

Utilisation des inhibiteurs de la tyrosine-kinase de deuxième génération dans la leucémie myéloïde chronique

Dominik Heim

Hématologie, Universitätsspital Basel

Quintessence

- Les inhibiteurs de la tyrosine-kinase de la seconde génération dasatinibe et nilotinibe sont enregistrés dans le traitement des patients avec LMC résistants et/ou intolérants à l'imatinibe. Ils permettent d'obtenir des taux de rémission cytogénétiques durables de 40 à 50% dans cette indication.
- Les taux de réponse sont plus faibles au stade avancé de la maladie et de durée plus courte, surtout durant la crise blastique. C'est la raison pour laquelle la greffe de cellules souches allogènes reste le traitement de choix dans cette situation.
- Lors du choix entre le nilotinibe et le dasatinibe, il importe de tenir compte des profils d'effets indésirables, de l'existence d'antécédents cardiovasculaires (les deux médicaments), pulmonaires (dasatinibe) ou pancréatiques (nilotinibe) et de l'existence éventuelle de mutations BCR-ABL connues.

Introduction

Une caractéristique de la leucémie myéloïde chronique (LMC) est la translocation réciproque t(9;22)(q34;q11), qui donne naissance au chromosome de Philadelphie. Les fragments de DNA chromosomique fusionnés codent pour l'oncoprotéine BCR-ABL. La tyrosine-kinase ABL activée constitutivement par la fusion est nécessaire et suffisante pour l'expression du phénotype LMC. L'incidence de la LMC est de l'ordre de 1 à 2 personnes sur 100 000. L'âge moyen au moment de l'apparition de la maladie est d'environ 66 ans. On distingue trois phases dans l'évolution naturelle de la LMC. La phase chronique, qui dure quelques années, évolue vers une phase accélérée, qui peut quant à elle durer quelques mois, voire quelques années. *Enfin, on assiste à une transformation en leucémie aiguë, appelée crise blastique. Cliniquement, la LMC peut se manifester par une asthénie, des sudations nocturnes, une splénomégalie et une leucocytose. Durant la phase chronique, la maladie évolue toutefois habituellement de manière complètement asymptomatique, si bien qu'elle est souvent découverte fortuitement.*



Dominik Heim

L'auteur déclare les conflits d'intérêts suivants en relation avec cet article: participation à des travaux de recherche et activité de conseil en faveur des firmes Novartis et Bristol Myers Squibb.

Options thérapeutiques dans le traitement de première ligne

En l'absence de traitement, la LMC connaît une issue fatale. A l'heure actuelle, grâce aux thérapies modernes et à des suivis spécifiques, il est cependant devenu

possible de contrôler longtemps la maladie chez la majorité des patients, ce qui se traduit aujourd'hui par une survie considérablement allongée. Une collaboration étroite entre le médecin traitant et un centre hématologique disposant d'une bonne expérience dans le traitement de la LMC est très importante. Comme toujours, il est souhaitable que les patients atteints de LMC soient pris en charge dans le cadre d'études multicentriques, de manière à permettre la poursuite des progrès amorcés dans le traitement de la LMC.

Le Groupe de travail suisse contre la LMC a rassemblé et publié en 2007 des recommandations pour le traitement de la LMC [1]. Chez les patients non traités en phase chronique jusqu'ici et qui étaient suivis en dehors d'un protocole d'étude clinique, on préconise aujourd'hui l'administration de l'inhibiteur de la tyrosine-kinase (TKI) imatinibe aux doses standards de

Chez les patients non traités en phase chronique jusqu'ici, on préconise aujourd'hui l'administration de l'inhibiteur de la tyrosine-kinase (TKI) imatinibe

400 mg p.o. Dans les conditions des études, l'imatinibe a induit un an après le début du traitement une réponse hématologique complète (CHR) chez 96% des patients et une réponse cytogénétique complète (CCyR) chez 69% des patients [2]. La CCyR constitue un marqueur accessoire de la réponse à long terme. Il existe néanmoins des patients qui ne présentent une réponse cytogénétique complète qu'au bout d'un à deux ans.


