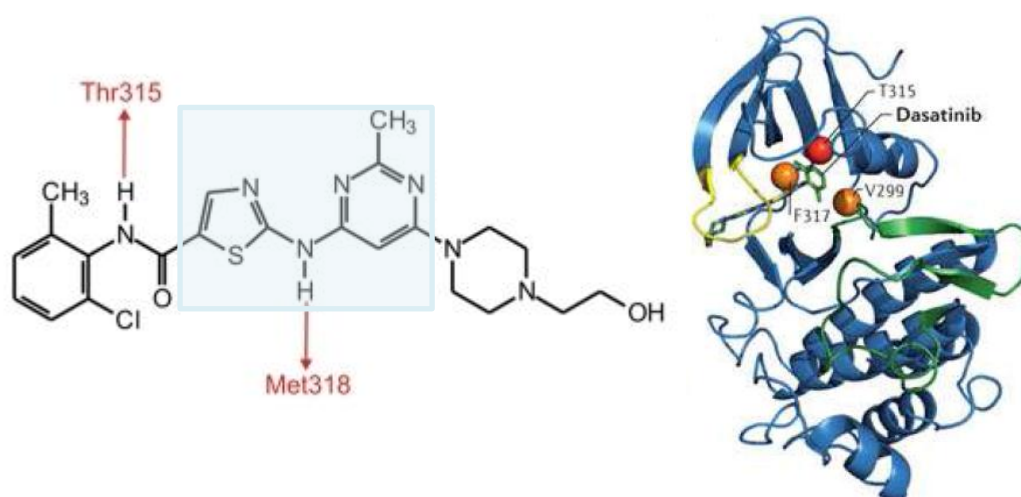


Figure 16 : Structure chimique du Dasatinib et représentation schématique du domaine kinase d'ABL complexé au Dasatinib

- Efficacité

L'étude internationale multicentrique randomisée de phase III DASISION¹⁶ (Dasatinib versus Imatinib study in treatment-naïve CML patient) a comparé le Dasatinib (100 mg/jour) à l'Imatinib (400 mg/jour) chez des patients LMC en phase chronique nouvellement diagnostiqués. Les résultats ont été très concluants, dès 12 mois de traitement, le Dasatinib a montré sa supériorité pour l'obtention des réponses cytogénétiques complètes (83% vs 72%) et même des réponses moléculaires majeures (RMM) (46% versus 28%). A cinq ans de recul, les résultats sont confirmés avec un taux de RMM à 76% vs 64% pour le Dasatinib. Le Dasatinib en première ligne permet d'obtenir une réponse plus rapide et plus profonde

qu'avec l'Imatinib (taux de réponse moléculaire cumulé à 5 ans nettement plus élevé avec une réduction de 4,5 log de l'expression de *BCR-ABL1* avec le Dasatinib (42 %) par rapport à l'Imatinib (33 %)) (**Figure 17**). Par ailleurs, des réponses plus profondes à 3, 6 ou 12 mois de traitement sont associées avec un meilleur taux de survie globale et survie sans progression à 5 ans.

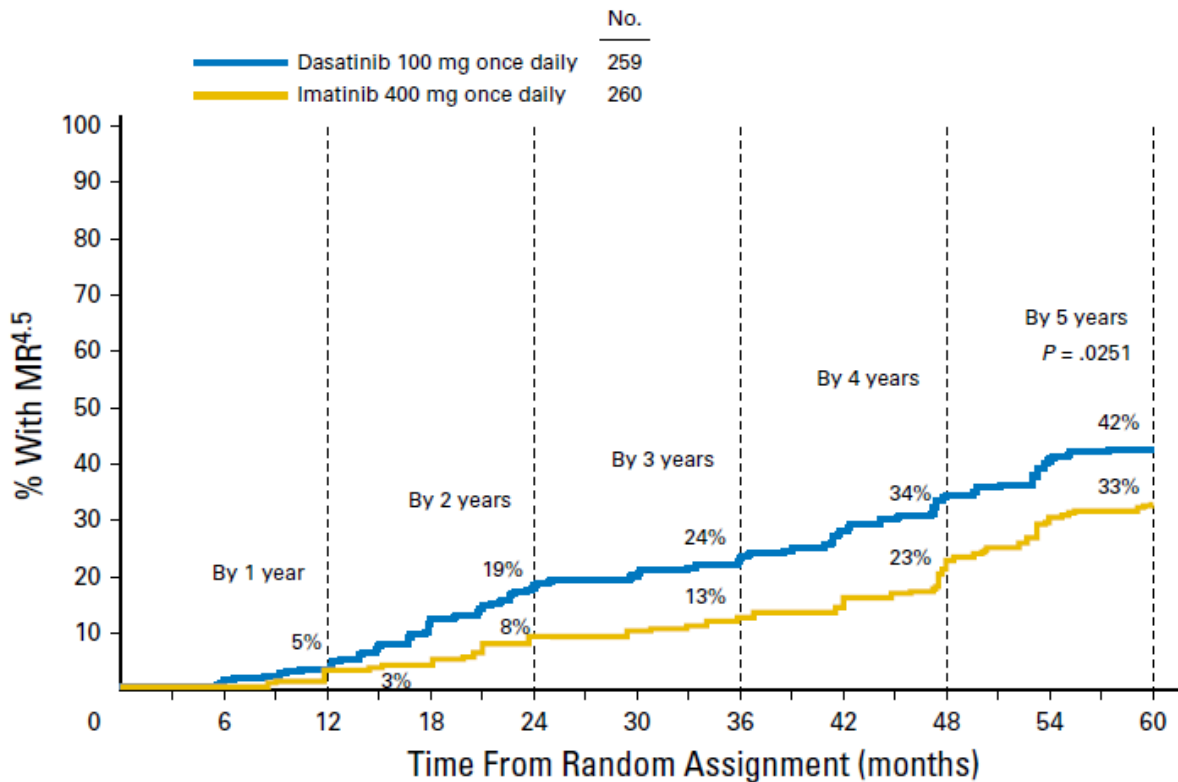


Figure 17 : Comparaison des vitesses d'obtention d'une réponse RM4.5 de l'Imatinib par rapport au Dasatinib selon l'étude DASISION

- Effets secondaires/tolérance

Ses deux effets secondaires spécifiques, en plus des effets classiques des ITK sont l'épanchement de la plèvre (chez 10 à 20% des patients traités) et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) qui est très rare (moins de 1%).

- Données pharmacocinétiques

Le Dasatinib est fortement métabolisé par le CYP450 principalement l'isoenzyme CYP3A4. Comme l'Imatinib le Dasatinib est substrat de la Pgp et de la BCRP.

- Posologie

Le Dasatinib est indiqué dans le traitement de la LMC chromosome Philadelphie positive en phase chronique nouvellement diagnostiquée, en phase chronique et en phase accélérée, résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'Imatinib.

Les posologies recommandées chez l'adulte atteint de LMC sont de 100mg/jour en phase chronique et 140mg/jour en phase accélérée. En cas d'absence ou perte de réponse thérapeutique une augmentation de la dose jusqu'à 140mg/jour en phase chronique et 180mg/jour en phase accélérée peut être envisagée. La dose doit être administrée en une prise à heure fixe en dehors ou pendant les repas.

c. Nilotinib (Tasigna®), Novartis

- Structure

Comme l'Imatinib le Nilotinib dérive du noyau 2-phenylamino pyrimidines (cadre bleu) et se lie à la tyrosine kinase Bcr-Abl dans sa conformation inactive. Le Nilotinib se fixe au site ATP dépendant du domaine tyrosine kinase de BCR-ABL par quatre liaisons hydrogènes (Thr315, Asp318, Glu286 et Met318). Les groupements méthylimidazole et trifluorométhyle spécifiques du Nilotinib renforcent les interactions avec le domaine kinase. Sa structure chimique est très proche de l'Imatinib, mais sa structure « épouse » plus la forme de la poche de tyrosine kinase d'ABL et est donc moins sensible aux mutations (**Figure 18**).

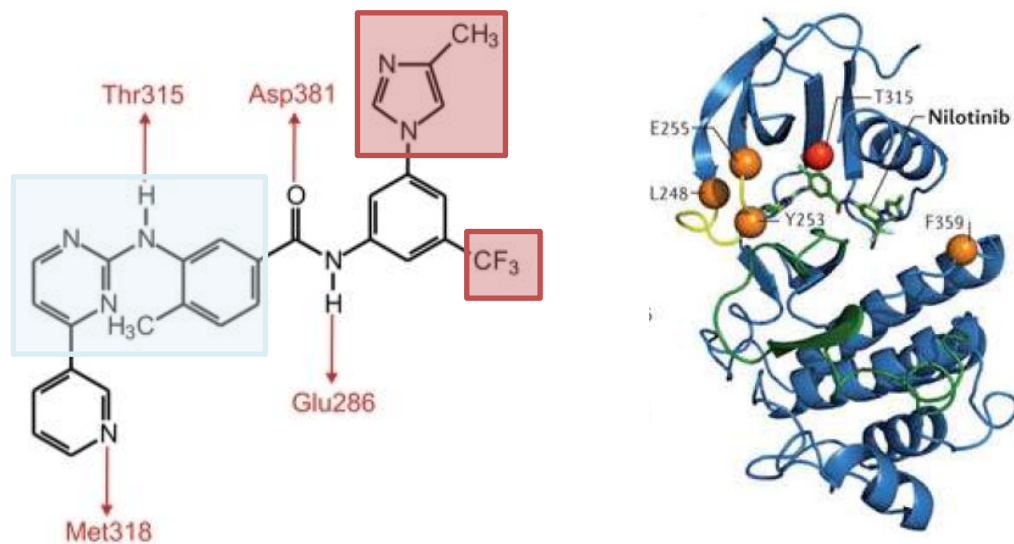


Figure 18 : Structure chimique du Nilotinib et représentation schématique du domaine kinase d'ABL complexé au Nilotinib

- Efficacité

L'étude internationale randomisée de phase III qui a prouvé la supériorité du Nilotinib par rapport à l'Imatinib est l'étude ENESTnd¹⁷ (Evaluating nilotinib efficacy and safety in clinical trials – newly diagnosed patients) qui compare trois bras : Nilotinib 300 mg (deux fois par jour) ; Nilotinib 400 mg (deux fois par jour) ; Imatinib 400mg (une fois par jour). Le Nilotinib a montré sa supériorité dans les deux bras proposés face à l'Imatinib pour l'obtention des réponses cytogénétiques complètes (80% et 78% vs 65%) et même des réponses moléculaires majeures (RMM) (43% et 44% versus 22%) au bout de 12 mois de traitement. Le taux de survie à 24 mois est similaire dans les trois bras (environ 97%). Le profil de sécurité s'est également révélé plus favorable au Nilotinib qu'à l'Imatinib, et notamment à la dose de 300 mg.

Les résultats après 5 ans de suivi dans cette étude sont toujours favorables pour le Nilotinib. Plus de la moitié des patients dans les deux bras Nilotinib (77% dans le bras 300mg et 77% dans le bras 400mg) ont obtenu une réponse moléculaire majeure, contre seulement 60% des patients dans le bras Imatinib.

Le Nilotinib permet d'obtenir une réponse plus rapide et plus profonde qu'avec l'Imatinib avec 66% et 63% de RM4 vs 42% pour l'Imatinib à 5ans et 54% et 52% vs 31% de RM4.5

- Effets secondaires/tolérance

Les effets secondaires directement associés au Nilotinib, en plus des effets classiques des ITK sont, une perturbation des bilans sanguins non hématologiques (glucose, bilan lipidique, lipase, bilan hépatique), des troubles cutanées (prurit, sécheresse). Par ailleurs, depuis peu de temps, il semblerait que le risque d'accident artériel soit plus important avec le Nilotinib qu'avec les autres ITK, d'où la nécessité d'évaluer les facteurs de risques cardio-vasculaires avant de commencer le traitement.

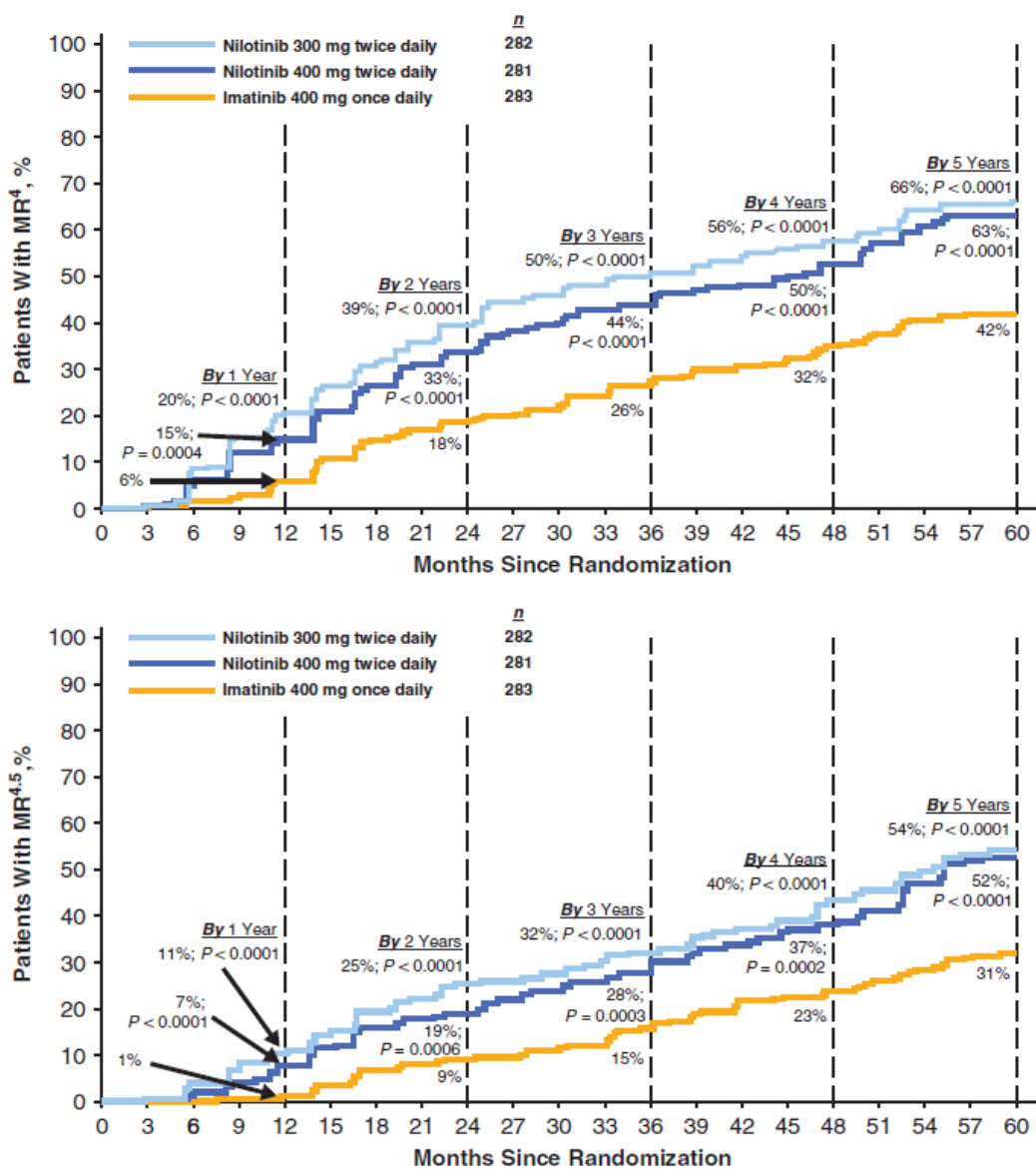


Figure 19 : Comparaison des vitesses d'obtention d'une réponse RM4 et RM4.5 de l'Imatinib par rapport au Nilotinib selon l'étude ENESTnd

- Données pharmacocinétiques

Le Nilotinib est fortement métabolisé par le CYP450 principalement l'isoenzyme CYP3A4 et dans une moindre mesure l'isoenzyme CYP2C8. Comme l'Imatinib et le Dasatinib le Nilotinib est substrat de la BCRP mais pas de la P-gp. Le Nilotinib prolonge l'intervalle QT.

- Posologie

Le Nilotinib est indiqué dans le traitement de la LMC chromosome Philadelphie positive en phase chronique nouvellement diagnostiquée, en phase chronique et en phase accélérée, résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'Imatinib.

Les posologies recommandées chez l'adulte atteint de LMC sont de 600mg/jour en phase chronique nouvellement diagnostiqué et 800mg/jour en phase chronique et accélérée. La dose doit être administrée en deux prises à heure fixe en dehors des repas. En cas d'absence ou perte de réponse thérapeutique aucune augmentation de la dose n'est recommandée.

d. Bosutinib (Bosulif®), Pfizer

- Structure

Le Bosutinib se fixe toujours au domaine tyrosine kinase de la protéine BCR-ABL, mais cette fois lors de sa forme intermédiaire (**Figure 20**).

