

# Hématologie: Nouvelles indications thérapeutiques pour de nouvelles substances

Jakob R. Passweg, Dominik Heim, Lukas Graf, Dimitrios A. Tsakiris

Klinik für Hämatologie und Diagnostische Hämatologie, Universitätsspital, Basel

Des progrès considérables dans le domaine de l'hématologie ont été constatés durant l'année écoulée. De nouvelles indications pour de nouvelles substances ont fait leur apparition aussi bien dans le domaine des néoplasies hématologiques que dans celui des affections hématologiques bénignes avec la nouvelle génération d'anticoagulants. Voici un résumé des principales études publiées à ce sujet.

## Nouveaux anticoagulants dans la fibrillation auriculaire

Les patients souffrant de fibrillation auriculaire présentent un risque accru d'accidents cérébrovasculaires, en particulier en présence de facteurs prédisposants, tels que l'âge avancé, diabète, hypertension artérielle ou antécédents d'AVC. L'anticoagulation avec les antagonistes de la vitamine K (phenprocoumone, acénocoumarol, warfarine) était jusqu'ici le traitement de choix [1]. Ces anticoagulants présentent néanmoins divers inconvénients, notamment une marge thérapeutique étroite et des interactions gênantes avec certains aliments ou d'autres médicaments, ce qui nécessite une surveillance régulière pour les patients.

Ces dernières années, de nouveaux anticoagulants oraux, dirigés spécifiquement contre le facteur X activé ou la thrombine, ont fait l'objet d'un programme d'étude approfondie. Ces nouvelles substances ont l'avantage de pouvoir être administrées à doses fixes n'imposant plus une surveillance aussi étroite.

Les données de l'étude RE-LY, publiées en 2009 [2], ont démontré la «non-infériorité» de l'inhibiteur direct de la thrombine dabigatran (Pradaxa®) à la dose de  $2 \times 110$  mg/jour contre la warfarine pour un INR cible de 2 à 3. Le dabigatran était même supérieur à cette dernière aux doses de  $2 \times 150$  mg/jour pour le critère d'efficacité primaire, les embolies artérielles. Par rapport à la warfarine, la dose de dabigatran la plus faible était de plus associée à une incidence significativement moindre des hémorragies graves et des hémorragies intracrâniennes.

Les données de deux études réalisées dans la fibrillation auriculaire sur des inhibiteurs directs du facteur Xa, le rivaroxaban (ROCKET-AF) et l'apixaban (ARISTOTLE), ont été publiées coup sur coup en automne 2011. Le rivaroxaban (Xarelto®) dosé à  $1 \times 20$  mg/jour était comparé à la warfarine pour un INR cible de 2 à 3 et s'est avéré «non inférieur» pour le critère d'efficacité primaire «accidents cérébrovasculaires et embolies artérielles», le seuil de supériorité ayant été manqué

d'un rien. La fréquence des accidents hémorragiques était sensiblement la même dans les deux groupes d'étude avec néanmoins une incidence des hémorragies intracrâniennes et des hémorragies fatales significativement plus basse sous rivaroxaban [3]. L'apixaban (Eliquis®), dosé à  $2 \times 5$  mg/jour, a été comparé à la warfarine pour un INR cible de 2–3 et a montré de supériorité pour l'endpoint primaire «AVC/embolies artérielles», avec une incidence d'événements hémorragiques graves significativement plus faible [4].

Compte tenu des différences entre ces deux études, en termes de population étudiée et de design, les résultats obtenus avec ces nouveaux anticoagulants dans le cadre de ces travaux de recherche ne se prêtent pas à une comparaison directe. Les trois substances ont cependant clairement démontré leur efficacité dans la fibrillation auriculaire et vont par conséquent obtenir l'autorisation pour cette indication en Suisse.