Au-delà du traitement d'imatinibe, il faut discuter chez tout patient nouvellement diagnostiqué de la possibilité d'une greffe allogène de cellules souches hématopoïétiques (TCSH). L'indication à une TCSH allogène au cours de la maladie dépend de facteurs tels que la phase d'évolution de l'affection, les comorbidités, les risques liés à la greffe, la réponse à l'imatinibe, l'âge et les désirs du patient. L'imatinibe constitue néanmoins toujours le traitement de première ligne. Chez les patients atteints d'une LMC en phase accélérée ou en crise blastique et disposant d'un donneur idéal, la TCSH allogène devrait être réalisée le plus tôt possible, même en cas de bonne réponse au

Abréviations

CCyR	Réponse cytogénétique complète
CHR	Réponse hématologique complète
ELN	European Leukemia Network
HSZT	Greffe de cellules souches hématopoïétiques
LMC	Leucémie myéloïde chronique
TKI	Inhibiteur de la tyrosine-kinase

traitement médicamenteux. Chez les patients avec LMC en phase chronique, la TCSH allogène ne sera proposée qu'en cas de résistance à l'imatinibe ou de progression de la maladie et ceci en fonction du profil de risque.

Motifs de changement de traitement

En cas de bonne réponse et de bonne tolérance, l'imatinibe devrait être poursuivi sans réduction des doses et sans passage à un TKI de seconde génération. Un changement de traitement n'est à envisager qu'en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinibe. On parle de résistance à l'imatinibe lorsqu'on n'obtient pas de réponse hématologique en l'espace de 3 mois, ni de réponse cytogénétique (complète ou partielle) en l'espace de 12 mois. La perte d'une réponse hématologique ou cytogénétique complète est également considérée comme une résistance (tab. 1 , définitions de l'European Leukemia Network) [3]. Dans le collectif de patients d'un centre d'études européen, on a observé le développement d'une résistance à l'imatinibe chez environ 25% des patients avec LMC en phase chronique, chez 41% de ceux en phase d'accélération et chez 92% de ceux en crise blastique.

Plusieurs mécanismes peuvent conduire à une résistance à l'imatinibe. Les mutations ponctuelles au niveau du gène BCR-ABL constituent la cause connue la plus fréquente. Plus la maladie est avancée, plus la probabilité d'une mutation est élevée (14% dans la phase chronique, 83% durant la crise blastique lymphatique/Ph+-ALL). Il faut cependant noter qu'on ne décèle aucune mutation du gène BCR-ABL chez près de la moitié des patients résistants à l'imatinibe. Des mécanismes pharmacocinétiques impliquant des taux plasmatiques d'imatinibe insuffisants peuvent aussi expliquer un défaut de réponse à l'imatinibe. D'autre part, une amplification du BCR-ABL ou de nouvelles modifications cytogénétiques sont peut-être aussi à l'origine d'une résistance à l'imatinibe. Enfin, on n'oubliera pas un éventuel problème de compliance relative à la prise régulière des médicaments chez le patient.

En cas d'excellente tolérance à l'imatinibe (400 mg), on peut augmenter les doses à 600 mg ou même 800 mg en cas de réponse insuffisante (réponse sous-optimale) ou en cas de mutations associées à une sensibilité à l'imatinibe certes conservée, mais d'importance réduite. Il n'est pas conseillé d'augmenter les doses chez les patients tolérant mal l'imatinibe ou en présence de modifications clonales supplémentaires ou de mutations avec résistance évidente à l'imatinibe.

Un changement thérapeutique est indispensable en cas d'impossibilité d'augmenter les doses d'imatinibe. Dans le cadre d'un traitement de seconde ligne, il peut être judicieux de passer à l'un des deux TKI de deuxième génération actuellement enregistrés (dasatinibe ou nilotinibe), à une TCSH, à un traitement expérimental ou à une stratégie palliative (best-supportive-care). Cet article va se concentrer principalement sur l'utilisation des TKI de seconde génération (tab. 1).

Un changement thérapeutique est indispensable en cas d'impossibilité d'augmenter les doses d'imatinibe

Inhibiteurs de la tyrosine-kinase de deuxième génération

Pour les patients avec LMC en phase chronique ou accélérée chez qui il semble exister une indication à un changement thérapeutique, nous disposons depuis l'enregistrement du dasatinibe et du nilotinibe en 2007 de deux TKI de seconde génération. Le dasatinibe est de plus approuvé dans le traitement de la LMC en phase de crise blastique.