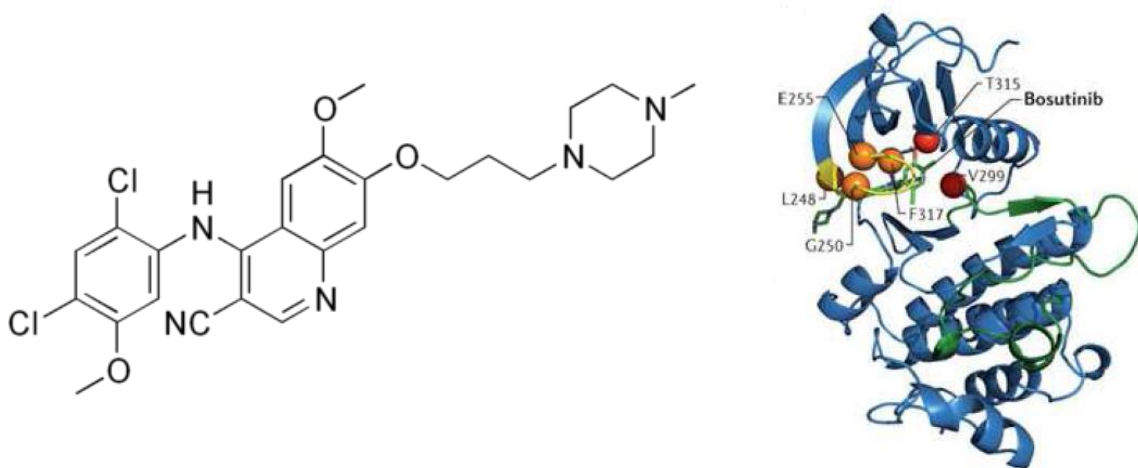


Figure 20 : Structure chimique du Bosutinib et représentation schématique du domaine kinase d'ABL complexé au Bosutinib

- Efficacité

L'étude internationale multicentrique randomisée de phase III BFORE¹⁸ a comparé le Bosutinib (400 mg/jour) à l'Imatinib (400 mg/jour) chez des patients LMC en phase chronique nouvellement diagnostiqués. Les résultats ont été concluants, dès 12 mois de traitement, le Bosutinib a montré sa supériorité pour l'obtention des réponses cytogénétiques complètes (77% vs 66%) et même des réponses moléculaires majeures (RMM) (47% versus 37%). Cependant le taux de survie à 12 mois est similaire dans les deux groupes (environ 98%)

- Effets secondaires/tolérance

Ses effets secondaires les plus courants sont des troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements), une perturbation du bilan hépatique et également, comme les autres ITK, des œdèmes, des éruptions cutanées et de la fatigue.

- Données pharmacocinétiques

Le Bosutinib est fortement métabolisé par le CYP450 principalement l'isoenzyme CYP3A4. Il est également substrat de la P-gp.

- Posologie

Bosulif® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif (LMC Ph+) en phase chronique, en phase accélérée et en crise blastique précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'Imatinib, le Nilotinib et le Dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés

La dose recommandée de Bosutinib est de 500 mg, une fois par jour, par voie orale, au moment des repas. Le traitement est poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Une augmentation de la dose à 600 mg, une fois par jour, au moment des repas, pourra être envisagée en cas d'absence de réponse hématologique

complète (RHC) dans les 8 semaines ou absence de réponse cytogénétique complète (RCyC) dans les 12 semaines.

e. Ponatinib (Iclusig®), Ariad

- Structure

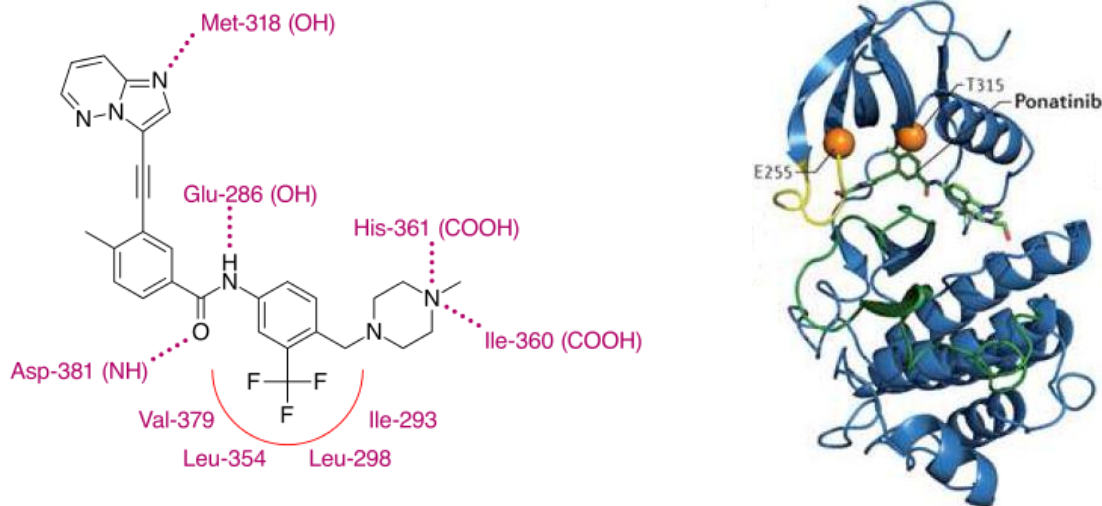


Figure 21 : Structure chimique du Ponatinib et représentation schématique du domaine kinase d'ABL complexé au Ponatinib

- Efficacité

Le Ponatinib, premier inhibiteur de tyrosine kinase de 3^e génération est potentiellement l'un des médicaments les plus puissants contre la LMC actuellement sur le marché. Il serait la seule molécule active sur une mutation génétique particulière et assez fréquente, appelée mutation T315I. La décision d'autorisation a été obtenue suite à un processus accéléré basé sur les résultats de l'étude de phase II, appelé PACE (Ponatinib Ph+ ALL and CML Evaluation) chez des patients atteints de LMC ou de LAL Ph+ qui étaient résistants ou intolérants à un traitement antérieur par un ITK ou qui présentaient une mutation T315I de la protéine BCR-ABL. Le Ponatinib a été administré par voie orale à la dose de 45 mg une fois par jour. Le traitement était administré jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, son administration pouvait être interrompue temporairement ou la dose quotidienne pouvait être réduite à 30 mg ou à 15 mg¹⁹. Le Ponatinib a été administré par voie orale à la dose de 45 mg une fois par jour. Le traitement était administré jusqu'à la progression de la maladie ou

l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, son administration pouvait être interrompue temporairement ou la dose quotidienne pouvait être réduite à 30 mg ou à 15 mg. Dans cette étude, 56 % des patients ont obtenus une réponse cytogénétique majeure à 12 mois ; parmi eux, 51% avaient développé une résistance ou avaient eu des effets indésirables inacceptables et 70% étaient porteurs de la mutation T315I.

Une étude de phase III, EPIC, testant le Ponatinib en première ligne de traitement versus Imatinib avait débuté²⁰.

Elle a malheureusement été stoppée en raison des effets secondaires trop dangereux (thromboses veineuses et artérielles) que cette molécule provoquait et qui étaient probablement associés à la dose administrée trop importante (45mg par jour).

- Effets secondaires/tolérance

Le Ponatinib provoque des thromboses et des occlusions artérielles et veineuses, ainsi qu'une perturbation du bilan sanguin non-hématologique, mais également une thrombocytopenie, des rashes et sécheresses cutanée et des douleurs abdominales

- Posologie

Le Ponatinib est indiqué dans la LMC en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique, pour les patients qui présentent une résistance au Dasatinib ou au Nilotinib ; une intolérance au Dasatinib ou au Nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par Imatinib n'est pas cliniquement approprié ; ou qui expriment la mutation T315I. La posologie initiale recommandée est de 45 mg de Ponatinib une fois par jour. Pour la dose standard de 45 mg une fois par jour, le traitement doit se poursuivre tant qu'aucun signe de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable ne se manifeste chez le patient.

III. Réponse optimale et échec thérapeutique

Les recommandations de l'ELN (*European LeukemiaNet*) et de la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) définissent les réponses optimales, intermédiaires et les échecs au traitement par ITK utilisé en première ou en deuxième ligne.

Une réponse optimale (« zone verte ») est associée avec la meilleure survie sans progression à long terme, c'est à dire, une survie comparable à celle de la population générale. Cette situation, la meilleure, indique qu'aucun changement de stratégie thérapeutique n'est nécessaire. En revanche, l'échec (« zone rouge ») indique que le patient devrait se voir administrer un traitement alternatif afin de limiter le risque de progression et de décès. Entre ces deux zones, les experts de l'ELN et NCCN ont défini une zone d'alarme (réponse intermédiaire « zone jaune »). Cette zone indique qu'un suivi resserré doit être pratiqué afin de permettre un changement de stratégie dans les meilleurs délais en cas d'échec de la thérapie (Figure 22).

Response Milestones				
<i>BCR-ABL1</i> (IS)	3 Months	6 Months	12 Months	> 12 Months
> 10% ^b	YELLOW	RED		
> 1%–10%	GREEN		YELLOW	RED
> 0.1%–1%	GREEN			YELLOW
≤ 0.1%	GREEN			

	Clinical considerations	Second-line and subsequent treatment options
RED	<ul style="list-style-type: none"> Evaluate patient compliance and drug interactions Mutational analysis 	<ul style="list-style-type: none"> Switch to alternate TKI and evaluate for HCT
YELLOW	<ul style="list-style-type: none"> Evaluate patient compliance and drug interactions Mutational analysis 	<ul style="list-style-type: none"> Switch to alternate TKI or continue same TKI^c or dose escalation of imatinib (to a maximum of 800 mg) and evaluate for HCT
GREEN	<ul style="list-style-type: none"> Monitor response and side effects 	<ul style="list-style-type: none"> Continue same TKI^d

Abbreviations: HCT = hematopoietic cell transplant; IS = International Scale; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

Figure 22 : Réponse optimale (vert), intermédiaire (jaune) et les échecs (rouge) au traitement par ITK défini par la NCCN

Une réponse optimale est définie par une chute du ratio BCR-ABL/ABL (exprimé sur l'IS) de 1 log (10%) à trois mois (réponse moléculaire précoce), de 2 log (1%) à 6 mois et de 3 logs (0.1%) après 12 mois de thérapie (réponse moléculaire majeure (RMM3)). Un échec est défini lorsque la réponse moléculaire reste supérieure à 10% après 6 mois, et supérieure à 1% après 12 mois de thérapie (**Figure 23**).

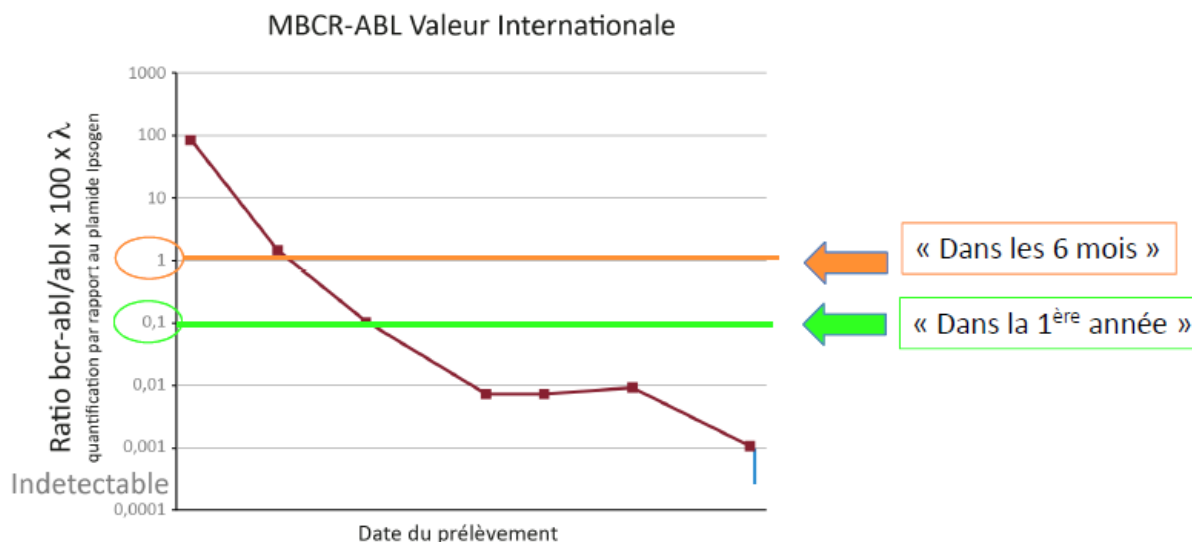


Figure 23 : Courbe représentant l'évolution en fonction du temps du ratio BCR-ABL/ABL pour une réponse optimale

1) Recommandations de la ELN

La European Leukemia Net (ELN) fournit des recommandations de traitement et de prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique basées sur les meilleures données scientifiques disponibles au moment de la publication. Elles sont développées dans le but d'aider les médecins à fournir à leurs patients les meilleurs soins et le traitement le plus adapté à leur maladie. Le choix du médicament pour le traitement de la LMC est également basé sur le profil d'effets secondaires du médicament ou s'il y a d'autres médicaments pris en parallèle et sur la présence de résistances dues à des mutations précises ou d'autres pathologies existantes.

Le **tableau 1** fournit le guide des traitements à prendre en première et seconde ligne pour un patient atteint de Leucémie Myéloïde Chronique, en phase chronique.

Intention de traitement	Quels patients ?	Quel traitement ?
1 ^{ère} intention	Tous les patients	400 mg d'imatinib une fois par jour, 300 mg de nilotinib deux fois par jour ou 100 mg de dasatinib une fois par jour. La détermination du type HLA* des patients et des frères et soeurs doit être réalisée seulement en cas d'alertes (risque élevé, anomalies chromosomiques additionnelles majeures-dans les cellules possédant le chromosome Philadelphie).
2 ^{ème} intention (après l'imatinib, le nilotinib ou le dasatinib)	Patients éprouvant une toxicité ou une intolérance	<i>Chez les patients intolérants</i> : Passer à l'un des autres inhibiteurs de tyrosine kinase autorisé en 1 ^{ère} intention à une dose standard. <i>Chez les patients résistants</i> : Une dose plus élevée (400 mg d'imatinib deux fois par jour, 400 mg de nilotinib deux fois par jour, 70 mg de dasatinib deux fois par jour ou 140 mg de dasatinib une fois par jour), prenant en compte des mutations potentielles, les effets indésirables des traitements précédents et les maladies associées qui pourraient interférer. Un changement de médicament est préférable à une augmentation de la dose d'imatinib.
2 ^{ème} intention (après l'imatinib)	Patients pour lesquels le traitement a échoué	Dasatinib, nilotinib, bosutinib (500 mg une fois par jour) ou ponatinib (45 mg une fois par jour). Déterminer le typage HLA des patients et de leurs frères et soeurs.
2 ^{ème} intention (après le nilotinib)	Patients pour lesquels le traitement a échoué	Dasatinib, bosutinib ou ponatinib. Déterminer le typage HLA des patients et de leurs frères et soeurs. Envisager la greffe de cellules souches
2 ^{ème} intention (après le dasatinib)	Patients pour lesquels le traitement a échoué	Nilotinib, bosutinib ou ponatinib. Déterminer le typage HLA des patients et de leurs frères et soeurs. Envisager la greffe de cellules souches
3 ^{ème} intention (après deux inhibiteurs de tyrosine kinase)	Patients qui n'ont pas réagi et/ou sont intolérants à deux inhibiteurs de tyrosine kinase Tous les patients éligibles	Un des inhibiteurs de tyrosine kinase restants. La greffe de cellules souches, si elle est faisable, peut être recommandée.
Quelle que soit la ligne de traitement	Patients porteurs de la mutation T315I	Le ponatinib. Déterminer le typage HLA des patients et de leurs frères et soeurs. Envisager la greffe de cellules souches.

Tableau 1 : guide des traitements à prendre en première et seconde ligne

2) Suivi du patient

Les patients doivent être suivis régulièrement en consultation après 1, 3, 6 et 12 mois de traitement la première année en l'absence d'évènements indésirables.

Le suivi a plusieurs objectifs :

- apprécier l'efficacité du traitement
- détecter une intolérance au traitement
- en cas de perte d'efficacité, préciser le mécanisme d'échappement et détecter l'évolution de la maladie

Le suivi du traitement repose sur :

- L'examen clinique : disparition de la splénomégalie et des symptômes en rapport avec la maladie
- Le bilan biologique : hebdomadaire avec hémogramme, ionogramme, fonction rénale (créatininémie, uricémie) et fonction hépatique (ASAT, ALAT), réalisé le premier mois puis répété une fois par mois, voire tous les 3 mois. Cela permet de détecter une éventuelle cytopénie ou toxicité hépatique ainsi que des troubles hydro électrolytiques.
- La disparition de chromosome Philadelphie sur caryotype médullaire s'effectue à 6 mois, 12 mois puis tous les 6 mois jusqu'à obtention d'une RCyC. Après, il n'est plus réalisé que tous les ans afin de dépister d'éventuelles anomalies chromosomiques surajoutées.
- La maladie résiduelle est évaluée également par RT-QPCR de manière trimestrielle jusqu'à une réponse moléculaire majeure puis au minimum annuellement. Plusieurs études^{21, 22, 23} ont montré qu'il y avait une relation entre une réponse moléculaire précoce et faible risque de progression de la maladie. Par exemple Hanfstein et coll. ont montré que la survie globale à 5 ans des patients avec un taux de transcrit BCR-ABL > 10% à 3 mois et 6 mois est respectivement de 87 % et 86%, pour un taux de transcrit BCR-ABL entre 1 et 10% la survie globale à 5 ans est respectivement de 94% et 90% et pour un taux de transcrit BCR-ABL < 1% la survie globale à 5 ans est de 97%.

La **Figure 25** représente la courbe obtenue en cas de réponse optimale au traitement avec la première partie de la courbe correspondant à l'obtention de la réponse cytogénétique complète (<1%), la seconde partie correspondant à l'obtention lente, progressive et continue de la réponse moléculaire majeure (<0.1%) puis complète (<0.01%).

