

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2005

THESE N° 326
1/1

**SUIVI BIOLOGIQUE DES PATIENTS ATTEINTS
DE LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE
TRAITES PAR GLIVEC®**

**THESE
POUR UN DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 7 Octobre 2005 à 17h30

Par

Nathalie RUAUD

Née le 1^{er} août 1979, à Limoges

JURY

Monsieur le Professeur BUXERAUD. PRESIDENT
Monsieur COMBY, Maître de conférences. JUGE
Madame GACHARD, Praticien hospitalier. JUGE
Monsieur TURLURE, Praticien hospitalier. JUGE
Monsieur CHABLE, Pharmacien JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSESSEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE - CRYPTOGRAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACIE GALENIQUE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACIE GALENIQUE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE - CRYPTOGRAMIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
EA KIM Leng	PHARMACODYNAMIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	PHYSIOLOGIE
POUGET Christelle	PHARMACIE GALENIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
VIGNOLES Philippe	INFORMATIQUE

PROFESSEUR ASSOCIE

BAMBA Moriféré

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD,
Service de Chimie thérapeutique,
Faculté de Pharmacie de Limoges.

*Nous sommes très sensible à l'honneur
que vous nous faites en acceptant
de présider ce Jury de soutenance.*

*Veillez accepter l'expression
de notre profond respect.*

A nos juges,

Madame Nathalie GACHARD
Praticien Hospitalier
Laboratoire d'Hématologie
Centre Hospitalier Universitaire de Limoges

*Nous vous remercions d'avoir dirigé
cette thèse, de votre gentillesse et
de votre disponibilité tout au long.*

*Veillez accepter l'expression
de notre profond respect.*

Monsieur Francis COMBY, Maître de conférence
Service de Chimie thérapeutique,
Faculté de Pharmacie de Limoges.

Monsieur Pascal TURLURE,
Praticien hospitalier,
Service d'Hématologie,
Centre hospitalier universitaire de Limoges.

Monsieur Claude CHABLE,
Docteur en pharmacie,
Limoges.

*Nous sommes très reconnaissante
de votre participation à ce jury.*

*Veillez trouver ici l'assurance
de notre profond respect.*

A mes parents et à ma soeur,

*Pour leur soutien indéfectible tout
au long de ce cursus universitaire.*

*Pour l'amour, l'écoute et le réconfort
que je trouve toujours auprès d'eux.*

A ma famille,

A mes amis,

*Pour m'avoir guidée, épaulée et encouragée
Tout au long de mes études.*

SOMMAIRE

INTRODUCTION

I. LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

1. Définition
2. Epidémiologie
3. Diagnostic
 - 3.1 Clinique
 - 3.2 Numération Formule Sanguine
 - 3.3 Myélogramme
 - 3.4 Biopsie ostéo-médullaire
 - 3.5 Cytogénétique
 - 3.6 Biologie moléculaire
 - 3.7 Cytochimie
4. Diagnostic différentiel
5. Pronostic et traitement
 - 5.1 Pronostic
 - 5.2 Les différents traitements

II. L'IMATINIB : GLIVEC®

1. Mécanisme d'action
2. Indications de l'imatinib dans la LMC
3. Autres indications
4. Posologies recommandées
5. Pharmacocinétique
 - 5.1 Absorption
 - 5.2 Concentration plasmatique
 - 5.3 Distribution
 - 5.4 Métabolisme
 - 5.5 Elimination
6. Effets indésirables
 - 6.1 Effets indésirables extra-hématologiques
 - 6.2 Tolérance hématologique
 - 6.3 Tolérance biologique
7. Interactions médicamenteuses et contre-indications

III. SUIVI DES PATIENTS

1. Suivi biologique
2. Suivi cytogénétique
3. Suivi moléculaire

IV. RESULTATS

1. Efficacité
 - 1.1 Essais cliniques de Phase I
 - 1.2 Essais cliniques de Phase II

- 1.3 Essais cliniques de phase III
- 2. Résistance
 - 2.1 Mécanismes de résistance hors mutations
 - 2.2 Résistance par mutations