Nous allons donc pouvoir disposer de plusieurs alternatives médicamenteuses pour l'anticoagulation dans la fibrillation auriculaire, mais nous serons aussi confrontés à de nouveaux défis, en particulier une surveillance plus aléatoire de la compliance (facile avec les antagonistes de la vitamine K en raison des mesures répétées de l'INR qu'ils imposent) et l'absence de réversibilité directe de ces nouveaux anticoagulants.

## Leucémie myéloïde chronique et néoplasies myéloprolifératives

La *leucémie myéloïde chronique* (LMC) fait partie des néoplasies myéloprolifératives, à l'instar de la polycythémie vraie (Polycythaemia vera), de la thrombocytémie essentielle et de la myélofibrose. Avec la découverte du chromosome de Philadelphie, qui code pour une tyrosine-kinase anormale induisant la translocation de matériel génétique du chromosome 9 sur le chromosome 22, la LMC occupe une place tout à fait à part. L'imatinibe (Glivec®), un inhibiteur de la tyrosine-kinase (ITK), a en effet été développé il y a une dizaine d'années et il a complètement révolutionné le traitement de cette maladie. Deux études récentes, ENEST [5] et DAISISION [6], ont entre-temps testé l'efficacité des ITK de la seconde génération. Le nilotinibe (Tasigna®) et le dasatinibe (Sprycel®) induisent tous deux chez les patients avec LMC en phase chronique, autrement dit au stade précoce, une réponse rapide avec normalisation de la formule sanguine, rémission cytogénétique complète (disparition du chromosome de Philadelphie mentionné ci-dessus) et diminution du taux de transformation de



Jakob R. Passweg

Les auteurs n'ont pas déclaré d'obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

la LMC en une phase avancée. La transformation est caractérisée une accélération du processus pathologique (phase accélérée), qui se termine presque invariablement par une crise blastique fatale. Les discussions vont actuellement bon train pour savoir si l'ITK de seconde génération imatinibe ne devrait pas prendre la place de médicament de premier choix dans les recommandations thérapeutiques chez les patients avec LMC nouvellement diagnostiquée.

La découverte dans la LMC de l'existence d'une aberration génétique à l'origine de la pathogénie de la maladie a donné lieu à d'intenses recherches dans cette direction pour d'autres *néoplasies myéloprolifératives* clonales. La mutation du gène Janus-kinase-2 avait été décrite en 2005 [7] et les choses sont allées très vite depuis lors, puisque la première étude d'une certaine importance sur l'inhibiteur JAK1 et JAK2 ruxolitinibe par voie orale chez des patients avec myélofibrose a été publiée en 2010 [8]. Le résultat le plus spectaculaire de cet essai était la régression de la splénomégalie rapportée chez ces patients. Il serait évidemment prématuré de porter un jugement définitif sur l'intérêt de ces nouvelles classes de substances, mais il est incontestable qu'une première étape vient d'être franchie dans la perspective de traitements spécifiques contre ces maladies.

## Néoplasies lymphoïdes

De nombreuses nouveautés sont apparues dans le domaine des néoplasies lymphoïdes, mais nous allons nous limiter à un tour d'horizon des plus marquantes d'entre elles.

La *leucémie lymphatique chronique* (LLC) est une maladie de l'âge avancé, qui évolue le plus souvent de façon relativement bénigne avec une espérance de vie moyenne de plusieurs années. Il existe néanmoins des formes nettement plus agressives et les patients plus jeunes évoluent plus souvent vers des phases avancées, caractérisées par une insuffisance médullaire, des infections multiples, des phénomènes auto-immuns et des infiltrats au niveau de différents organes.