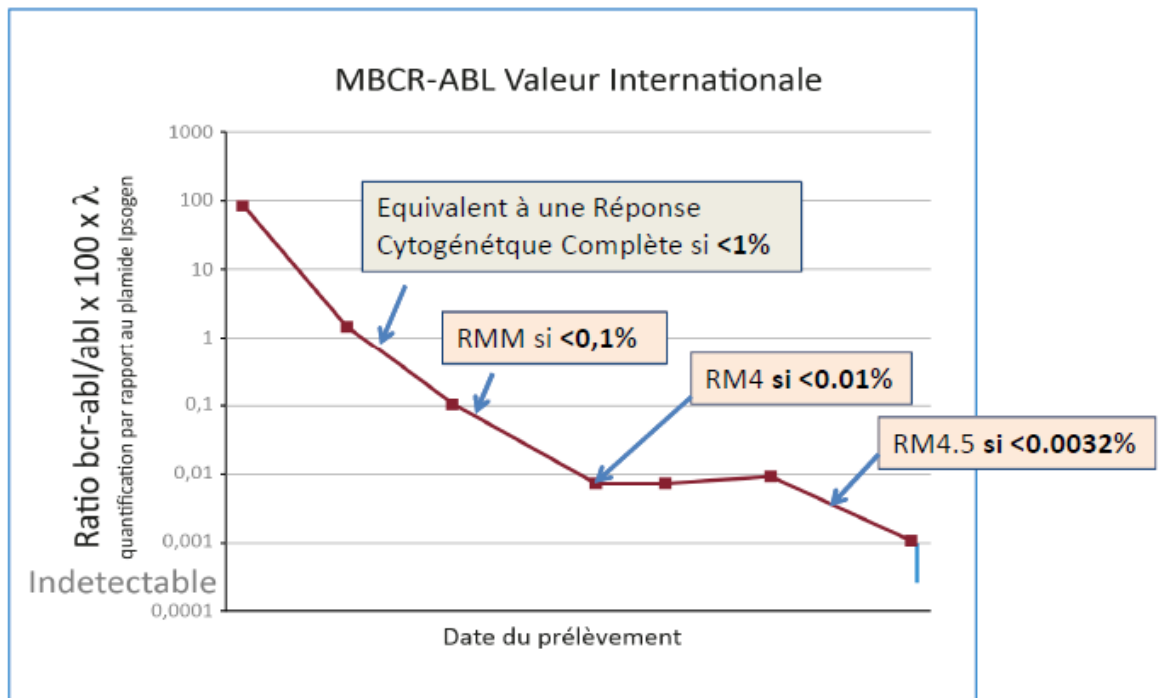


Figure 25 : Courbe obtenue en cas de réponse optimale au traitement ITK

IV. Facteurs de non réponse au traitement

1) Intolérance

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

Lors de la survenue d'effets indésirables hématologiques, associés malgré tout à une bonne réponse thérapeutique, le traitement par ITK devrait être poursuivi sous surveillance clinique stricte associée à un traitement correcteur. En cas d'anémie, des transfusions d'érythrocytes ou d'érythropoïétine peuvent être envisagées ; en cas de neutropénie, un facteur de croissance de type G-CSF (« granulocyte-colony stimulating factor ») peut être administré et en cas de thrombopénie on peut avoir recours à des transfusions de plaquettes. Si les symptômes persistent plus de quatre semaines, une nouvelle évaluation est indispensable et l'arrêt du traitement pourra être envisagé.

En cas d'effets indésirables non hématologiques, le traitement varie en fonction du type et de l'intensité de la toxicité. En effet, concernant les effets indésirables de grade 1 ou 2 suivant la nomenclature de l'OMS, il convient de tout d'abord les traiter de manière symptomatique et de poursuivre le traitement. Un changement de traitement est indiqué seulement si les symptômes persistent ou s'aggravent. En cas de survenue d'effets indésirables de grade 3 ou 4, l'ITK doit être interrompu et un traitement symptomatique commencé. La pause thérapeutique devrait durer jusqu'à disparition complète des symptômes. Une reprise du traitement peut être envisagée mais si les symptômes récidivent, le traitement devra être modifié. Même si le profil de chaque inhibiteur de tyrosine-kinase est plutôt comparable, les réactions croisées sont rares.

2) Résistances

On définit deux catégories de résistance : on parle de résistance primaire lorsqu'on n'observe aucune réponse après le traitement initial; tandis que l'on parle de résistance secondaire lorsque la résistance se développe après l'achèvement d'une réponse objective

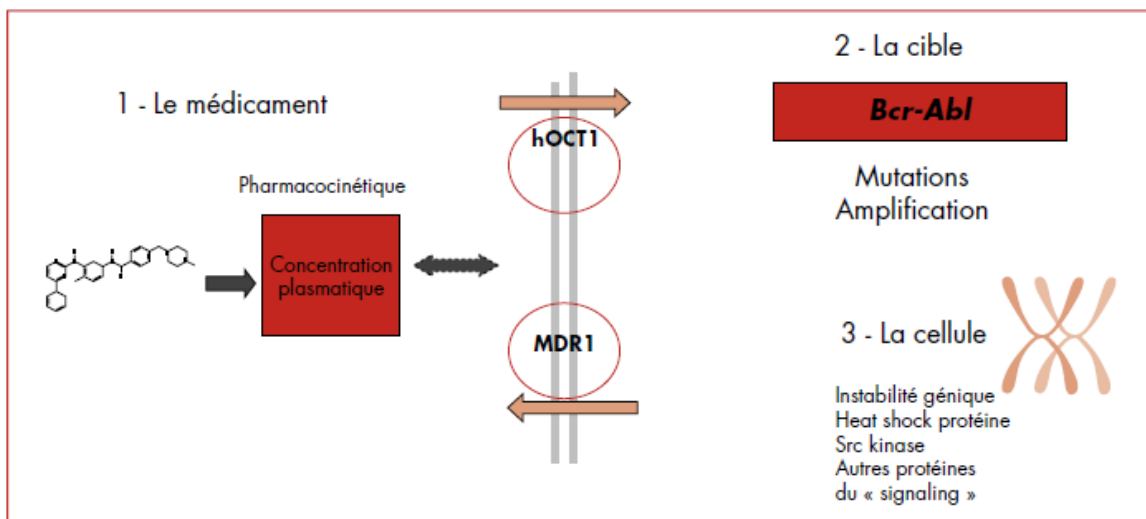


Figure 26 : Schéma représentant les trois types de résistance possible lié soit au médicament, la cible ou la cellule

a. Résistances dépendantes du médicament

La diminution de la concentration intracellulaire en ITK peut résulter d'un mécanisme de résistance pharmacocinétique. En effet, des études ont montré qu'il y avait un lien entre réponse moléculaire majeur et concentration plasmatique en ITK.

R. Larson a rapporté les résultats du dosage de l'Imatinib chez les patients de l'essai IRIS²⁴. En divisant les patients en trois groupes selon le dosage d'Imatinib à J29 (< 647 ng/mL, 647-1170 ng/mL et > 1170 ng/mL), les proportions des patients en réponse cytogénétique complète et en réponse moléculaire majeure sont de 65 %, 83 % et 90 % à 4 ans respectivement donc la proportion de patients en réponse cytogénétique complète et en réponse moléculaire majeure est plus importante chez les patients dont le dosage d'Imatinib est plus important. Pour ce qui concerne la réponse moléculaire majeure, le taux seuil semble être de 1002 ng/mL. Ainsi une concentration inférieure à ce seuil peut être associée à un facteur potentiel de résistance.

Une surexpression du gène MDR-1 (gène de la P-gP) peut entraîner une augmentation de l'efflux c'est-à-dire l'expulsion de l'ITK hors de la cellule²⁵. A l'inverse si le niveau d'expression du gène OCT-1 responsable en partie de l'influx est élevé, il n'y a pas de différence significative de réponse en fonction de la dose d'Imatinib reçue dans l'essai TIDEL²⁶. En revanche, si le niveau d'expression de OCT-1 est faible, les patients sont moins bons répondeurs.

b. Résistances dépendantes de la cible

- Mutations de l'oncogène *BCR-ABL*

Les mutations de la cible biologique *BCR-ABL* sont la principale cause d'échec clinique du traitement par ITK. Les mutations ponctuelles dans *BCR-ABL* diminuent la sensibilité des ITK. Elles peuvent se produire au niveau de

- la boucle P sur le site de liaison de l'ATP, cette région de mutation est la plus commune
- de la région proximale T315, la substitution de la thréonine par l'isoleucine au niveau de l'acide aminé 315 (T315I) suffit pour empêcher la fixation de l'ITK. En effet, une étude a démontré que six sur neuf patients en phase blastique, présentant une résistance à l'Imatinib, retrouvaient dans leur séquence ABL cette mutation.

- de la boucle catalytique : il y a alors augmentation de l'activité kinase.

- De la boucle d'activation : cette mutation empêche le maintien de la kinase en conformation inactive

Ces mutations ponctuelles constituent la cause connue de résistance la plus fréquente. Plus la maladie est avancée, plus la probabilité d'une mutation est élevée. La mutation T315I est l'une des mutations les plus préoccupantes car elle confère à elle seul une résistance à tous les ITK à l'exception du Ponatinib. Le **tableau 2** répertorie le taux de réponse obtenue selon le statut mutationnel.

Mutation	Major Cytogenetic Response, n/N (%)			
	Bosutinib ⁹⁵	Dasatinib ¹³⁹	Nilotinib ¹⁴⁰	Ponatinib ¹⁴¹
E255K ^a	NR	9/16 (56%)	3/7 (43%)	8/13 (62%)
E255V ^a	NR	4/11 (36%)		1/4 (25%)
E459K	NR	NR	NR	3/7 (43%)
F317L ^b	1/7 (14%)	2/14 (14%)	NR	13/29 (45%)
F359C ^a	1/2 (50%)	3/5 (60%)	1/11 (9%)	1/7 (14%)
F359V ^a	2/3 (67%)	17/27 (63%)		11/20 (55%)
F359I ^a	2/2 (100%)	10/12 (83%)	NR	3/4 (75%)
G250E ^c	0/5 (0%)	29/60 (48%)	3/5 (60%)	8/12 (67%)
H396R	NR	17/33 (52%)	NR	1/5 (20%)
L248V	NR	10/15 (67%)	NR	1/2 (50%)
M244V	2/3 (67%)	27/26 (59%)	NR	4/9 (56%)
M351T	NR	28/54 (52%)	NR	1/2 (50%)
Y253H ^a	5/6 (83%)	15/23 (65%)	1/8 (13%)	1/2 (50%)
V299L ^{b,c}	0/2 (0%)	NR	NR	3/8 (38%)

Abbreviation: NR, not reported.

^aBCR-ABL1 mutations resistant to nilotinib.

^bBCR-ABL1 mutations resistant to dasatinib.

^cBCR-ABL1 mutations resistant to bosutinib.

Tableau 2 : statut mutationnel et taux de réponse correspondant

- Amplification et duplication de l'oncogène *BCR-ABL*

D'autres mutations conduisent à la modification quantitative par amplification de l'oncogène *BCR-ABL* entraînant une surexpression de la protéine de fusion BCR-ABL. Les patients présentant une résistance due à une surexpression de la protéine peuvent alors répondre lorsque l'on augmente les concentrations d'ITK.

c. Résistances dépendantes de la cellule

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

Les kinases de la famille des Src (SFks) apparaissent comme l'une des possibles voies pouvant altérer la réponse aux ITK et favoriser la progression de la maladie.

3) Mauvaise observance

Les ITK sont des traitements chroniques pris par voie orale à domicile ce qui complique le contrôle médical de l'observance. La mauvaise observance concerne environ 30% des patients et impacte directement leur réponse thérapeutique.

L'observance d'un traitement oral est une contrainte. Le patient doit :

- Respecter la dose et les horaires de prise du traitement
- Respecter le calendrier des analyses biologiques et donc respecter les dates de rendez-vous de consultation avec son médecin.
- Eviter certains aliments et médicaments pouvant interférer avec le traitement
- Eviter de partir en vacances sans son ordonnance.

Plusieurs études ont montré que la bonne observance avait un effet très important sur la réponse au traitement. Ibrahim et *coll*²⁷ ont reporté dans une étude que 26% des patients sous Imatinib avait une observance de moins de 90%. De même ils ont démontré que la probabilité de perdre sa réponse cytogénétique au bout de deux ans était bien plus importante pour les patients dont l'observance était de moins de 85% que pour ceux qui avait une bonne adhérence au traitement (26,8% versus seulement 1,5%).

4) Interactions médicamenteuses

Le Bosutinib, le Dasatinib, l'Imatinib et le Nilotinib sont métabolisés par le cytochrome P450. Les molécules qui sont inducteurs du CYP3A4 ou CYP3A5 peuvent diminuer la concentration plasmatique en TKI alors que les molécules qui inhibent ou sont métabolisées par le CYP3A4 peuvent induire une augmentation de la concentration plasmatique en TKI. L'administration concomitante de ces molécules peut être responsable d'un échec thérapeutique. De même les IPP sont à éviter avec le Dasatinib et le Bosutinib. Les IPP augmentent le pH gastrique ce qui peut diminuer l'absorption de ces ITK.

Arrêt des inhibiteurs de tyrosine kinase en situation de réponse moléculaire complète

I. Introduction

La découverte et l'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase dans la LMC ont transformé la prise en charge thérapeutique du patient. Néanmoins malgré une espérance de vie comparable à une population non malade le maintien d'un ITK à vie est contraignant pour le patient.

Les effets secondaires de ces molécules peuvent être plus ou moins importants, graves et fréquents ce qui peut être handicapant pour le patient. De ce fait la tolérance à long terme du traitement en particulier chez les jeunes patients peut engendrer une mauvaise observance du patient de même qu'un arrêt prématuré du traitement.

Le problème de la fertilité et de la grossesse entre également en compte. En effet, la procréation est interdite sous traitement par ITK du fait du pouvoir repro-toxique de ces molécules.

La question de l'arrêt de traitement chez les patients très bon répondeur est donc légitime. Mais peut-on arrêter le traitement ?

Les premières tentatives d'arrêt de l'Imatinib ont été reportées en 2004 par Cortes et coll.²⁸

Les résultats obtenus n'ont pas été concluant puisque les trois patients pour qui le traitement a été interrompu ont vu la maladie réapparaître en quelques mois et ceux malgré un transcrit indétectable sous traitement de 6 mois, 12 mois et 18 mois chacun. Ces premiers résultats sont en faveur d'un traitement à vie sous ITK mais on peut critiquer ici le faible nombre de patients inclus de même qu'une courte période pour laquelle le transcrit est indétectable.

En 2007 une étude pilote a été mise en place par FI-LMC²⁹ (Intergroupe Français des leucémies myéloïdes chroniques). Dans cette étude, le critère d'inclusion pour prétendre à un arrêt de traitement était d'avoir un transcrit indétectable depuis au moins deux ans sous traitement par Imatinib. Les patients pouvaient également avoir reçu ou non de l'interféron. Parmi les 12 patients recrutés 6 ont rechutés dans les 6 premiers mois alors que les 6 autres étaient toujours en rémission après 18 mois. Rien n'explique cette différence cependant il

semblerait que les patients ayant rechutés aient une durée moyenne d'obtention de la réponse moléculaire complète plus longue (11 mois versus 8,5 mois). Cela va donc dans le sens que plus un patient est répondeur et plus son transcrit baisse rapidement, meilleure sera sa réponse.

Devant ces premiers résultats encourageant de nombreux essais cliniques ont vu le jour afin de déterminer chez quels patients et dans quelles conditions un arrêt du traitement peut être envisagé. Quelles sont les raisons d'une rechute ? Quels sont les facteurs prédictifs ? Chez les patients qui ne rechutent pas, est-ce qu'il n'y a plus du tout de maladie résiduelle ou bien les cellules restantes ne sont plus en état de prolifération ?

II. Arrêt de l'Imatinib

1) Etude STIM

C'est dans ce contexte que l'étude multicentrique STIM³⁰, ou STop IMatinib a été mise en place par le groupe Fi-LMC. Les critères d'inclusion étaient d'être traités par Imatinib depuis au moins 3 ans et d'avoir une réponse moléculaire RM 4.5 depuis au moins 2 ans sans fluctuation. Le traitement est réintroduit dès lors que le transcrit est à nouveau détectable sur 2 prélèvements successifs. Les prélèvements sont effectués tous les mois la première année puis tous les 2 mois pendant une durée de 96 mois.

Parmi les 100 patients inclus dans cette étude, une rechute moléculaire a été constatée pour 58 d'entre eux dans les 6 premiers mois et seulement 3 rechutes tardives (au 19ème, 20ème et 22ème mois d'arrêt). Un patient est décédé au bout de 10 mois sans rapport avec la LMC. Donc **38%** des patients sont toujours en rémission sans traitement après 5 ans de suivi (**Figure 27**). Pour tous les patients ayant rechuté, la reprise de l'Imatinib a permis le retour d'une réponse moléculaire, aucune progression de la maladie a été répertoriée.

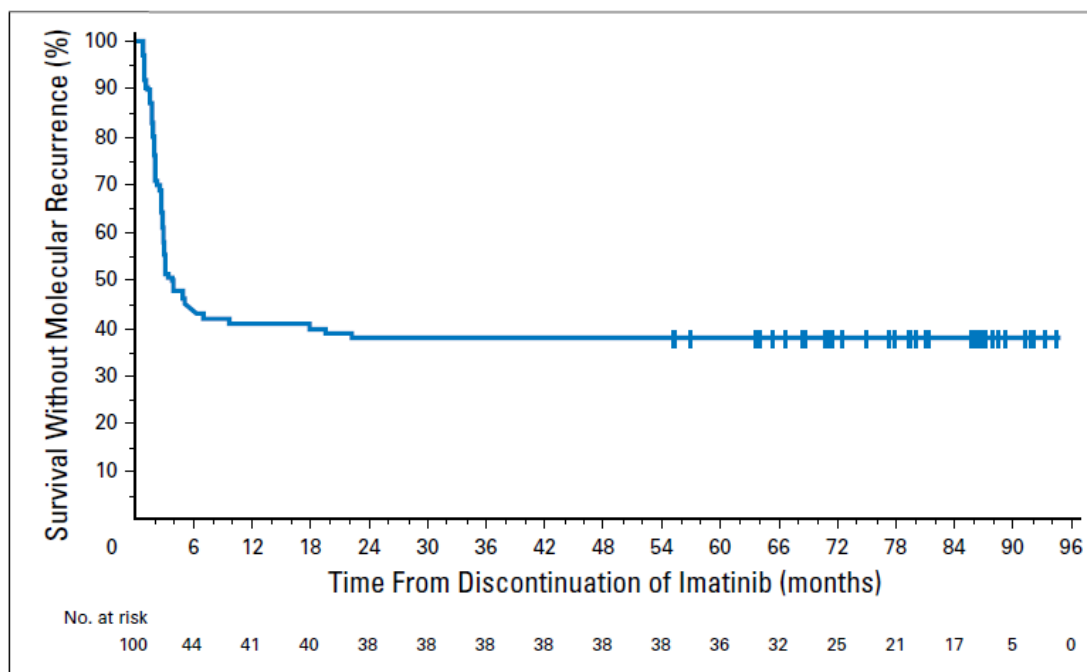


Figure 27 : Courbe représentant le taux de rémission après arrêt de l’Imatinib en fonction du temps

De plus, une analyse des caractéristiques de la population étudiée a permis d’identifier les facteurs prédictifs de rechute puisque il semble y avoir un lien significatif entre le score de Sokal, la durée de traitement par Imatinib et le retour de la maladie (**Figure 28**). Avec un score de Sokal faible ou intermédiaire on constate qu’on a 54% des patients qui n’ont pas rechuté à 24 mois alors qu’avec un score de Sokal élevé ils sont 13%. De même il semblerait qu’il y’ait moins de rechute constatée avec une durée de traitement par Imatinib supérieure à 54 mois (80% vs 50% à 24 mois).