V. NOUVEAUX INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE DANS LA LMC

- 1. Les doubles inhibiteurs SRC- ABL
 - 1.1 BMS 354825
 - 1.2 Le SKI 606
 - 1.3 Autres
- 2. Les inhibiteurs de farnesyl transférase
- 3. L'AMN 107
- 4. Autres

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

La recherche dans le domaine du cancer a permis de connaître les mécanismes biochimiques de la transmission du signal intracellulaire à l'origine de la croissance, de la division et de la mort cellulaire. Ces signaux activés de façon temporaire dans les cellules normales, peuvent l'être de façon permanente dans les cellules cancéreuses. Les chercheurs ont donc tenté d'intervenir de manière précise à ce niveau et ont mis au point une nouvelle classe d'anti-cancéreux : les inhibiteurs de transmission du signal.

Dans les années 1980-1990, les études portant sur la leucémie myéloïde chronique ont permis de définir de manière précise le mécanisme à l'origine de cette maladie ; les chercheurs ont mis en évidence qu'une tyrosine kinase produite par le gène hybride bcr-abl résultant d'une anomalie génétique, à savoir la translocation t(9;22), était à l'origine de l'anomalie des cellules souches.

En vue de mettre au point un nouveau médicament dont la cible serait précisément cette anomalie, les chercheurs ont abouti à la découverte de l'imatinib. Le ciblage de l'anomalie génétique à l'origine d'une maladie constitue le nouveau défi de la recherche pharmaceutique et dans ce domaine l'imatinib est un précurseur.

I. LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

1. Définition

La leucémie myéloïde chronique est une hémopathie chronique classée dans les syndromes myéloprolifératifs qui évolue spontanément de façon irrémédiable vers la transformation aiguë.

Il s'agit d'une pathologie acquise liée à une transformation néoplasique des cellules souches hématopoïétiques réalisant une prolifération clonale. L'expression hématologique de cette anomalie porte majoritairement sur la lignée granuleuse à tous les stades de différenciation et à un moindre degré sur la lignée mégacaryocytaire ; la prolifération granuleuse a lieu dans la moelle osseuse mais également dans d'autres organes non hématopoïétiques (rate et foie).

La leucémie myéloïde chronique possède une anomalie cytogénétique acquise très caractéristique, le chromosome Philadelphie correspondant au dérivé 22 de la t(9;22) (q34;q11).

La LMC évolue cliniquement en 2 ou 3 phases :

- LMC-PC : phase chronique indolente
- LMC-PA : phase d'accélération
- LMC-PB : phase blastique de transformation aiguë

2. Epidémiologie

On recense approximativement 500 nouveaux cas par an en France : un à deux nouveaux cas pour 100000 habitants par an. Elle représente 7 à 20% de toutes les leucémies.

La leucémie myéloïde chronique peut se révéler à n'importe quel âge mais elle atteint préférentiellement les sujets entre 30 et 60 ans ; il existe de rares cas chez les enfants.

Il existe une prédominance masculine (ratio homme/femme : 1,5/1)

L'étiologie est inconnue, les seuls facteurs favorisants décrits sont les radiations ionisantes (irradiation (Nagasaki, Hiroshima) ou radiothérapie) et le benzène.

3. Diagnostic

3.1 Clinique

La maladie s'installe insidieusement et les signes amenant aux diagnostics peuvent être divers.

Le plus souvent, il s'agit d'une découverte fortuite à l'occasion d'un hémogramme systématique montrant une hyperleucocytose et/ou une thrombocytose avec une myélémie ; 20 à 40% des sujets sont asymptomatiques (Donnard M, 2002).

Quelquefois, l'hémogramme est effectué dans le cadre de l'apparition de certains symptômes :

- asthénie
- altération de l'état général
- fièvre
- anorexie, amaigrissement
- syndrome hémorragique (thrombopathie)
- troubles visuels et neurologiques (hyperleucocytose, hyperplaquettose)
- crise de goutte

Enfin, il peut s'agir de la découverte d'une splénomégalie à l'occasion de signes d'appel (douleurs ou pesanteur de l'hypochondre gauche), ou à l'occasion d'une imagerie demandée pour d'autres raisons (échographie ou scanner).

La splénomégalie n'est pas constante, elle est présente dans 60 à 70% des cas ; lorsqu'elle existe, elle peut être très volumineuse.