Le dasatinibe a été développé sur la base d'une structure complètement différente de celle de l'imatinibe. Il s'agit bien, comme l'imatinibe, d'un inhibiteur compétitif de la tyrosine-kinase BCR-ABL, mais le dasatinibe inhibe par ailleurs encore plusieurs autres kinases, notamment les kinases SRC [4]. Le nilotinibe est un puissant inhibiteur hautement sélectif des tyrosine-kinases BCR-ABL, KIT et PDGFR [5]. Le développement du nilotinibe est le fruit

Tableau 1. Définitions de l'European-Leukemia-Network d'une réponse thérapeutique satisfaisante [3].

	3 mois	6 mois	12 mois	18 mois	A tout moment
Echec thérapeutique	Pas d'HR	<CHR Pas de CyR	<PCyR	<CCyR	Perte de la CHR ^a Perte de la CCyR ^b Mutation avec résistance de haut grade à l'imatinibe ^c
Réponse sous-optimale	<CHR	<PCyR	<CCyR	<MMR	ACA dans les cellules Ph+ ^d Perte de la MMR ^d Mutation avec résistance de haut grade à l'imatinibe ^c

^a Doit être confirmé lors de deux autres visites, à moins d'une progression simultanée vers la phase accélérée/crise blastique.

^b Doit être confirmé lors de deux autres visites, à moins d'une perte simultanée de la CHR ou d'une progression vers la phase accélérée/crise blastique.

^c Les mutations doivent être interprétées en fonction du contexte clinique.

^d Doit être confirmé lors de deux autres visites, à moins d'une perte simultanée de la CHR ou de la CCyR.

HR = réponse hématologique; CHR = rémission hématologique complète; CyR = réponse cytogénétique; PCyR = réponse cytogénétique partielle; CCyR = rémission cytogénétique complète; MMR = réponse moléculaire «major»; ACA = autres anomalies chromosomiques.

d'efforts de modifications de la structure chimique de l'imatinibe visant à créer un inhibiteur d'un nouveau type, plus sélectif pour sa molécule cible. Le nilotinibe requiert ainsi des conditions topologiques moins contraignantes pour sa liaison que l'imatinibe, si bien qu'il est aussi moins sensible aux effets des mutations ponctuelles.

Tant le dasatinibe que le nilotinibe inhibent l'activité de la plupart des formes mutées connues du BCR-ABL et qui sont responsables de la résistance à l'imatinibe, à l'exception de la mutation T315I [1, 4].

Données sur l'efficacité du nilotinibe et du dasatinibe

L'efficacité du dasatinibe et du nilotinibe a été confirmée à plusieurs reprises dans les essais cliniques. Lors de l'évaluation de ces études, on notera que les résultats de ces travaux ne peuvent pas être directement comparés les uns avec les autres en raison des différences de critères d'inclusion et de durées de suivi. Il n'existe pour l'instant aucun essai comparatif direct entre ces deux TKI.

Chez les patients en phase chronique, le dasatinibe et le nilotinibe avaient des profils d'efficacité comparables. Une CCyR a été obtenue chez plus de 40% des patients [4, 5]. Les résultats des suivis à deux ans, resp. 14 mois, ont d'autre part montré que cette efficacité est durable. D'une manière générale, il semble que l'obtention d'une CCyR soit associée à une évolution plus favorable. Chez les patients en phase accélérée, les taux de réponse au dasatinibe et au nilotinibe sont plus faibles. Le but ici est d'atteindre une seconde phase chronique et, en cas de non-
 Dans la crise blastique, le recours aux TKI de deuxième génération ne constitue pas une option à long terme, car ils ne permettent en règle générale pas d'obtenir des rémissions durables

réponse cytogénétique, de permettre l'accès des patients à une TCSH allogène. Dans la crise blastique, le recours aux TKI de deuxième génération ne constitue pas une option à long terme, car ils ne permettent en règle générale pas d'obtenir des rémissions durables. En cas de réponse au traitement de TKI et s'il existe un donneur approprié, on poussera à une TCSH allogène.