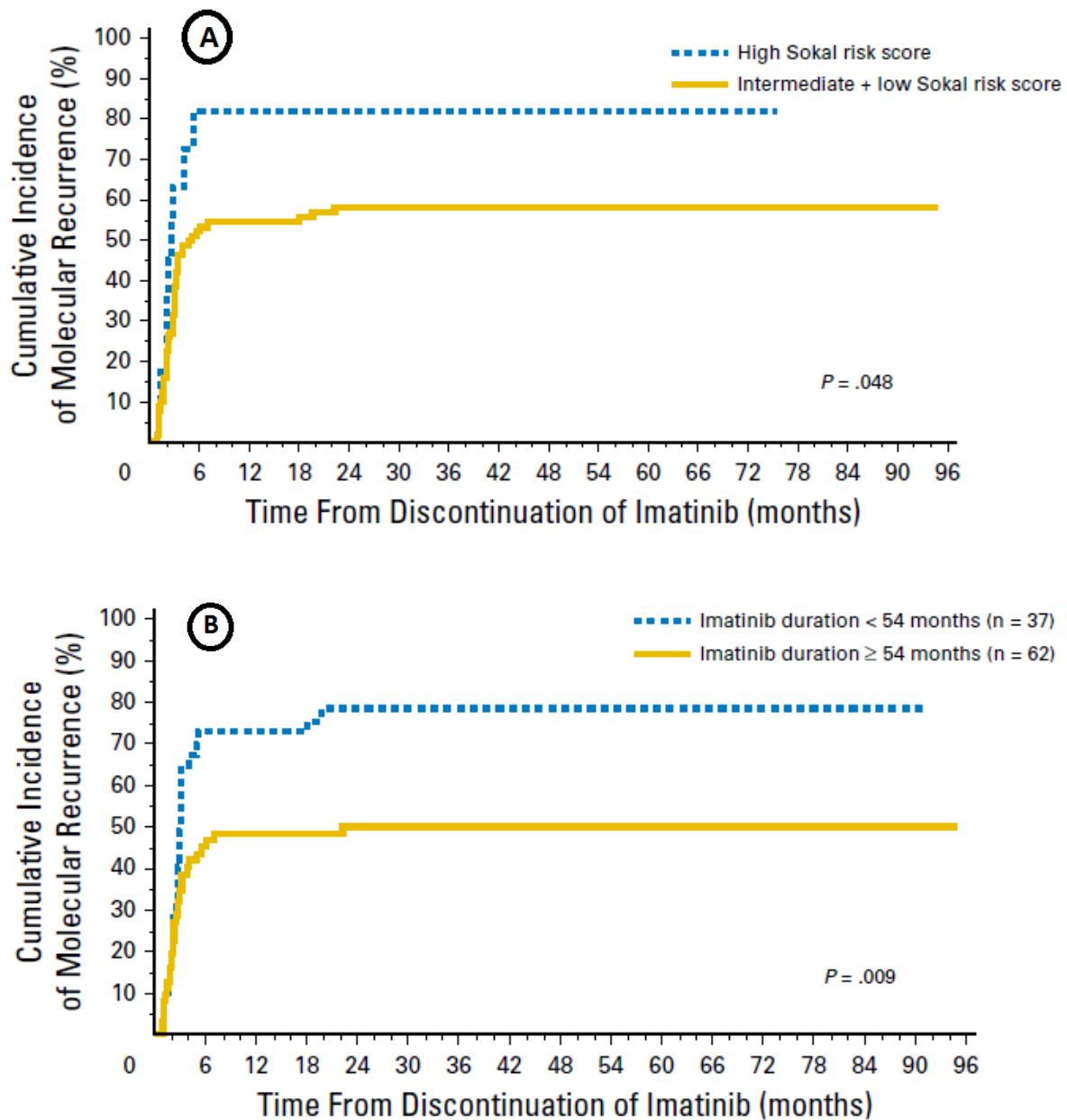


Figure 28 : Courbes représentant le taux de rémission après arrêt de l’Imatinib selon le score de Sokal (A) ou la durée sous Imatinib (B)

Lors du suivi moléculaire des patients inclus dans l’étude STIM, il a été remarqué que certains patients n’avaient pas une réponse moléculaire très stable dans le temps : le transcrit était détectable à certain point puis redevenait indétectable ensuite. Les chercheurs se sont donc posés la question de savoir si la définition de rechute telle qu’elle était définie jusqu’à présent (à savoir réapparition du transcrit), n’était pas à revoir. Une nouvelle étude A-STIM (According Stop IMatinib)³¹ a été réalisée par la même équipe avec des critères d’inclusion

identique à l'étude STIM à l'exception que les patients pouvaient avoir eu une fluctuation du transcrit avant l'entrée dans l'étude et que le critère de reprise du traitement était la perte de la RMM et non plus juste la réapparition du transcrit. La durée médiane de traitement par Imatinib avant arrêt est de 79 mois et la durée de réponse moléculaire complète (transcrit indétectable) est de 41 mois. Parmi les 80 patients de l'étude 42 étaient classés à l'inclusion comme ayant une réponse moléculaire instable (au moins un prélèvement où le transcrit est détectable). Après 36 mois d'arrêt du traitement **61 %** des patients étaient toujours en rémission. Cette étude a permis de montrer que la fluctuation du transcrit n'est pas un critère d'exclusion et que la perte de la RMM peut être utilisée comme critère de réintroduction du traitement. Les chercheurs ont également pu constater que les patients ayant reçu de l'IFN avant le traitement par Imatinib avaient un taux de rechute moins important que ceux ayant pris Imatinib en première ligne (28.8% à 24mois vs 44.7%)

2) Etude TWISTER³²

Cette étude australienne similaire à l'étude STIM1 a confirmé ces résultats avec des taux de rémission sans traitement similaire. Les 40 patients inclus ont été traités par Imatinib au minimum 3 ans avec un transcrit indétectable (< RM 4.5) depuis au moins 2 ans sans fluctuations. Un seul prélèvement montrant la perte de la RMM ou la réapparition du transcrit sur 2 prélèvements consécutifs engendrait la reprise du traitement. La durée médiane de traitement par Imatinib avant arrêt est de 70 mois et la durée de réponse moléculaire complète (transcrit indétectable) est de 36 mois. L'analyse statistique décrit un taux de rémission sans traitement à 2 ans de **47,1 % (Figure 29)**. La majorité des rechutes (66%) a eu lieu dans les 6 premiers mois après arrêt et plus aucune après le 27ème mois. Il est important de préciser une nouvelle fois que tous les patients ayant rechuté ont tous été à nouveau sensible à l'Imatinib une fois réintroduit. Tenter l'arrêt du traitement ne semble pas présenter un grand danger pour les patients.

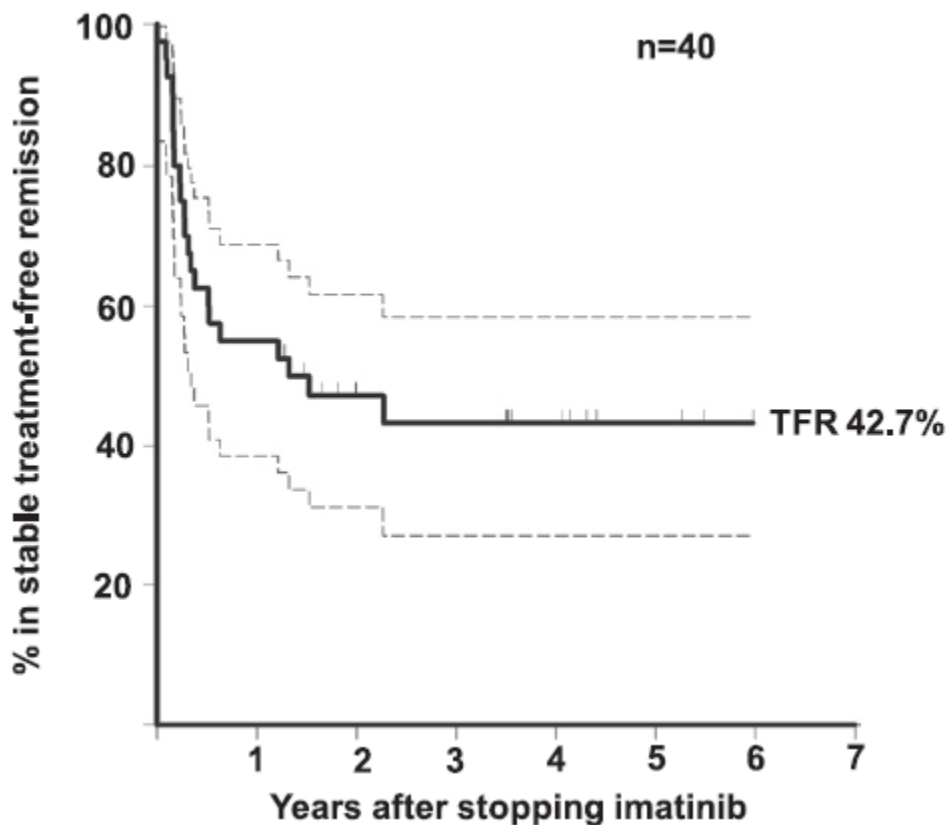


Figure 29 : Courbe représentant le taux de rémission après arrêt de l’Imatinib en fonction du temps

3) Etude KID

Les facteurs prédictifs pour un arrêt de traitement plus sûr, avec moins de rechute à long terme ont été étudiés dans l’étude KID (Korean Imatinib Discontinuation Study)³³. Au total, 90 patients en phase chronique, ayant reçu de l’Imatinib en première ligne depuis plus de 3 ans et ayant un transcrite BCR-ABL indétectable (RM 4.5) depuis au moins 2 ans ont été inclus. Les patients suivis au minimum 12 mois ont été analysés. La reprise du traitement après l’arrêt est définie par la perte de la RMM sur 2 prélèvements consécutifs à 4 semaines d’intervalle lors des 6 premiers mois d’arrêt, puis toutes les 8 semaines jusqu’à un an et enfin toutes les 12 semaines. La durée médiane de traitement par Imatinib avant arrêt est de 80.8 mois et la durée de réponse moléculaire complète (transcrite indétectable) est de 39.9 mois. Le taux de rémission sans traitement obtenu à 1 an et 2 ans sont respectivement de 62,2% et

58,5%. Tous les patients ayant rechuté ont repris le traitement et ont retrouvé leur RMM en quelques mois.

La première observation de cette étude est l'apparition d'un syndrome de sevrage post ITK avec l'aggravation ou même l'apparition de douleurs musculo-squelettiques et de prurit suite à l'arrêt de l'Imatinib chez 30% des patients. Il a été prouvé statistiquement ($P=0,003$) par cette étude, que les patients présentant ce syndrome, avaient une plus grande probabilité de garder leur rémission sans traitement plus longtemps que les autres (79,5% versus 49,2%).

La durée de traitement par Imatinib avant arrêt du traitement semble avoir une importance sur le taux de rechute. C'est le facteur prédictif le plus étudié et celui qui semble avoir le plus d'impact. Dans cette étude pour une durée de traitement inférieure à 62 mois seulement 40% des patients sont encore en rémission contre 65.7% pour un traitement supérieur à 62 mois.

La durée pendant laquelle le transcrit est indétectable (< 36 mois vs > 36 mois on obtient 48.4% vs 64.8 % de rémission) de même que la vitesse à laquelle le transcrit indétectable est obtenu (pour < 24 mois vs > 24 mois on obtient 48.6% vs 64.8% de rémission) semblent influencer le taux de rémission.

Enfin le score de Sokal influence le taux de rémission. Pour un score de Sokal faible ou intermédiaire on obtient 62.1 % et 60.6 % de patients toujours en rémission à 12 mois contre 46.7% pour un score de Sokal élevé.

Les études STIM, TWISTER et KID ont démontré que l'arrêt de l'Imatinib sans rechute était possible pour 40 à 60 % des patients. Les facteurs prédictifs de rechute selon ces études semblent être la durée du traitement, la durée avec un transcrit indétectable (RM 4.5), la vitesse d'obtention d'un transcrit indétectable, le score de Sokal et l'utilisation de l'interféron comme premier traitement. La fluctuation du transcrit quant à lui n'est pas un facteur d'exclusion. L'utilisation de la RMM comme seuil pour la réintroduction du traitement semble judicieuse puisque standardisée

4) Etude EURO-SKI (European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor)³⁴

Cette étude Européenne non randomisée, multicentrique, effectuée dans 11 pays est une des plus grosses études jamais réalisée sur ce sujet. Les critères d'éligibilité sont plus souples que pour les études précédentes puisque les 755 patients inclus devaient avoir un traitement par TKI depuis au minimum 3 ans avec un transcrit indétectable ($< \text{RMM } 4$) depuis au moins 1 an. La rechute moléculaire a été définie par la perte de RMM, le traitement est réintroduit dès lors qu'un seul prélèvement montre un transcrit supérieur à 0.1% ($> \text{RMM}$). Les prélèvements sont effectués tous les mois les 6 premiers mois puis toutes les 6 semaines jusqu'à 1 an et tous les 3 mois ensuite.

Les patients pouvaient avoir été traités par ITK en première ligne (48%), parmi eux 93% étaient traités par Imatinib, 1,6% par Dasatinib et 5% par Nilotinib. Par ailleurs, 48 % avaient reçu un prétraitement avec hydroxycarbamide, IFN ou les deux avant d'être traités en seconde ligne par un ITK.

Parmi les 755 patients évaluable, une rechute moléculaire ($> \text{RMM}$) a été constatée pour 39% d'entre eux dans les 6 premiers mois et 49 % d'entre eux à 24 mois. Le taux de rémission sans traitement à 2 ans est donc de 51%. Comme dans l'étude STIM, la plupart des récurrences sont intervenues très rapidement, au cours des 6 premiers mois (80%).

En terme de facteurs prédictifs de récurrences, dans une cohorte de patient ayant été traité par de l'Imatinib (405 patients) la probabilité d'être toujours en RMM à 6 mois d'arrêt de traitement a été associée à une durée plus longue de traitement par Imatinib (63 % pour une durée de traitement supérieure à 5.8 ans vs 41% pour une durée inférieure) et une réponse moléculaire plus longue avant arrêt du traitement (61 % pour une durée de traitement supérieure à 3.1 ans vs 44% pour une durée inférieure).

Il semblerait que la profondeur de la réponse moléculaire (RM4 vs RM4.5 vs RM5), de même qu'un prétraitement par interféron n'aient pas d'effet significatif sur le taux de survie.

Par ailleurs, 15 % des patients ont été victimes du syndrome de sevrage post ITK, déjà apparu lors de l'étude Coréenne KID. Les effets répertoriés ont été principalement des douleurs musculo-squelettiques, des sueurs, une fatigue, une perte de poids, des éruptions cutanées et des épisodes dépressifs

En conclusion, l'arrêt de l'Imatinib chez les patients en réponse moléculaire profonde, traités par Imatinib depuis longtemps est donc une réelle possibilité. Ces études ont également prouvé qu'il est sans danger de tenter l'interruption du traitement car tous les patients ayant rechuté ont tous retrouvé leur RMM en quelques mois et aucun patient n'a progressé vers une phase plus avancée de la maladie. L'enjeu actuel est maintenant de déterminer les facteurs prédictifs au maintien de cette rémission sans traitement, afin de cibler les patients éligibles. Pour le moment, les seuls facteurs que l'on retrouve dans toutes les études et pour lesquels les scientifiques sont tous d'accord sont la durée de traitement par Imatinib et la durée de la réponse moléculaire profonde avant arrêt du traitement. En revanche, le score de Sokal, le sexe, le traitement antérieur par interféron, la cinétique d'obtention de la réponse profonde, l'âge et même la profondeur de la réponse moléculaire lors de l'arrêt sont tous des facteurs potentiels mais dont les résultats sont conflictuels.

Etudes	Patients	TKI de 1ère ligne	TKI 2ème ligne/consolidation	Réponse moléculaire à l'arrêt du traitement	Critères d'inclusion	Durée médiane en réponse moléculaire (années)	Critères de rechute	Durée médiane sous TKI (années)	Taux de rémission
STIM	100	Imatinib		RM4,5	Imatinib ≥ 3 ans RM4,5 ≥ 2 ans	3,03	> RM 4,5 x 2	4,9	A 2 ans 38%
A-STIM	80	Imatinib		RM4,5	Imatinib ≥ 3 ans RM4,5 ≥ 2 ans avec fluctuation	3,42	> RM1M	6,58	A 3 ans 61%
TWISTER	40	Imatinib		RM4,5	Imatinib ≥ 3 ans RM4,5 ≥ 2 ans sans fluctuation	2,5	> RM1M ou > RM4,5 x 2	5,92	A 2 ans 47.1%
KID	90	Imatinib		RM4,5	Imatinib 1ère ligne ≥ 3 ans RM4,5 ≥ 2 ans	3,32	> RM1M	4,9	A 1 an 62.2% A 2 ans 58.5%
EURO-SKI	750	Imatinib (94%) b/Dasatinib	15% Dasatinib/Nilotinib	RM4	TKI ≥ 3 ans RM4 ≥ 1 an	2,5	> RM1M	7,58	A 6 mois 61% A 2 ans 51%

Tableau 3 : Récapitulatif des résultats obtenus lors des études d'arrêt de l'Imatinib

III. Arrêt des ITK de seconde génération

Les inhibiteurs de transcriptase inverse de seconde génération (Nilotinib, Dasatinib et Bosutinib) ont montré une plus grande efficacité et une obtention de la réponse moléculaire profonde plus rapide par rapport à l'Imatinib. Ainsi plusieurs études concernant l'arrêt des ITK de seconde génération ont vu le jour avec l'ambition d'avoir de meilleurs résultats qu'avec l'Imatinib.