Un nouvel anticorps monoclonal anti-CD20, l'ofatumumab (Arzerra®), a été développé spécifiquement contre cette affection, mais on ne dispose pas encore de comparaison directe avec l'anticorps rituximab (Mabthera®), déjà commercialisé. Dans les études [9], l'ofatumumab a induit une réponse chez une grande partie des patients réfractaires, si bien qu'il est d'ores et déjà enregistré avec l'indication de la LLC réfractaire. L'efficacité d'une greffe de cellules souches allogènes a été testée chez les patients avec LLC à haut risque, définie par un état de non-réponse au traitement ou par l'existence d'une forme de LLC avec des aberrations gé-

nétiques, telles qu'une délétion du segment 17p (brin long du chromosome 17) ou du segment 11q (brin court du chromosome 11), associées à un pronostic particulièrement sombre [10]. Les donneurs étaient soit des frères et sœurs, soit des tiers compatibles et les patients étaient âgés de 53 ans en moyenne. La survie à long terme des patients traités de cette façon était de 65%, ce qui correspond à une amélioration du pronostic par rapport aux données de la littérature. L'étude ne comportait cependant pas de groupe de référence.

Un nouvel anticorps monoclonal a été développé en vue du traitement du *lymphome de Hodgkin*. L'antigène CD30, exprimé par les cellules de Reed-Sternberg, constitue la cible de cet anticorps conjugué avec l'inhibiteur de la tubuline monométhyl-auristatine-E à des fins de meilleure efficacité [11]. Sur 45 patients ayant déjà bénéficié préalablement de 3 différentes thérapies en moyenne, la moitié a répondu à ce conjugué (brentuximab [Vedotin]). Si son développement se poursuit, il s'agira du premier anticorps monoclonal offrant une efficacité significative dans cette maladie.

Le *myélome multiple* est classé dans les néoplasies lymphoïdes, parce qu'issu d'un plasmocyte. Le tableau clinique est toutefois différent avec des complications dues aux infiltrats médullaires, sources de cytopénies, mais aussi avec des symptômes liés à la paraprotéine et avec des complications squelettiques et des lésions ostéolytiques sévères. Une grande étude britannique randomisée (1970 patients avec myélome multiple nouvellement diagnostiqué) a comparé 2 bisphosphonates, le zolendronate parentéral (Zometa®) et le clodronate par voie orale (Bonefos®). L'étude a montré que le zolendronate est associé à une incidence moindre de manifestations squelettiques, tant chez les patients avec ostéopénie préexistante que chez ceux dont la masse osseuse était encore préservée au moment du diagnostic [12]. Le traitement a de plus prolongé la survie globale de 5,5 mois. Les effets indésirables étaient comparables, exception faite de l'ostéonécrose aseptique maxillaire, plus fréquente sous zolendronate (4%) que sous clodronate (<1%). Ces résultats suggèrent que les bisphosphonates produisent des effets anti-tumoraux dépassant la seule prévention des complications squelettiques.

### Correspondance:

Prof. Jakob R. Passweg  
 Universitätsspital Basel  
 Petersgraben 4  
 CH-4031 Basel  
[Jpassweg\[at\]juhbs.ch](mailto:Jpassweg[at]juhbs.ch)

La liste complète des références numérotées se trouve sous [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

## Hämatologie: Neue Therapie-Indikationen für neue Substanzen /

## Hématologie: Nouvelles indications thérapeutiques pour de nouvelles substances

### Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Annals Int Med.* 1999;131(7):492–501. Epub 1999/10/03. PubMed PMID: 10507957.
- 2 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–51.
- 3 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883–91.
- 4 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981–92.
- 5 Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(9):841–51.
- 6 Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;362(24):2260–70.
- 7 Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med.* 2005;352(17):1779–90.
- 8 Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, Pardanani AD, Cortes-Franco J, Thomas DA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1117–27.
- 9 Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al; Hx-CD20–406 Study Investigators. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1749–55.
- 10 Dreger P, Döhner H, Ritgen M, Böttcher S, Busch R, Dietrich S, et al; German CLL Study Group. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood.* 2010;116(14):2438–47.
- 11 Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med.* 2010;363(19):1812–21.
- 12 Morgan GJ, Child JA, Gregory WM, Szubert AJ, Cocks K, Bell SE, et al; National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Studies Group. Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):743–52.
- 13 Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Cocks K, Bell SE, Szubert AJ, et al; National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Study Group. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9757):1989–99. Epub 2010 Dec 3.