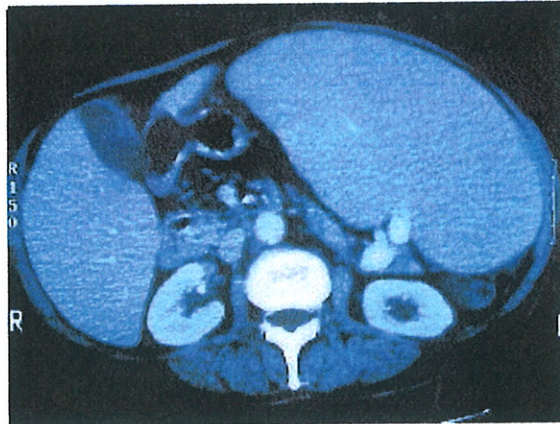


Figure 1 : Scanner abdominal montrant une splénomégalie

(Bordessoule D, 2005)

Il existe d'autres signes beaucoup plus rares : hépatomégalie, douleurs osseuses à la pression du sternum (signe de Craver).

3.2 Numération Formule Sanguine

3.2.1 LMC en phase chronique

- **Hyperleucocytose** habituellement supérieure à 25 G/L et dans 50% des cas supérieure à 100 G/L.

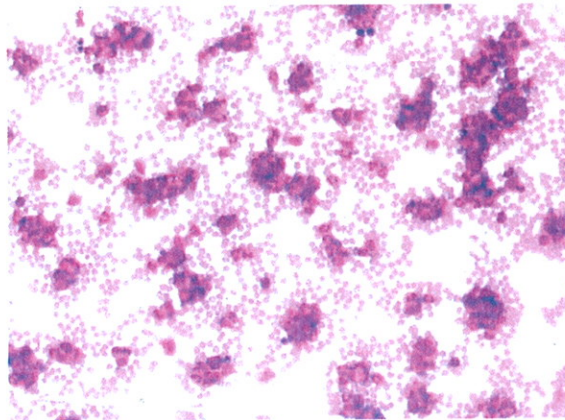


Figure 2 : Formule sanguine : hyperleucocytose élevée

(Donnard M et al, 2002)

- Prédominance de neutrophiles 90 à 95%.
- Myélémie équilibrée (30 à 50%) composée de tous les stades de maturation granuleuse : métamyélocytes, myélocytes, promyélocytes et rares blastes.

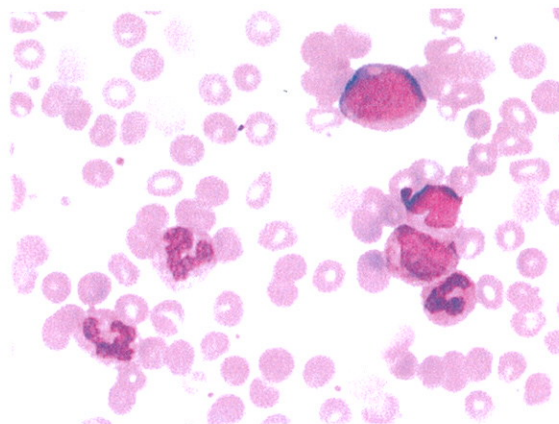


Figure 3 : Formule sanguine : myélémie

(Donnard M et al, 2002)

- Absence de dysgranulopoïèse significative.
- Basophilie absolue présente. La présence de granuleux basophiles est un signe important du diagnostic.