1) Etude STOP 2G-TKI³⁵

L'étude multicentrique STOP 2G-TKI (STOP second generation tyrosine kinase inhibitors) a été initiée par l'équipe institutionnelle Fi-LMC, même groupe ayant réalisé les premiers essais d'arrêt de l'Imatinib (étude STIM). Les critères d'inclusion pour tenter l'arrêt du traitement étaient d'être traité par du Dasatinib ou du Nilotinib comme traitement de première ou deuxième intention durant 3 ans et être au minimum en réponse moléculaire RM 4.5 après une phase de consolidation de 2 ans. Le traitement est réintroduit dès lors qu'il y avait perte de la RMM.

Au total 60 patients ont été inclus. Ils ont été traités par un ITK de seconde génération pendant une durée médiane de 6.5 années et étaient en RM 4.5 sur une durée médiane de 2.3 années. Lors de cette étude 26 des 60 patients soit 43.3% ont perdu leur RMM après un temps médian de 4 mois et ont dû reprendre leur traitement. Le taux de rémission sans rechute à 12 mois et 48 mois est respectivement de 63.33% et 53.57% (**Figure 30**). Tous les patients ayant repris leur traitement ont retrouvé une RM 4.5

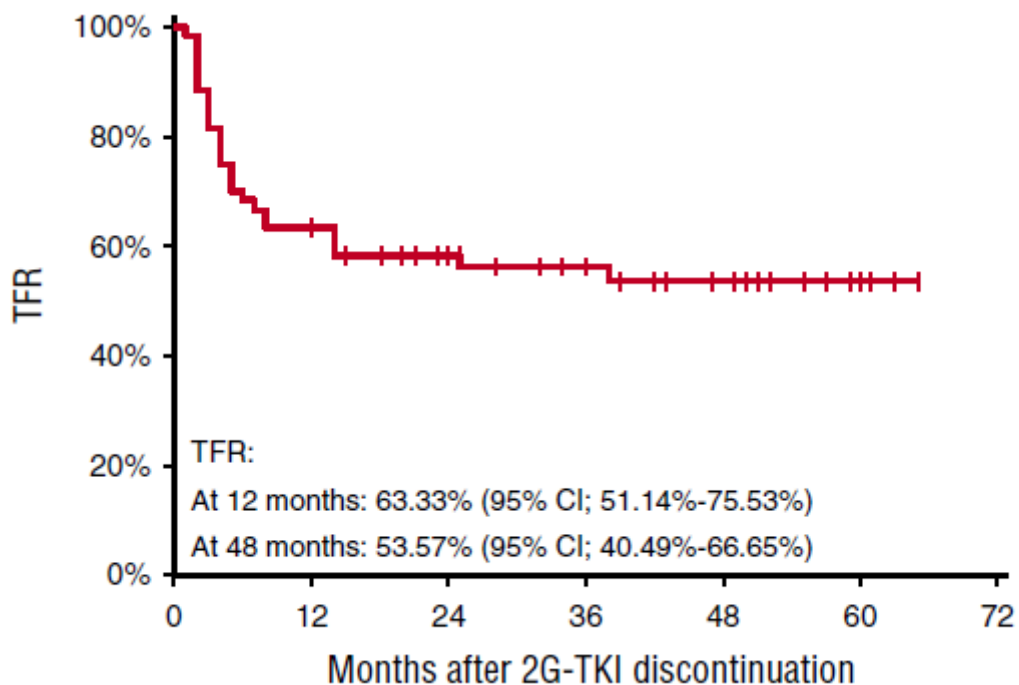


Figure 30 : Courbe représentant le taux de rémission après arrêt d’ITK de seconde génération en fonction du temps

Dans cette étude comme dans les autres études vue jusqu’ à présent la majorité des rechutes ont lieu dans les premiers mois après l’arrêt du traitement avec cependant deux rechutes tardives au 24 ème et au 37 ème mois (**Figure 31**). Un suivi permanent est donc nécessaire même après plusieurs années d’arrêt.

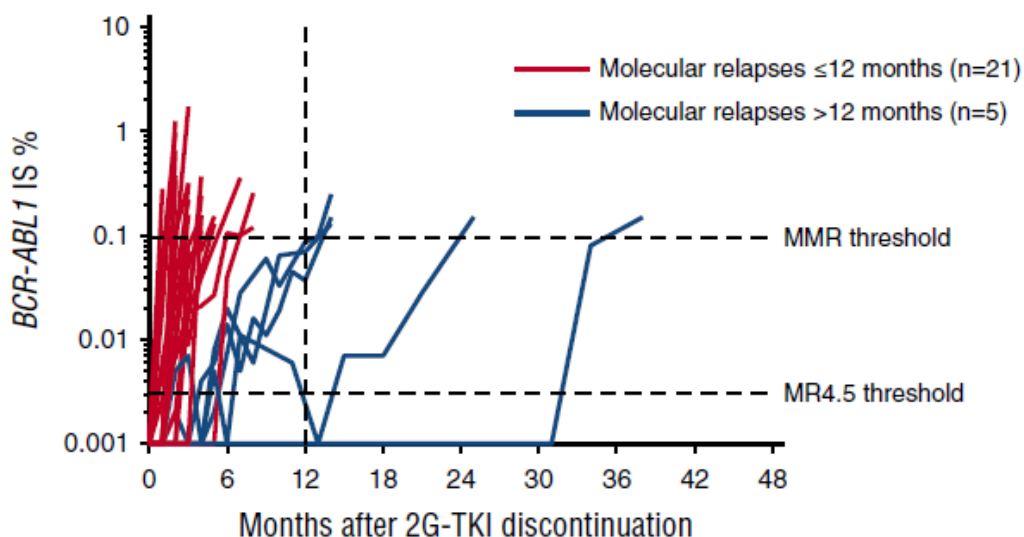


Figure 31 : Rechutes tardives

Lors de l'évaluation régulière du taux de transcrit certains patients ont montré une ou plusieurs fois des transcrits détectables sans pour autant rechuter. Un faible taux de maladie résiduelle semble toujours être présent ce qui n'exclut pas un retour de la maladie à long terme.

Dans cette étude il a été démontré qu'un taux de transcrit supérieur à 0.0032 % (RM 4.5) après 3 mois d'arrêt de traitement est associé à un haut risque de rechute par la suite par rapport à ceux qui maintiennent leur RM 4.5

Enfin cette étude a permis de révéler qu'il était important de savoir, dans le cas où l'ITK2 est pris comme traitement de seconde intention, si le changement de traitement a eu lieu à cause d'une résistance à l'Imatinib ou une intolérance. En effet l'arrêt du traitement a moins de chance de réussir pour les patients résistants (41.7% toujours en rémission à 12 mois) que pour les patients intolérants (67.3 % toujours en rémission à 12 mois) (**Figure 32**)

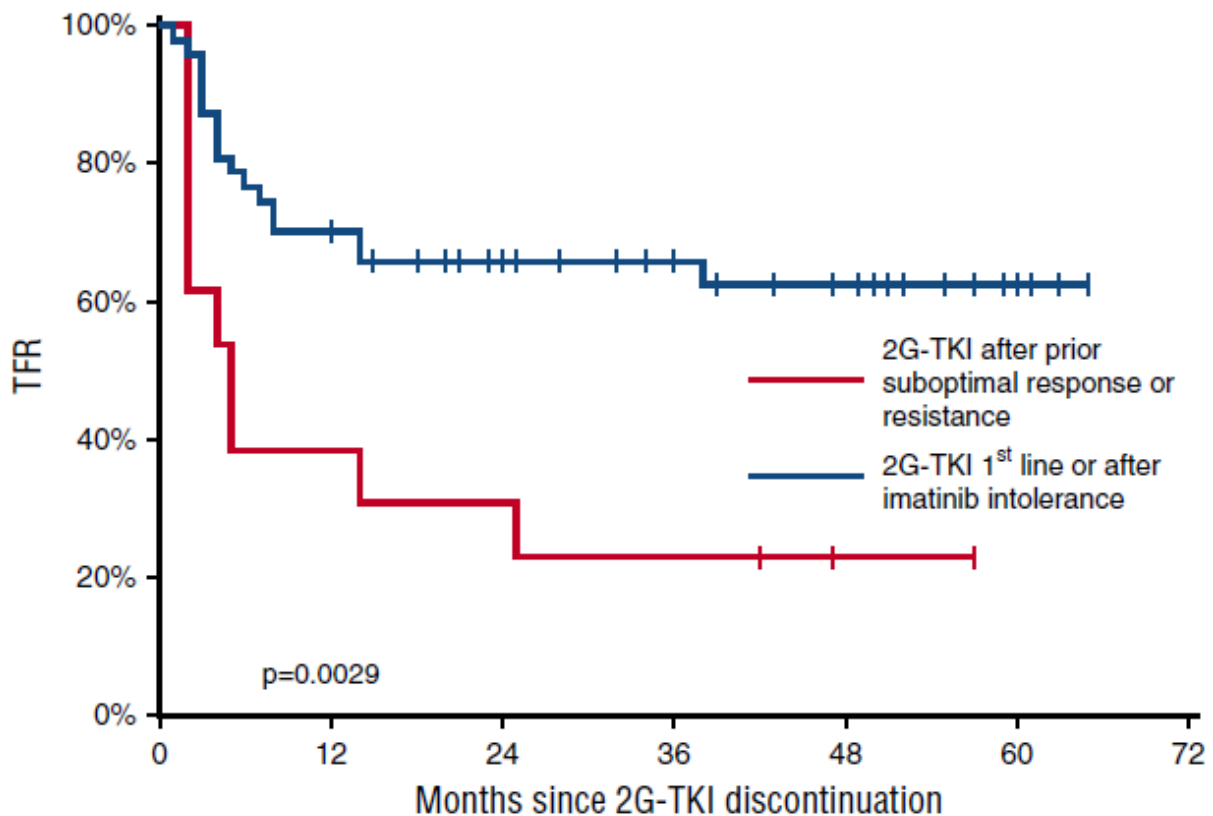


Figure 32 : Courbes comparant le taux de rémission après arrêt de l'ITK2 pour des patients résistants à l'Imatinib ou intolérant à l'Imatinib

Dans cette étude, l'âge, le sexe, la nature de l'ITK2, la durée du traitement, la durée de la réponse profonde, la prise ou non d'IFN, le score de Sokal ne semblent pas avoir d'impact sur la durée de rémission après arrêt du traitement.

2) Arrêt du Nilotinib

a. Etude ENESStop³⁶ et ENEST freedom³⁷

L'étude ENESStop concerne l'arrêt, après rémission, du Nilotinib reçu comme traitement de deuxième intention. Les critères d'inclusion étaient d'être traité par un ITK durant au moins 3 ans avec au moins 4 semaines d'Imatinib suivi par au moins 2 ans de Nilotinib et être au minimum en réponse moléculaire RM 4.5 pendant une phase de consolidation de 1 an. Trois sous-groupes de patients sont formés selon que l'arrêt de l'Imatinib soit dû à une résistance à l'Imatinib (24%), une intolérance à l'Imatinib (40.8%) ou une autre raison (35.2%). Le traitement est réintroduit dès lors qu'il y avait perte de la RMM ou perte confirmée de RM 4.5

Au total 126 patients ont été inclus. Ils ont été traités par TKI pendant une durée médiane de 87.7 mois avec 53 mois médian de traitement par Nilotinib. Lors de cette étude le taux de rémission sans rechute à 1 an (48 semaines) et 2 ans (96 semaines) est respectivement de 57.9 % et 53.2 %. Il ne semble pas y avoir de différence significative sur la proportion de patient en rémission entre les 3 sous-groupes (résistance, intolérance, autre) (**Figure 33**).

Un syndrome de sevrage après arrêt du traitement est également observé dans cette étude pour 41% des patients à 48 semaines et pour 15 % à 96 semaines. Il semblerait que les symptômes s'atténuent avec le temps.

Tous les patients ayant repris leur traitement ont retrouvé au minimum une RMM.

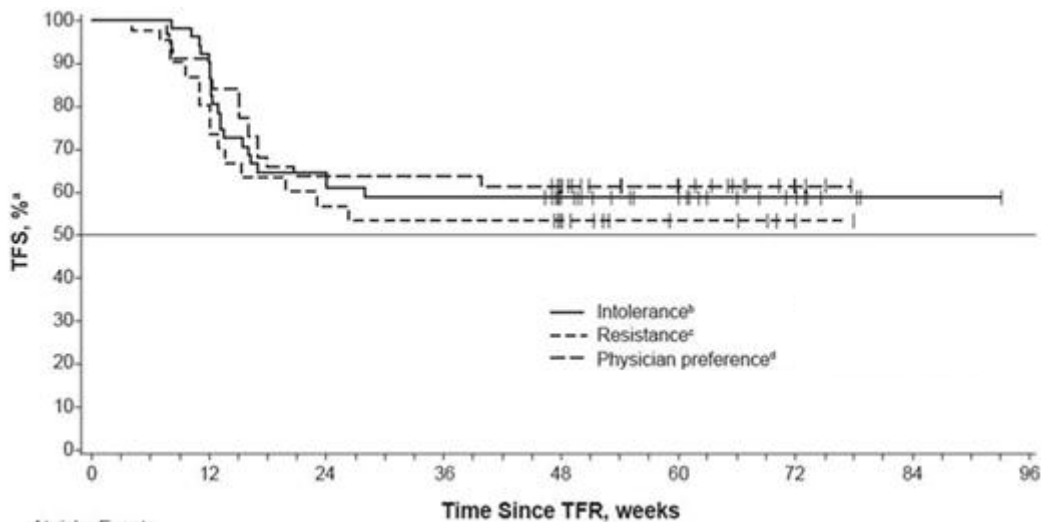


Figure 33 : Courbes comparant le taux de rémission après arrêt du Nilotinib pour des patients résistants à l'Imatinib , intolérant à l'Imatinib ou autre

L'étude ENEST Freedom concerne l'arrêt, après rémission, du Nilotinib reçu comme traitement de première intention.

Les critères d'inclusion sont similaires à l'étude ENESStop puisque pour être éligible il faut avoir pris du Nilotinib pendant au moins 2 ans mais cette fois si comme unique traitement de la LMC et être au minimum en réponse moléculaire RM 4.5 pendant une phase de consolidation de 1 an. Le traitement est réintroduit des lors qu'il y avait perte de la RMM

Au total 190 patients ont été inclus. Ils ont été traités par Nilotinib pendant une durée médiane de 43.5 mois, le temps médian pour obtenir une RM4.5 est de 30.4 mois. Lors de cette étude le taux de rémission sans rechute à 1an et 2ans est respectivement de 51.6 % et 48.9 %.

La majorité des rechutes se produit dans les 24 premières semaines (6mois) cependant 3 patients ont rechuté après 48 semaines.

Un syndrome de sevrage après arrêt du traitement est également observé dans cette étude pour 34% des patients à 48 semaines et pour 17 % à 96 semaines.

Les patients ayant repris leur traitement ont retrouvé pour 98.9% une RMM et pour 92 % une RM4.5.

Une analyse des facteurs prédictifs de rechute a été menée dans cette étude. Il semblerait ici qu'un faible score de Sokal ainsi que le maintien d'une RM4.5 pendant au moins 12 semaines après arrêt du traitement soient en faveur d'une rémission.

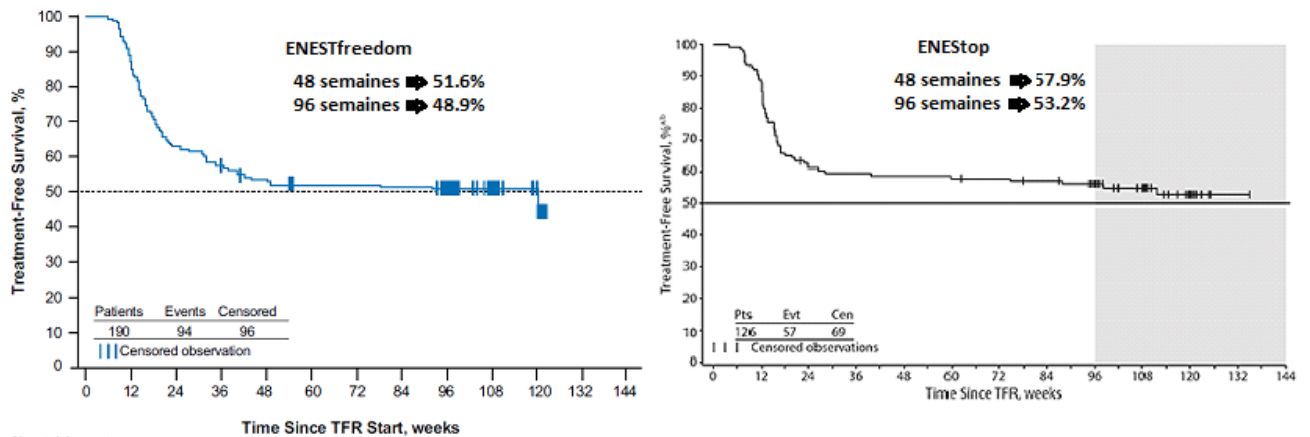


Figure 34 : Courbes représentant le taux de rémission après arrêt du Nilotinib selon les études ENESTfreedom et ENESStop

Les résultats obtenus dans les deux études ENESStop et ENESTfreedom sont similaires, la prise en première ou seconde intention de Nilotinib n'influence pas le taux de rémission après arrêt de traitement.

b. Etude STAT 2³⁸

L'étude STAT2 (STop TAsigna 2), a été mise en place par une équipe japonaise. Pour être éligible les patients devaient avoir une réponse moléculaire RM4.5 sous ITK avant d'entrer en phase de consolidation de 2 ans en RM4.5 sous Nilotinib.

Parmi les 78 patients inclus dans cette étude, avant la période de consolidation sous Nilotinib, 40 patients étaient sous Imatinib, 33 patients étaient déjà sous Nilotinib après avoir été sous Imatinib et 5 patients avaient reçu un autre traitement.