Tolérance du dasatinibe et du nilotinibe


Les données actuellement disponibles indiquent qu'il n'existe que des intolérances croisées minimales entre les deux TKI de seconde génération et l'imatinibe. Parmi les effets indésirables les plus fréquents sous dasatinibe ou nilotinibe, on citera la dépression médullaire (thrombocytopénie, neutropénie, anémie). La fréquence de cette dernière augmente au fur et à mesure de la progression de la maladie. Sous nilotinibe, 29% des patients en phase chronique et 35% des patients en phase accélérée développent ainsi une myélosuppression

de grade 3 à 4. Sous dasatinibe, cet effet indésirable survient chez 48%, resp. 82%, des patients. Lorsque c'est nécessaire, une myélosuppression peut être surmontée dans la majorité des cas sans interruption de la thérapie à l'aide d'un G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor, dans les cas de neutropénie) et de transfusions (en cas d'anémie et/ou de thrombocytopénie).

Dans une étude sur le dasatinibe, 35% des patients ont présenté des épanchements pleuraux, mais ils étaient rarement sévères (grade 3–4 selon la classification OMS) [6]. Les épanchements étaient plus fréquents durant la phase accélérée qu'au cours de la phase chronique. Une étude d'optimisation des doses a récemment montré qu'une dose journalière unique de 100 mg de dasatinibe assurait des taux de réponse comparables, mais avec un meilleur profil de tolérance par rapport à des schémas de 140 mg une fois par jour, ainsi que de 50 mg ou de 70 mg deux fois par jour. Ces observations ont conduit à une adaptation de la posologie enregistrée, soit une dose unique de 100 mg par jour (uniquement durant la phase chronique). Sous nilotinibe, les épanchements pleuraux ne constituent en revanche aucun problème [5, 7]. Concernant le profil des effets indésirables cardiaques, le dasatinibe et le nilotinibe peuvent être considérés comme équivalents. Si certains essais in vitro ont montré que le nilotinibe pouvait provoquer un allongement du QTc, les études cliniques n'ont pas confirmé un tel phénomène [5, 7]. Une augmentation de la lipase sérique a été rapportée sous nilotinibe. La prudence est donc de mise chez les patients ayant des antécédents de pancréatite [2].

Chez les patients en phase chronique, les effets indésirables non hématologiques rapportés le plus souvent ont été, pour tous les grades (resp. pour les grades 3 à 4, chiffres entre parenthèses): diarrhées 37% (2,8%), céphalées 32% (1%), asthénie 31% (2,1%), dyspnée 30% (5,2%), épanchement pleural 27% (6,2%), érythème 26% (0,5%), nausées 24% (0,8%). Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents sous nilotinibe étaient les suivants: érythème 22% (0%), prurit 20% (0%), constipation 11% (0%), céphalées 10% (1%), nausées 10% (1%), asthénie 10% (1%).

Aspects pratiques des traitements de nilotinibe et de dasatinibe

Compte tenu des propriétés décrites ci-dessus du nilotinibe et du dasatinibe, le choix de l'une ou l'autre de ces deux substances devra tenir compte d'un certain nombre de facteurs et se fondera sur les résultats de certains examens préalables (tab. 2 ). Comme pour le traitement d'imatinibe, il convient d'éviter une grossesse sous TKI de deuxième génération.


Les patients sous TKI nécessitent un monitoring régulier, afin de vérifier le succès du traitement et de déceler aussi rapidement que possible d'éventuels effets indésirables. Le tableau 3  présente le schéma habituel du suivi appliqué dans le service d'hématologie de l'Hôpital universitaire de Bâle.

Tableau 2. Facteurs à prendre en compte lors du choix d'un TKI de deuxième génération.

La prudence est de mise avec le dasatinibe chez les patients porteurs de maladies telles que BPCO, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive, asthme, pneumonie ou hémorragies GI dans les antécédents.
Le nilotinibe sera administré avec prudence aux patients avec antécédents de pancréatite.
Avec le nilotinibe et le dasatinibe: appréciation du rapport bénéfices/risques chez les patients avec pathologie cardiaque significative (bloc de branche gauche complet, angor instable, insuffisance cardiaque congestive décompensée ou infarctus du myocarde récent).
On ne dispose pas encore de données sur la sécurité à long terme du dasatinibe et du nilotinibe.

Tableau 3. Monitoring des patients au cours des traitements de la LMC par les TKI de deuxième génération*.