Le traitement est réintroduit dès lors qu'il y avait perte de la RMM ou perte confirmée de RM 4.5

La durée médiane de traitement par Imatinib ou Nilotinib en RM4.5 avant la phase de consolidation de 2 ans est de 73.6 mois et 7.7 mois respectivement. Lors de cette étude le taux de rémission sans rechute à 12 mois sans perte de RM4.5 est de 67.9 %. L'estimation à 3 ans est de 62.8%.

Comme dans les autres études, la majorité des rechutes se produit dans les 6 premiers mois avec une rechute tardive pour 2 patients. Un syndrome de sevrage aux ITK est également observé pour 14% des patients. De même que tous les patients ayant repris leur traitement ont retrouvé une réponse moléculaire et il n'y a pas eu d'évolution de la maladie.

Une analyse des facteurs prédictifs de rechute a été menée dans cette étude. Dans cette étude il semblerait que la profondeur de la réponse moléculaire avant arrêt du traitement soit un facteur déterminant puisque 78% des patients en RM5 sont toujours en rémission après 12 mois d'arrêt versus 56.8 % des patients avec une réponse moléculaire inférieure (**Figure 35**).

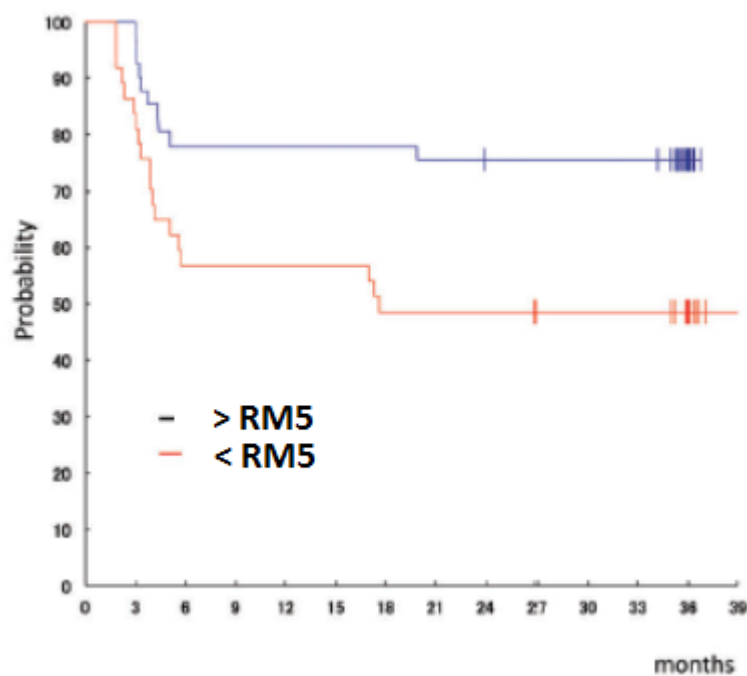


Figure 35 : Courbes comparant le taux de rémission après arrêt du Nilotinib pour des patients avec au moins une RM5 ou une réponse moléculaire inférieure

Une autre étude japonaise Nilst³⁹ avec les mêmes critères d'inclusion (RM4.5 sous Imatinib ou Nilotinib suivi d'une phase de consolidation de 2 ans) a permis d'obtenir des résultats légèrement inférieur à ceux de l'étude STAT2 avec 58.9% des patients toujours en RM4.5 après 1 an d'arrêt de traitement (vs 67.9%). Cependant dans cette étude le critère de rechute était la perte de RM4.5 non confirmée à la différence de l'étude STAT2.

Les taux de rémission obtenus après arrêt du Nilotinib sont similaires à ceux obtenus après arrêt de l'Imatinib (entre 50 et 60%). Cependant dans ces études le maintien d'une réponse moléculaire > RM4.5 pendant au minimum 3 mois après arrêt du traitement ainsi que la profondeur de la réponse moléculaire semblent être des facteurs prédictif de rémission.

La prise de Nilotinib plutôt que d'Imatinib dans l'optique d'un arrêt futur de traitement n'augmente à priori pas les chances de rémission cependant l'obtention d'une réponse moléculaire profonde étant plus rapide sous Nilotinib la durée de prise du médicament pourrait être diminuée avant de tenter un arrêt.

D'autres facteurs comme la résistance ou non à l'Imatinib donne des résultats contradictoires selon les études. Une rechute tardive est également observée ce qui nécessite un suivi à vie des patients.

Etudes	Patients	TKI de 1ère ligne	TKI 2ème ligne/consolidation	Réponse moléculaire à l'arrêt du traitement	Critères d'inclusion	Durée médiane en réponse moléculaire (années)	Critères de rechute	Durée médiane sous TKI (années)	Taux de rémission
Dasatinib/Nilotinib									
STOP-2G-TKI	60	1ère L 13,3%, 2ème L 66,7%, 3ème ligne 20%		RM4,5	TKI ≥ 3 ans RM4,5 ≥ 2 ans	2,42	> RMM	6,3	A 1an 63.33% A 2ans 53.57%
Nilotinib 2ème ligne									
ENESTop	126	Imatinib	Nilotinib	RM4,5	Nilotinib ≥ 3ans RM4,5 ≥ 1 an	3,65	> RMM ou > RM 4,5 x 2	7,3	A 1an 57.9% A 2ans 53.2%
Nilotinib en 1ère ligne									
ENEST freedom	190	Nilotinib	Nilotinib	RM4,5	Nilotinib en 1ère ligne ≥ 3 ans RM4,5 ≥ 1 an	2,52	> RMM	3,58	A 1an 51.6% A 2ans 48.9%
En RM4,5 avec le TKI 1ère ligne									
STAT2	73	Imatinib/Nilotinib	Nilotinib	RM4,5	Nilotinib ≥ 2 ans RM4,5 ≥ 2ans	2,58	> RMM ou > RM 4,5 x 2	8,52	A 1an 67.9% A 3ans 62.8% (estimation)
En RM4,5 avec le TKI 1ère ligne									
Nilist	87	Imatinib/Nilotinib	Nilotinib	RM4,5	Nilotinib ≥ 2 ans RM4,5 ≥ 2ans	2 à 12	> RM 4,5	8,6	A 1an 58.9%

Tableau 4 : Récapitulatif des résultats obtenus lors des études d'arrêt du Nilotinib

3) Arrêt du Dasatinib

Trois études prospectives réalisées à partir d'un faible nombre de patients ont vu le jour afin d'évaluer le taux de rémission après arrêt du Dasatinib.

Dans l'étude DASFREE⁴⁰ le taux de rémission sans traitement a été évalué sur 30 patients qui ont reçu du Dasatinib pendant au moins 2 ans et ont maintenu une RM 4.5 pendant au moins 1 an. La perte de la RMM est considérée comme une rechute et le traitement est donc réintroduit. Après 1 an sans traitement 63% des patients étaient toujours en rémission. La majorité des rechutes a lieu dans les 4 premiers mois. Un syndrome de sevrage a également été décrit dans cette étude.

Dans l'étude D-STOP⁴¹ le taux de rémission sans traitement a été évalué sur 54 patients qui ont reçu du Dasatinib pendant au minimum 2 ans et qui ont maintenu une RM 4 pendant une phase de consolidation de 2 ans. Après 1 an sans traitement 63% des patients étaient toujours en rémission. La majorité des rechutes a lieu dans les 6 premiers mois.

Une troisième étude OPTIM-Dasatinib⁴² a été réalisée à partir de 20 patients qui ont reçu du Dasatinib comme traitement de première ligne pendant au moins 3 ans et ont maintenu une RM 4.5 de 2 ans minimum. La perte de la RMM correspond à une rechute et le traitement est donc réintroduit. Après 1 an sans traitement 41% des patients étaient toujours en rémission.

Les premiers résultats obtenus ont montré des taux de rémission sans traitement du même ordre de grandeur que les autres études de 40-60%

a. Etude DADI⁴³

L'étude multicentrique DADI (DAsatinib DIscontinuation) conduite au Japon concerne le suivi à long terme (3ans) des patients en rémission après l'arrêt du Dasatinib reçu comme traitement de deuxième ligne. Les critères d'inclusion étaient d'être traité par Dasatinib après avoir été sous Imatinib ou Nilotinib et être au minimum en réponse moléculaire RM 4 pendant une phase de consolidation de 1 an. Trois sous-groupes de patients sont formés selon que l'arrêt de l'Imatinib soit dû à une résistance à l'Imatinib (21%), une intolérance à l'Imatinib (57%) ou une autre raison (22%). Le traitement est réintroduit dès lors qu'il y avait perte de RM 4

Au total 63 patients ont été inclus. Ils ont été traités par Imatinib pendant une durée médiane de 62 mois puis par Dasatinib pendant une durée médiane de 17 mois avant enrôlement. Lors de cette étude le taux de rémission sans rechute à 6 mois, 12 mois et 36 mois est respectivement de 49%, 48 % et 44 %. La majorité des rechutes se produit dans le 6 premiers mois avec seulement 2 patients après 12 mois.

Lors de cette étude il semblerait que le développement d'une résistance à l'Imatinib soit défavorable à une rémission sans traitement. En effet seul 8% des patients ayant switché de traitement pour cause de résistance à l'Imatinib sont encore en rémission contre 55.6% et 50% dans les deux autres groupes (intolérance et autre raison).

D'autres facteurs comme le score de Sokal, la durée sous ITK...ont été étudiés et aucun n'a été concluant comme facteur prédictif de rechute. L'étude du profil immunitaire des patients a été analysée et sera traité dans une autre partie

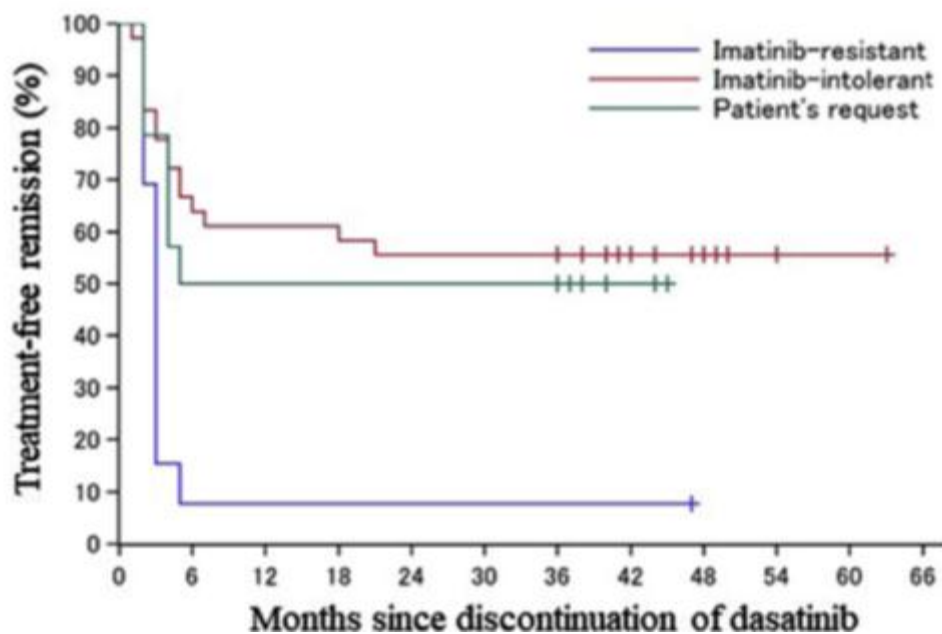


Figure 36 : Courbes comparant le taux de rémission après arrêt du Dasatinib pour des patients résistants à l'Imatinib ou intolérant à l'Imatinib

Les premiers résultats obtenus concernant le taux de rémission sans traitement après arrêt du Dasatinib sont similaires à ceux des autres études. Il semblerait ici que la résistance à l'Imatinib serait un facteur prédictif de rechute comme observé dans l'étude STOP-2GTKI. Une rechute tardive est également observée de même que tous les patients ayant repris leur traitement ont retrouvé une RMM. La prise de Dasatinib plutôt que d'Imatinib dans l'optique d'un arrêt futur de traitement n'augmente à priori pas les chances de rémission.

Une autre approche concernant la méthode utilisée pour arrêter le traitement a été envisagée afin d'obtenir un meilleur taux de rémission.

Etudes	Patients	TKI de 1ère ligne	TKI 2ème ligne/consolidation	Réponse moléculaire à l'arrêt du traitement	Critères d'inclusion	Durée médiane en réponse moléculaire (années)	Critères de rechute	Durée médiane sous TKI (années)	Taux de rémission
DADI	63	Imatinib/Nilotinib	Dasatinib	RM4	RM4 ≥ 1 an		> RM4	8,3	A 1an 48% A 2ans 44%
DASFREE	30	Imatinib/Dasatinib	Dasatinib	RM4,5	RM4,5 ≥ 1 an	Dasatinib ≥2ans	> RMM	5,91	A 1an 63%
D-STOP	54	Imatinib/Dasatinib	Dasatinib	RM4	Dasatinib ≥ 2 ans	RM4, ≥ 2 ans		4,25	A 1an 63%
OPTIM-Dasatinib	20	Dasatinib	Dasatinib	RM4,5	Dasatinib ≥ 3 ans		> RMM		A 1an 41%

Tableau 5 : Récapitulatif des résultats obtenus lors des études d'arrêt du Dasatinib

IV. Autre approche

1) Etude DESTINY⁴⁴

L'étude britannique prospective de phase II non randomisé DESTINY (« De-Escalation and Stopping Treatment of Imatinib, Nilotinib and sprYcel ») a testé chez des patients LMC traités par ITK depuis 3 ans minimum, en situation de réponse moléculaire majeure stable depuis un an une stratégie de désescalade thérapeutique (diminution de moitié de la dose standard d'ITK soit Imatinib 200 mg/ jour, Nilotinib 400 mg/ jour, Dasatinib 50 mg/jour pendant 1 an) avant d'interrompre le traitement en cas de maintien en RMM . En cas de perte de la RMM, l'ITK était repris à la dose administrée à l'entrée dans l'essai. Un total de 174 patients a été inclus dans cette étude : 148 traités par Imatinib, 16 traités par Nilotinib et 10 par Dasatinib ; la durée médiane d'exposition au traitement était de 6.8 ans. Pour analyser le taux de rémission sans traitement les patients ont été scindés en 2 groupes en fonction de la réponse moléculaire observée durant l'année précédant l'inclusion : RMM n= 49 versus RM4 n=125.

Durant la 1ère phase de réduction de dose, 12 patients ont perdu leur RMM ainsi 93% des patients ont pu participer à la phase d'arrêt du traitement. Au sein du groupe RM4, 34 rechutes ont été enregistrées soit un taux de rémission sans traitement de 72% à 36 mois versus 36% dans le groupe RMM

La phase de réduction de dose est intéressante en raison de l'amélioration de la qualité de vie puisque une réduction de l'intensité des effets secondaire a été notée dès les 3 premiers mois de la phase de désescalade de dose. Une réponse moléculaire plus profonde avant arrêt de traitement (RM4 versus RMM) semble être favorable à une rémission dans cette étude.

Néanmoins la réduction progressive de dose ne semble pas permettre un gain de taux de rémission sans traitement par rapport aux autres études d'arrêt vue ultérieurement.

V. Deuxième tentative d'arrêt de traitement

Toutes ces études ont montrées que maintenir une rémission sans traitement après avoir obtenu une réponse moléculaire profonde était possible sous certaines conditions. De plus, tous les patients ayant rechuté ont retrouvé rapidement une réponse moléculaire profonde après reprise du traitement. Néanmoins pour les patients ayant rechuté est-il possible d'effectuer une deuxième tentative d'arrêt de traitement ? Deux études TRAD⁴⁵ et RESTIM⁴⁶ ont été mené dans le but de répondre à cette question.

1) Etude TRAD

L'étude prospective canadienne TRAD (Treatment-Free Remission Accomplished by Dasatinib) se déroule en 3 phases :

Phase 1 : arrêt de l'Imatinib,

Phase 2 : pour les patients en situation d'échec prise de Dasatinib,

Phase 3 : arrêt du Dasatinib.

Les 131 patients inclus dans l'essai ont été sous Imatinib pendant au minimum 3 ans et avaient maintenu une RM 4.5 pendant au moins 2 ans avant d'interrompre l'Imatinib. Lors de cette première tentative d'arrêt 53 patients (40.4%) ont rechuté (> RM4 à 2 reprise ou > RMM) (le taux de rémission sans traitement à 1 an est de 58%). Parmi eux 51 patients ont été retraité par du Dasatinib. Après 3 mois de traitement le pourcentage de patients en RMM, RM4 et RM4.5 étaient respectivement de 97.7%, 89.9% et 84.6%. Au bout de 1 an de traitement sous Dasatinib, 25/51 (49%) patients ont maintenu une RM4.5 et ont donc étaient inclus pour une deuxième tentative d'arrêt de traitement. Parmi eux 84% ont rechutés dans les 3.7 premiers mois. Le taux de rémission sans traitement était de 21 % après 6 mois d'arrêt.

Une analyse des facteurs prédictifs de rechute a été effectuée. Il semblerait dans cette étude que la rapidité à laquelle la rechute a eu lieu lors de la première tentative d'arrêt (< 3 mois) soit prédictif d'un taux de rechute plus important lors de la deuxième tentative d'arrêt.

En effet le taux de rémission à 6 mois lors de la deuxième tentative est de 8.9% dans le groupe « rechute avant 3 mois lors de la première tentative » et de 30% dans le groupe « rechute entre 3 et 6 mois lors de la première tentative »

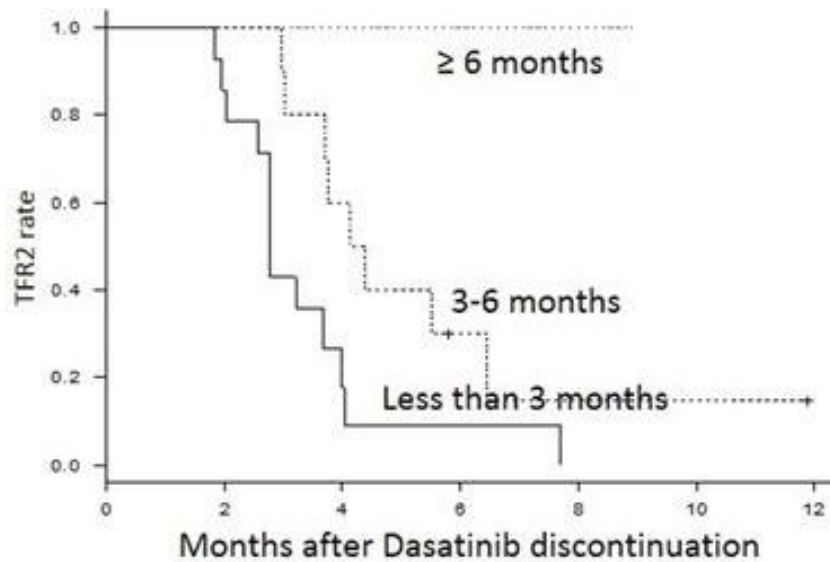


Figure 36 : Courbes comparant le taux de rémission après arrêt du Dasatinib pour des patients ayant rechuté avant 3 mois, entre 3 et 6 mois et après 6 mois lors de la première tentative

2) Etude RESTIM

L'étude multicentrique RESTIM menée par le groupe Fi-LMC inclut dans l'essai 70 patients en situation d'échec après une première tentative d'arrêt de traitement pour effectuer une deuxième tentative d'arrêt.

Lors de la première tentative d'arrêt, ces patients étaient sous Imatinib (60 patients), sous Dasatinib (5 patients) ou Nilotinib (5 patients) pendant une durée médiane de 59 mois et avaient maintenu une RM 4.5 pendant une durée médiane de 32 mois avant d'interrompre leur traitement. Tous ces patients ont dû reprendre un traitement suite une rechute moléculaire (> RM4.5 à 2 reprises ou > RMM). Le même ITK a été repris pour 61 patients alors que pour 9 patients le traitement a été modifié. Le temps médian pour retrouver une RM4.5 était de 4.5 mois.

Au moment de la deuxième tentative d'arrêt ces patients étaient à nouveau sous traitement depuis 32 mois médian et en RM4.5 depuis 25 mois médian.

Le taux de rémission sans traitement était de 66 % à 6 mois, 48% à 12 mois, 42% à 24 mois et 35% à 36 mois d'arrêt.

Tous les patients qui ont repris leur traitement ont retrouvé une réponse moléculaire majeure, aucune évolution de la maladie n'a été observée.

Une analyse des facteurs prédictifs de rechute a été effectuée. Le même constat que pour l'étude TRAD est fait en ce qui concerne la rapidité à laquelle la rechute a eu lieu lors de la première tentative d'arrêt (< 3 mois).

Il semblerait également que la rapidité à laquelle la rechute a eu lieu lors de la première tentative d'arrêt (< 3 mois) soit prédictif d'un taux de rechute plus important lors de la deuxième tentative d'arrêt.

Le taux de rémission à 36 mois lors de la deuxième tentative est de 27% dans le groupe « perte de la RM4.5 à 3 mois lors de la première tentative » et de 72% dans le groupe « toujours en RM4.5 à 3 mois lors de la première tentative »

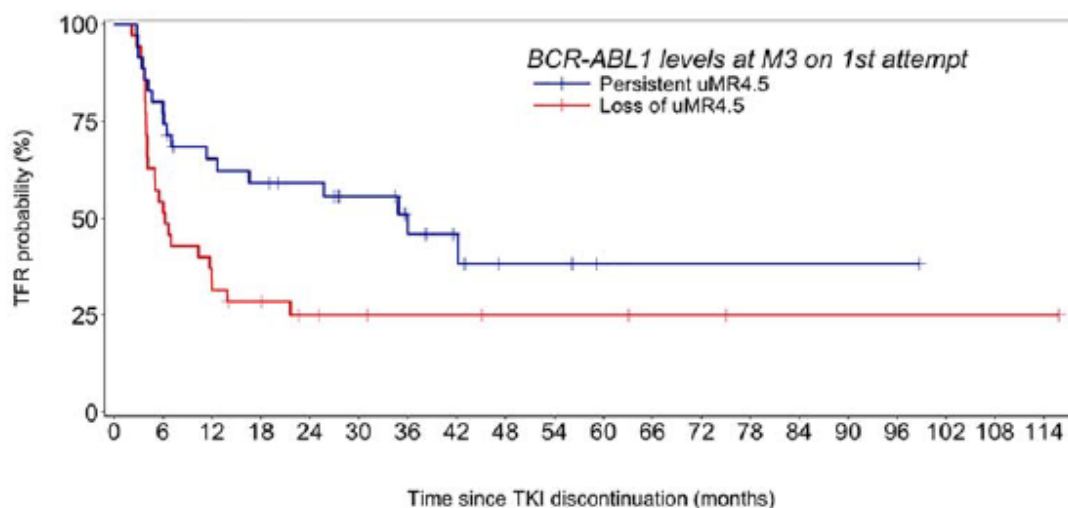


Figure 37 : Courbes comparant le taux de rémission après arrêt de l'ITK pour des patients ayant perdu ou non la RM4.5 à 3 mois lors de la première tentative

Ces deux études TRAD et RESTIM ont montré qu'il était possible d'effectuer avec succès une deuxième tentative d'arrêt de traitement après un premier échec. D'après ces études le taux de rémission obtenu lors d'une deuxième tentative d'arrêt de traitement est nettement inférieur à celui obtenu lors d'une première tentative (21% à 6 mois pour TRAD et 35% à 36 mois pour RESTIM). Il semblerait néanmoins que la vitesse à laquelle la rechute a eu lieu lors du premier essai (< 3 mois) soit un facteur prédictif d'un plus haut risque de rechute lors du deuxième essai.

VI. Le rôle du système immunitaire dans le maintien de la rémission moléculaire

La persistance de cellules souches leucémiques quiescentes au niveau médullaire résistantes aux ITK semble être la cause des rechutes constatées pour 40 à 60% des patients. Néanmoins plusieurs études ont montré qu'il était possible d'être en rémission moléculaire après arrêt de traitement malgré la présence de transcrit faiblement détectable par PCR, ce qui témoigne d'un contrôle de la maladie par le système immunitaire. Il n'est donc pas nécessaire d'éradiquer les cellules souches pour achever une rémission sans traitement. Plusieurs études visent à étudier les cellules Natural Killer (NK) dans ce phénomène.

Les cellules NK font partie du système immunitaire anti tumorale reconnue phénotypiquement comme $CD3^- CD56^+ CD16^{+/-}$. Les cellules NK sont divisées en deux sous-groupes les $CD56^{bright}$ et $CD56^{Dim47}$.

Les cellules NK distinguent les cellules saines des cellules anormales par un système sophistiqué résultant du rapport entre signaux activateurs et signaux inhibiteurs perçus via une multitude de récepteurs situés à la surface. Elles ont une action cytotoxique directe sur les cellules tumorales et une action régulatrice indirecte par interaction avec diverses populations cellulaires immunitaires via des cytokines (IFN δ , TNF α ...), activation des lymphocytes TCD8+ en CTL (lymphocyte T cytotoxiques)...(**Figure 38**)

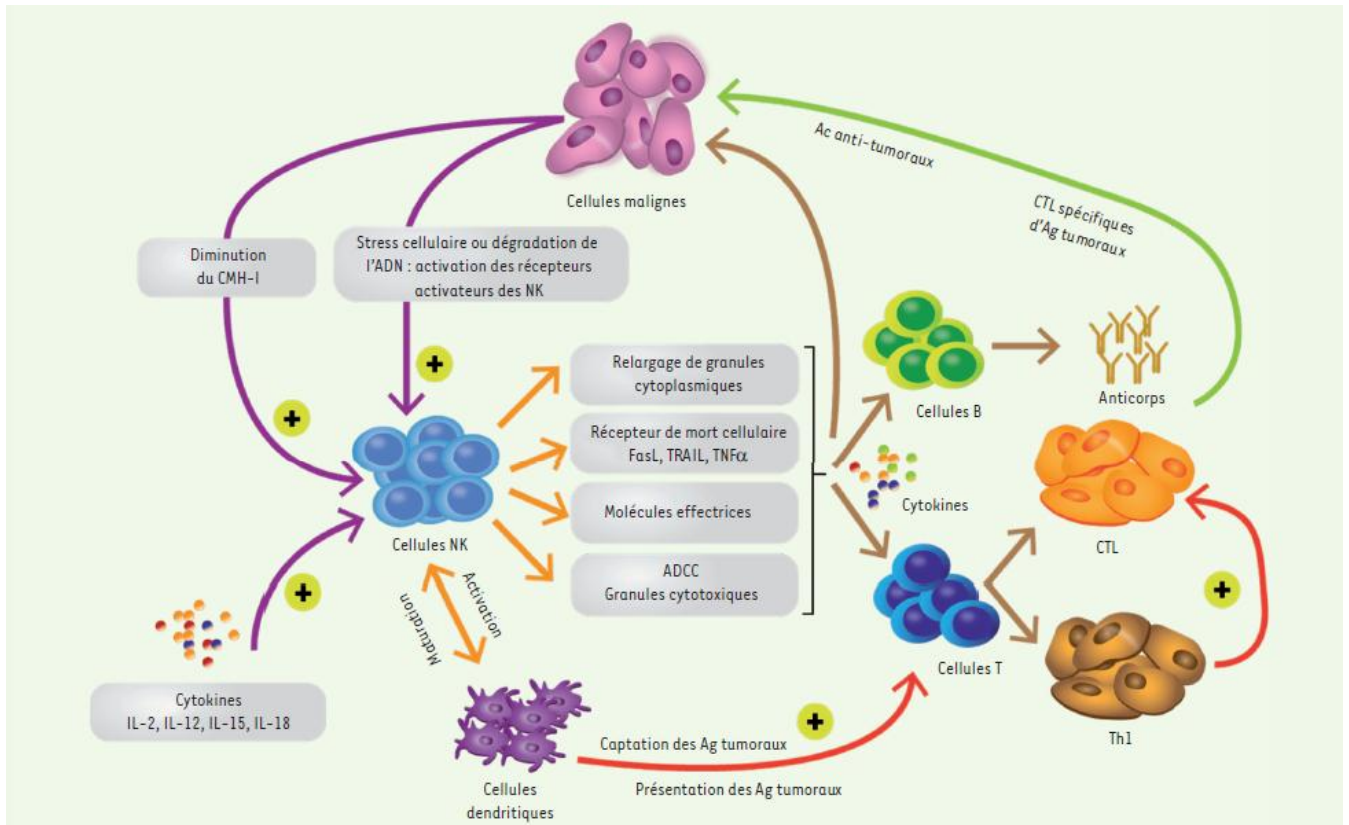


Figure 38 : Immunosurveillance anti tumorale par les cellules NK

Un dysfonctionnement et une diminution du nombre de cellules NK ont été observé chez les patients atteint de LMC au moment du diagnostic et s'aggrave avec la progression de la maladie.

Plusieurs études ont analysées le profil des cellules NK afin de déterminer s'il y a une relation entre réponse immunitaire aux ITK et le taux de rémission après arrêt de traitement.

Dans l'étude IMMUNOSTIM⁴⁸ mise en place par le groupe Fi-LMC à partir de l'étude STIM, il a été démontré qu'après arrêt de l'Imatinib les patients sans rechute présentaient un nombre plus élevé de cellules NK circulantes par rapport aux patients ayant rechutés. De même un taux plus élevé de cellules NK du sous-groupe CD56^{Dim} au moment de l'arrêt du traitement constitue un facteur pronostique indépendant de survie sans rechute moléculaire (**Figure 39**).

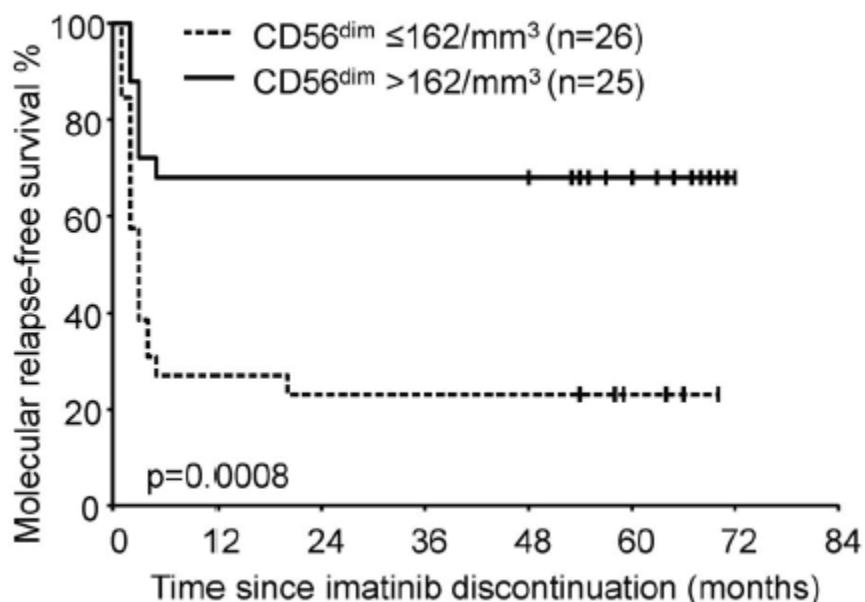


Figure 39 : Courbes comparant le taux de rémission après arrêt de l’Imatinib pour des patients avec un taux de cellule NK du sous-groupe CD56^{Dim} < ou > à 162/mm³

Une autre étude menée par Hugues et *coll*⁴⁹ a montré que les modifications de la réponse immunitaire obtenues en RMM après un traitement par Imatinib sont maintenues en phase de rémission sans traitement. En effet une plus forte proportion par rapport au diagnostic des CD56^{bright} et CD56^{dim} et une plus faible proportion de MDSC (*myeloid-derived suppressor cells*) CD33+ et CD11b- HLADR-, de lymphocyte Treg et lymphocyte TCD8+ sont maintenus.

L’étude DADI vu précédemment montre des résultats similaires. Lors de cette étude le profil immunitaire de 59 patients sous Dasatinib a été analysé. Durant la phase de consolidation au Dasatinib les patients ont un haut contenu en lymphocytes qui après arrêt du traitement chute néanmoins rapidement (au bout de 3 mois environ).

Un nombre plus élevé de cellules NK (CD3- CD56+ et CD16+ CD56+) et de cellules NK LGL (CD56+ CD57+), et un nombre plus faible de lymphocytes Tγδ et de Treg (CD25+ CD127low) avant arrêt du Dasatinib, sont associés à une meilleure rémission sans traitement

Cependant les données restent divergentes selon les études. Il a été observé dans l'étude japonaise D-STOP une augmentation de la proportion de cellules NK chez les patients en rechute moléculaire après arrêt du Dasatinib. Les données restent donc divergentes selon les études.

Les connaissances sur le rôle de l'immunomodulation dans la physiopathologie et le traitement de la LMC s'affinent. La proportion de cellules NK et particulièrement le sous-groupe CD56^{Dim} semble jouer un rôle central. D'autres études associant un ITK avec un agent stimulant l'expansion ou la fonction des cellules NK sont en cours d'analyse afin d'augmenter les chances d'obtenir une rémission sans traitement : combinaison Imatinib + lénalinomide (molécule stimulant les cellules NK et les réponses anti-tumorales) ou Dasatinib + IFN α 2b pegylé

Conclusion

La leucémie myéloïde chronique est une hémopathie maligne appartenant à la catégorie des syndromes myeloprolifératifs. La maladie est associée à la présence d'un chromosome anormal appelé Philadelphie issue d'une translocation t(9-22). Le seul traitement curatif existant pour cette pathologie est la greffe de la moelle osseuse car elle permet d'éliminer les cellules souches atteintes mais elle a un taux de mortalité élevée de l'ordre de 20%.

L'apparition dans les années 2000 des thérapies ciblées avec les inhibiteurs de tyrosine kinase a transformé la prise en charge de cette maladie et a permis aux patients d'avoir une espérance de vie similaire à la population saine.

Le premier ITK ayant obtenu une AMM est l'Imatinib, ce médicament a permis aux patients d'obtenir des réponses hématologiques, cytogénétiques et même moléculaires. Les ITK de seconde génération (Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib) ont permis l'obtention d'une réponse moléculaire plus rapide et plus profonde. Le Ponatinib est un ITK de troisième génération utilisé en deuxième intention en alternative aux autres ITK en cas d'inefficacité, intolérance ou mutation T315I. D'autres ITK sont en cours de développement comme le Rodatinib⁵⁰ et pourront à l'avenir être d'autres options pour les patients.

Ces médicaments sont généralement bien tolérés mais un traitement au long cours peut être contraignant : l'impossibilité de grossesse, une toxicité chronique, les effets secondaires plus ou moins importants qui peuvent engendrer une mauvaise observance et donc l'apparition de résistances. Ces raisons ainsi que le coût important de ces thérapies pour la sécurité sociale ont motivé des recherches pour interrompre le traitement.

Nous avons vu au travers plusieurs études qu'il était possible pour 40 à 60% des patients, dans certaines conditions, d'arrêter leur traitement et de maintenir une rémission moléculaire. Les rechutes observées pour certains patients pourraient être expliquées par une réactivation des cellules souches qui étaient jusqu'alors bloquées par les ITK. Néanmoins il est possible d'être en rémission après arrêt de traitement malgré la présence d'un transcrite faiblement détectable ce qui témoigne d'un contrôle de la maladie par le système immunitaire. Plusieurs études sont en cours pour déterminer le rôle du système immunitaire dans ce processus.

L'enjeu aujourd'hui est de déterminer les facteurs prédictifs d'une rémission moléculaire après arrêt du traitement et ainsi mieux cibler les patients qui pourront arrêter avec succès leur traitement et augmenter le nombre de patients éligibles.

Les premiers facteurs qui ont prouvés leur importance dans les études d'arrêt de traitement sont la durée sous ITK et la profondeur de la réponse moléculaire obtenue avant arrêt du traitement. D'autres facteurs étudiés comme le score de Sokal, la prise d'IFN, l'apparition de syndrome de sevrage, la résistance ou non à l'Imatinib ou le taux de cellules NK ont donné des résultats contradictoires ; il faudra donc d'autres études pour confirmer ou infirmer ces résultats.

L'intérêt d'utiliser un ITK de seconde génération par rapport à l'Imatinib dans les études d'arrêt de traitement n'est pas probant puisque les taux de rémission obtenus sont similaires. Néanmoins les ITK2 permettent d'obtenir une réponse moléculaire plus profonde et plus rapide donc la durée sous traitement pourrait être diminuée avant d'interrompre le traitement.