Avant le début du traitement	ECG de base Correction des troubles électrolytiques (Mg, K)
Mensuellement	Jusqu'à l'obtention d'une CHR: formule sanguine et bilan chimique
Trimestriellement	Jusqu'à l'obtention d'une CCyR: ponction de moelle Pendant toute la durée du traitement: monitoring moléculaire (PCR). Toute augmentation du BCR-ABL transcrit doit être confirmée dans le mois qui suit. En cas de confirmation: réalisation d'une analyse de mutation et contrôle, le cas échéant, des taux sériques d'imatinibe.
En présence de signes de progression	Ponction de moelle, analyse de mutation

* Par analogie avec les guidelines de l'ELN relatives à l'utilisation de l'imatinibe.

Premières données sur le dasatinibe et le nilotinibe dans le traitement de première ligne

La question de l'indication des TKI de deuxième génération dans le traitement de première ligne fait actuellement l'objet de plusieurs études cliniques [8–10]. A ce propos, la base de données du nilotinibe est pour l'heure plus fournie que celle du dasatinibe. Les études réalisées jusqu'ici ont déjà montré des taux de réponses CCyR très prometteurs (>90% à six mois). Par rapport à l'imatinibe, les TKI de deuxième génération permettent ainsi des taux de réponse CCyR plus élevés et induisent plus rapidement une rémission moléculaire. On ne connaît en revanche pas encore suffisamment bien les effets du dasatinibe et du nilotinibe au niveau du contrôle à long terme de la LMC. Quelques études sont actuellement en cours pour répondre à cette question. L'utilisation des TKI de deuxième génération dans le traitement de première ligne de la LMC en dehors d'essais cliniques n'est pour l'instant pas conseillée.

Références recommandées

- Deininger MW. Milestones and Monitoring in Patients with CML Treated with Imatinib. *Hematology*. 2008;419–26.
- Kim TD, Dörken B, Le Coutre P. Nilotinib for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Expert Rev. Hematol*. 2008;1(1):29–39.
- Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves

Nouveaux concepts thérapeutiques

Bien que nous disposions aujourd'hui, avec l'imatinibe, le dasatinibe et le nilotinibe, de médicaments efficaces dans les traitements de première et de seconde ligne, de gros efforts de recherche sont actuellement consentis pour trouver de nouvelles options thérapeutiques permettant d'améliorer les taux de réussite des thérapies et de réduire la toxicité de ces dernières et la durée des traitements d'une manière générale. Un traitement d'imatinibe doit en règle générale être poursuivi à vie, car l'arrêt de ce dernier est

Un traitement d'imatinibe doit en règle générale être poursuivi à vie, car l'arrêt de ce dernier est habituellement suivi d'une rechute rapide

habituellement suivi d'une rechute rapide. Les TKI de deuxième génération ne sont pas non plus en mesure d'éliminer les cellules souches leucémiques. Un arrêt du traitement au cours d'une LMC en rémission sera là aussi suivi par une rechute chez la plupart des patients. La question de savoir s'il est possible d'arrêter le traitement de TKI chez certains patients en rémission complète appartenant à un sous-groupe particulier reste ouverte. La TCSH allogène en guise d'«immunothérapie» constitue pour l'heure la seule option thérapeutique susceptible d'offrir des rémissions moléculaires durables pendant plusieurs décennies, sans traitement d'entretien. Certains patients ayant obtenu une rémission cytogénétique sous interféron- α et ayant par la suite interrompu ce traitement ont aussi bénéficié d'une rémission complète de longue durée en l'absence de tout autre traitement.

Nous restons néanmoins dans l'attente d'alternatives thérapeutiques permettant l'élimination des cellules souches leucémiques. Compte tenu des forts taux de rémission durable chez les patients ayant reçu aussi bien un TKI que l'interféron, des essais cliniques vont tester un nouveau concept de traitement faisant appel à une combinaison de ces deux stratégies. Autrement dit, une fois que le TKI a permis d'obtenir une bonne réduction de la charge tumorale, la combinaison avec une immunothérapie (par ex. interféron- α ou aussi vaccination) va viser une consolidation de cet effet. Un traitement d'entretien médicamenteux ne devrait ensuite plus être nécessaire, sous réserve naturellement d'une bonne réponse.

Correspondance:

PD Dr Dominik Heim
Leitender Arzt Hämatologie
Bereich Innere Medizin
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
dheim@uhbs.ch

tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2008;26(19):3204–12.

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références dans la version en ligne de cet article sous www.medicalforum.ch.