Enfin, il a été démontré qu'arrêter le traitement n'était pas dangereux pour le patient, car le traitement est réinstauré dès l'observation de la rechute et tous les patients ayant rechuté et repris le traitement ont tous retrouvé leur réponse moléculaire majeure. Aucun patient n'a progressé vers une phase avancée de la maladie suite à un arrêt de traitement

Plusieurs scientifiques ont émis des guides pouvant aider les médecins à envisager d'arrêter le traitement ITK dans les meilleures conditions. Le « National Comprehensive Cancer Network » (NCCN) recommande d'être au minimum 3 ans sous ITK et d'être en RM4 au minimum 2 ans pour pouvoir envisager d'arrêter l'ITK. L'« European society for medical oncology » (ESMO) recommande d'être au minimum 5 ans sous ITK, d'être en RM4.5 au moment de l'arrêt et d'avoir été au minimum 2 ans en RM4 ou RM4.5 pour pouvoir envisager d'arrêter l'ITK. Le « french chronic myeloid leukemia study group » recommande d'être au minimum 5 ans sous ITK et d'être en RM4.5 au minimum 2 ans pour pouvoir envisager d'arrêter l'ITK.

Références

-
- ¹ Nowell P, Hungerford D. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960 ; 132 : 1497.
- ² De Klein A, van Kessel AG, Grosveld G, Bartram CR, Hagemeijer A, Bootsma D, et al. Acellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature* 1982 ; 300 : 765-7.
- ³ Thijsen S, Schuurhuis G, Van Oostveen J, Ossenkoppele G. Chronic myeloid leukemia from basics to bedside. *Leukemia* 1999 ; 13 : 1646-74.
- ⁴ Leguay T, and Mahon FX: Leucémie myéloïde chronique. *EMC-Hématologie* 2005 ; 2 : 187– 205
- ⁵ Deininger, MW, Goldman JM, and Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000 ; 96 : 3343-3356.
- ⁶ Oda T, Heaney C, Hagopian JR, Okuda K, Griffin JD, Druker BJ:Crkl is the major tyrosine phosphorylated protein in neutrophils from patients with chronic myelogenous leukemia. *J Biol Chem* 1994 ; 269 : 22925-8.
- ⁷ Skorski T, Bellacosa A, Nieborowska-Skorska M, Majewski M, Martinez R, Choi JK, et al. Transformation of hematopoietic cells by BCR-ABL requires activation of a PI3k/Akt-dependent pathway. *EMBO J* 1997 ; 16 : 6151-61.
- ⁸ De Groot RP, Raaijmakers JA, Lammers JW, Jove R, Koenderman L. STAT5 activation by BCR-ABL contributes to transformation of K562 leukemia cells. *Blood* 1999 ; 94 : 1108-12.
- ⁹ Dai Z, Quackenbush RC, Courtney KD, Grove M, Cortez D, Reuther GW, et al. Oncogenic *ABL* and *Src* tyrosine kinases elicit the ubiquitin-dependent degradation of target proteins through a Ras-independent pathway. *Genes Dev* 1998 ; 12 : 1415-24.
- ¹⁰ Mahon FX and Etienne G. Deep molecular response in chronic myeloid leukemia : The new goal of therapy ? *Clin Cancer Res.* 2014 ; 20(2) : 310-22.
- ¹¹ O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, Cornelissen JJ, Fischer T, Hochhaus A, Hughes T, Lechner K, Nielsen JL, Rousselot P, Reiffers J, Saglio G, Shepherd J, Simonsson B, Gratwohl A, Goldman JM, Kantarjian H, Taylor K, Verhoef G, Bolton AE, Capdeville R, Druker BJ. IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003 ; 348 : 994-1004.
- ¹² Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, Deininger MW, Silver RT, Goldman JM, Stone RM, Cervantes F, Hochhaus A, Powell BL, Gabrielove JL, Rousselot P, Reiffers J, Cornelissen JJ, Hughes T, Agis H, Fischer T, Verhoef G, Shepherd J, Saglio G, Gratwohl A, Nielsen JL, Radich JP, Simonsson B, Taylor K, Baccarani

M, So C, Letvak L, Larson RA. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006 ; 355 : 2408-17.

Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, Goldman JM, Muller MC, Radich JP, Rudoltz M, Mone M, Gathmann I, Hughes TP, Larson RA. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009 ; 23 : 1054-61

Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, Baccarani M, Deininger MW, Cervantes F, Fujihara S, Ortmann C, Menssen HD, Kantarjian H, O'Brien SG, Druker BJ. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *New Engl J Med*. 2017 ; 376 : 917-27.

¹³ Roy L, Guilhot J, Krahnke T, Guerci-Bresler A, Druker BJ, Larson RA, O'Brien S, So C, Massimini G, Guilhot F. Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. *Blood*. 2006 ; 108 : 1478-84.

¹⁴ de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, Milojkovic D, Reid AG, Bua M, Szydlo R, Olavarria E, Kaeda J, Goldman JM, Marin D. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol*. 2008 ; 26 : 3358-63.

¹⁵ Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, Müller MC, Dietz CT, Heinrich L, Hanfstein B, Proetel U, Fabarius A, Krause SW, Rinaldetti S, Dengler J, Falge C, Oppliger-Leibundgut E, Burchert A, Neubauer A, Kanz L, Stegelmann F, Pfreundschuh M, Spiekermann K, Scheid C, Pffirmann M, Hochhaus A, Hasford J, Hehlmann R. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV. *Leukemia*. 2015 ; 29 : 1123-32.

¹⁶ Jorge E. Cortes, Giuseppe Saglio, Hagop M. Kantarjian, Michele Baccarani, Jiřr'ı Mayer, Concepci'ón Boqu'e, Neil P. Shah, Charles Chuah, Luis Casanova, Brigid Bradley-Garelik, George Manos, and Andreas Hochhaus. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 : 2333-2340

¹⁷ A Hochhaus, G Saglio, TP Hughes, RA Larson, D-W Kim, S Issaragrisil, PD le Coutre, G Etienne, PE Dorlhiac-Llacer, RE Clark, IW Flinn, H Nakamae, B Donohue, W Deng, D Dalal, HD Menssen and HM Kantarjian. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 2016 ; 30 : 1044-1054.

¹⁸ Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, Dyagil I, Glushko N, Milojkovic D, le Coutre P, Garcia-Gutierrez V, Reilly L, Jeynes-Ellis A, Leip E, Bardy-Bouxin N, Hochhaus A, Brümmendorf TH. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol*. 2018 ; 36 : 231-237.

¹⁹ Cortes J.E, Kim, D.W, Pinilla-Ibarz J. Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 1783-1796.

²⁰ Lipton JH, Chuah C, Guerci-Bresler A, et al. Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 ; 16 : S1470-2045.

²¹ Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Muller MC, Kaeda JS, Foroni L, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon Versus STI571 (IRIS). *Blood* 2010 ; 116 : 3758–65

²² Marin D, Hedgley C, Clark RE, Apperley J, Foroni L, Milojkovic D, et al. Predictive value of early molecular response in patients with chronic myeloid leukemia treated with first-line dasatinib. *Blood* 2012 ; 120 : 291-4.

²³ Hanfstein B, Muller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia* 2012 ; 26 : 2096–102.

²⁴ Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood* 2008 ; 111 : 4022-8.

²⁵ Dulucq S, Bouchet S, Turcq B, et al. Multidrug resistance gene (MDR1) polymorphisms are associated with major molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008 ; 112 : 2024-7.

²⁶ White DL, Saunders VA, Frede A, Dang P, Zrim S, Osborn MP et al. The Functional Activity of the OCT-1 Protein Is Predictive of Molecular Response and Survival in CP-CML Patients Treated with Imatinib: A 5 Year Update of the TIDEL Trial. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2009 ; 114 : 507.

²⁷ Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, 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.* 2011 ; 117 : 3733-6.

²⁸ Cortes J, O'Brien S, Kantarjian H. Discontinuation of imatinib therapy after achieving a molecular response. *Blood* 2004 ; 104 : 2204–2205.

²⁹ Rousselot, P, Huguet, F, Rea, D et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than two years. *Blood.* 2007 ; 109 : 58–60.

³⁰ Mahon FX, Rea D, Guilhot J, 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.* 2010 ; 11 : 1029–1035.

Etienne G, Guilhot J, Rea D, Huguet F, Nicolini F, Charbonnier A, Guerci A, Legros L, Varet B, Gardembas M, Dubruille V, Tulliez M, Noel MP, Iantotto JC, Villemagne B, Carre M, Guilhot F, Rousselot P, Mahon FX. Long-term follow-up of the French Stop Imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2017 ; 35 : 298-305

³¹ Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul 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*. 2014 ; 32 : 424-30.

³² Ross DM, Branford S, Seymour JF, Schwarzer AP, Arthur C, Yeung DT, Dang P, Goynes JM, Slader C, Filshie RJ, Mills AK, Melo JV, White DL, Grigg AP, Hughes TP. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER Study. *Blood*. 2013 ; 122 : 515-22.

³³ Lee SE, Choi SY, Song HY, Kim SH, Choi MY, Park JS, Kim HJ, Kim SH, Zang DY, Oh S, Kim H, Do YR, Kwak JY, Kim JA, Kim DY, Mun YC, Lee WS, Chang MH, Park J, Kwon JH, Kim DW. Imatinib withdrawal syndrome and longer duration of imatinib have a close association with a lower molecular relapse after treatment discontinuation: the KID study. *Haematologica*. 2016 ; 101 : 717-23.

³⁴ Richter J, Mahon FX, Guilhot J, Hjorth-Hansen H, Almeida A, Janssen JJ, et al. Stopping tyrosine kinase inhibitors in a very large cohort of European chronic myeloid leukemia patients: Results of the EURO-SKI trial. 21st EHA Congress; Copenhagen, Denmark: *Haematologica*. 2016 ; 101 : S145.

Saussele S, Richter J, Guilhot J, X Gruber F, Hjorth-Hansen H, Almeida A, J W M Janssen J, Mayer J, Koskenvesa P, Panayiotidis P, Olsson-Strömberg U, Martinez-Lopez J, Rousselot P, Vestergaard H, Ehrencrona H, Kairisto V, Machová Poláková K, C Müller M, Mustjoki S, G Berger M, Fabarius A, Hofmann W, Hochhaus A, Pffirmann M, Mahon F-X. 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

³⁵ Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, Guilhot F, Guilhot J, Guerci-Bresler A, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood*. 2017 ; 129(7) : 846-54

³⁶ Hughes T, Boquimpani C M, Takahashi N, Benyamini N, Clementino N C, Shuvaev V, Ailawadhi S, H. Lipton J, G Turkina A, Moiraghi E, E. Nicolini F, Dengler J, Sacha T, Dong Wook K Rafik Fellague-C, Acharya S, Krunic N, Yu Jin and Mahon F-X. Treatment-Free Remission in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase According to Reasons for Switching from Imatinib to Nilotinib : Subgroup Analysis from ENESTop *Blood* 2016 ; 128 : 792

Mahon F-X, Boquimpani C, Dong-Wook K, Benyamini N, Nelma C D. Clementino, Vasily Shuvaev, Ailawadhi S, Howard Lipton J, Turkina A, De Paz R, Moiraghi B, E. Nicolini F, Dengler J, Sacha T, Takahashi N, Fellague-Chebra R, Acharya S, Wong S, PhD, Jin Y, P. Hughes T. Treatment-Free Remission After Second-Line Nilotinib Treatment in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Results From a Single-Group, Phase 2, Open-Label Study *Ann Intern Med*. 2018 ; 168(7) : 461-470

³⁷ Ross DM, Masszi T, Gomez-Casares MT, Hellmann A, Stentoft J, Conneally E, Garcia-Gutierrez V, Gattermann N, le Coutre PD, Martino B, Saussele S, Giles FJ, Radich JP, Saglio G, Deng W, Krunic N, Bedoucha V, Gopalakrishna P, Hochhaus A. 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.* 2018 ; 144 : 945-54.

³⁸ Takahashi N, Nishiwaki K, Nakaseko C, Aotsuka N, Takahashi S, Kameoka, Hiroyoshi Y, Wakita H and the STAT study group Treatment-free remission after two-year consolidation therapy with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia: STAT2 trial in Japan *Haematologica* 2018 ; 103(11) : 1835-1842

³⁹ Kadowaki N, Kawaguchi T, Junya Kuroda, Nakamae H, Matsumua I, Miyamoto T, Ishikawa J, Nagafuji K, Imamura Y, Yamazak H, Shimokawa M, Akashi K and Kanakura Y. Discontinuation of Nilotinib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Who Have Maintained Deep Molecular Responses for at Least 2 Years: A Multicenter Phase 2 Stop Nilotinib (Nilst). *Trial Blood* 2016 ; 128 : 790

⁴⁰ Shah NP, Paquette R, Müller MC, et al. Treatment-free remission (TFR) in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) and in stable deep molecular response (DMR) to dasatinib - the DASFREE Study. *Blood* 2016 ; 128, Abstract 1895.

⁴¹ Kumagai T, Nakaseko C, Nishiwaki K, et al. Discontinuation of dasatinib after deep molecular response for over 2 years in patients with chronic myelogenous leukemia and the unique profiles of lymphocyte subsets for successful discontinuation: a prospective, multicenter Japanese trial (D-STOP Trial). *Blood* 2016 ; 128, Abstract 791

⁴² Rousselot P, Etienne G, Coiteux V, 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. *Haematologica* 2015; 100, Abstract P599.

⁴³ Imagawa J, Tanaka H, Okada M, et al. Discontinuation of dasatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained deep molecular response for longer than 1 year (DADI trial): a multicentre phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2015 ; 2 : 528-35.

Okada M, Imagawa J, Tanaka H, Nakama H, Hino M, Murai K, Ishida Y, Kumagai T, Sato S, Ohashi K, Sakamaki H, Wakita H, Uoshima N, Nataduka T, Sakoda H, Yokoyama H, Okamoto T, Shirasugi Y, Onishi Y. Final 3-year Results of the Dasatinib Discontinuation Trial in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Received Dasatinib as a Second-line Treatment. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2018 ; 18 (5) : 353-60.

⁴⁴ Clark R, Polydoros F, Apperley J, Milojkovic D, Rothwell K, Pocock C, Byrne J, de Lavallade H, Osborne W, Campbell G, Robinson L, Ewing J, Raghavan M, Tighe J, Cullis J, Whiteway A, Coppel J, Goringe A, Mead A, Dignan F, Huntly B, O'Brien S, Read L, Foroni L, Copland M. Final results of the DESTINY study of de-escalation and stopping treatment in chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2018 ; Abstract S809.

⁴⁵ Dong Hwan Kim D, Busque L, Forrest DL, Savoie L, Bence-Bruckler I, Couban S, Delage R, Xenocostas A, Liew E, Laneuville P, Paulson K, Lipton J, Kamel-Reid S and Leber B. Second Attempt of TKI Discontinuation with Dasatinib for Treatment-Free Remission after Failing First Attempt with Imatinib: Treatment-Free Remission Accomplished By Dasatinib (TRAD) Trial Blood 2018 ; 132 : 787

⁴⁶ Legros L, Nicolini F E, Etienne G, Rousselot P, Rea D, Giraudier S, Guerci-Bresler A, Huguet F, Gardembas M, Escoffre M, Ianotto J-C, Noel M-P, Varet B R, Pagliardini T, Touitou I, Morisset S, Mahon F-X, Second Tyrosine Kinase Inhibitor Discontinuation Attempt in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Cancer 2017 ; 123 : 4403-10.

⁴⁷ Toubert A, Turhan A, Guerci-Bresler A, Dulphy N, Réa D, Lymphocytes NK : un rôle majeur dans le contrôle immunologique de la leucémie myéloïde chronique médecine/sciences 2018 ; 34 : 540-6

⁴⁸ Rea D, Henry G, Khaznadar Z, Etienne G, et al. Natural killer cell counts are associated with molecular relapse-free survival after imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia : the Immunostim study. Haematol 2017 ; 102 : 1368-77.

⁴⁹ Hughes A, Clarson J, Tang C, CML patients with deep molecular responses to TKI have restored immune effectors and decreased PD-1 and immune suppressors. Blood 2017 ; 129 : 1166-76.

⁵⁰ Massaro F, Colafigli G, Molica M, Breccia M Novel tyrosine-kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia: safety and efficacy Expert Rev Hematol. 2018 ; 11(4) : 301-306.

**Leucémie myéloïde chronique : Modalités d'arrêt du traitement par
Inhibiteur de Tyrosine Kinase (ITK)**

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE**

2018/2019

Mots clés : Leucémie myéloïde chronique, ITK, arrêt du traitement par ITK, rémission

Résumé :

La leucémie myéloïde chronique est une hémopathie maligne appartenant à la catégorie des syndromes myeloprolifératifs. La maladie est associée à la présence d'un chromosome anormal appelé Philadelphie issue d'une translocation t(9-22). Le seul traitement curatif existant pour cette pathologie est la greffe de la moelle osseuse car elle permet d'éliminer les cellules souches atteintes mais elle a un taux de mortalité élevée de l'ordre de 20%. L'apparition dans les années 2000 des thérapies ciblées avec les inhibiteurs de tyrosine kinase a transformé la prise en charge de cette maladie et a permis aux patients d'avoir une espérance de vie similaire à la population saine. Les ITK sont généralement bien tolérés mais un traitement au long cours peut être contraignant : l'impossibilité de grossesse, une toxicité chronique, les effets secondaires plus ou moins importants qui peuvent engendrer une mauvaise observance et donc l'apparition de résistances. Ces raisons ainsi que le coût important de ces thérapies pour la sécurité sociale ont motivé des recherches pour interrompre le traitement. Aujourd'hui plusieurs études ont montré qu'il était possible pour 40 à 60% des patients, dans certaines conditions, d'arrêter leur traitement et de maintenir une rémission moléculaire sans rechute.

Jury :

Président :

Professeur Sophie LIABEUF-ESTEBANEZ

Membres :

Docteur Nicolas GUILLAUME

Docteur Judith DESOUTTER

Docteur Marie-Laure WATTIAUX