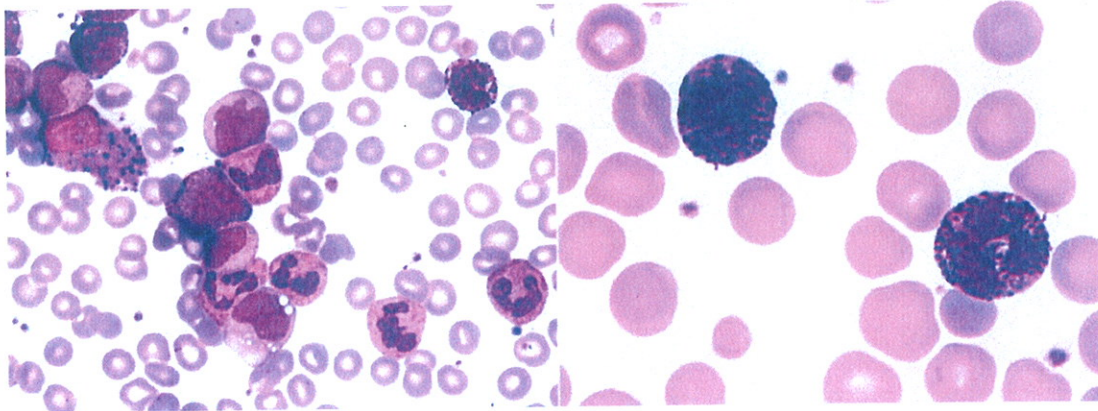


Figure 4 : Formules sanguines : basophilie

(Donnard M et al, 2002)

- Souvent éosinophilie

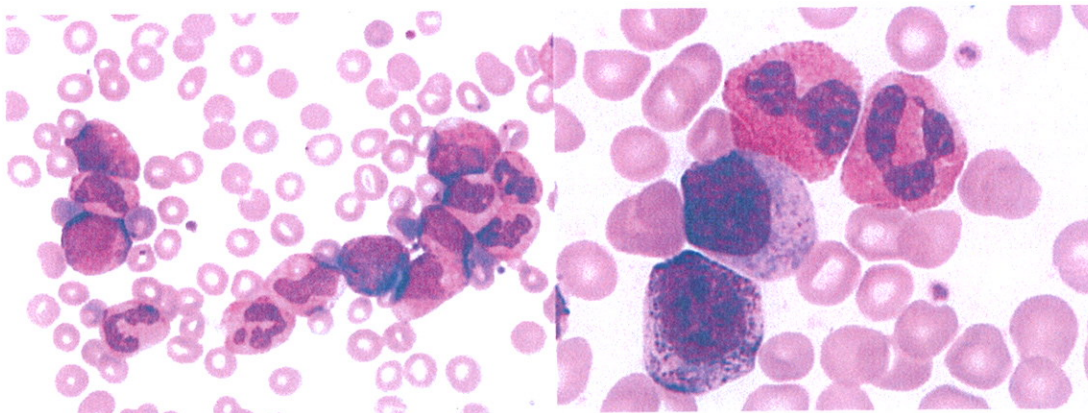


Figure 5 : Formules sanguines : éosinophilie

(Donnard M et al, 2002)

- Monocytose $\leq 3\%$

- Blastés $\leq 5\%$

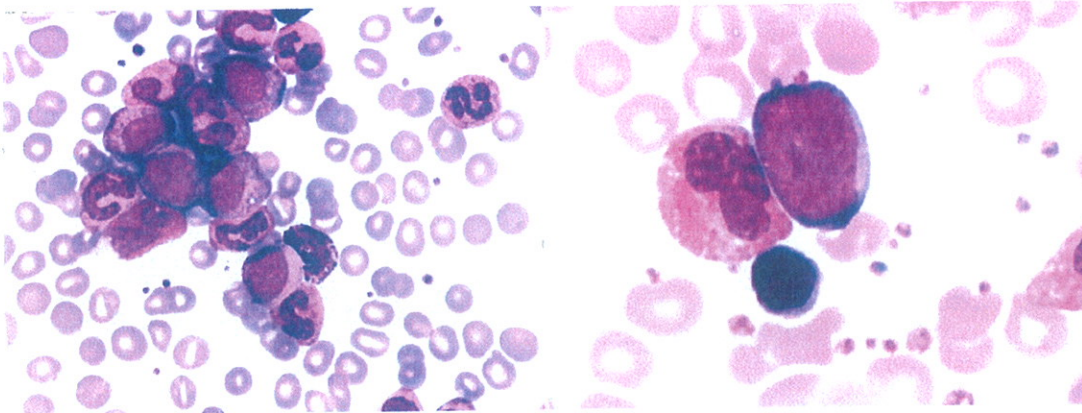


Figure 6 : Formules sanguines : blastés sanguins

(Domnard M et al, 2002)

- Anémie modérée éventuelle.
- **Hyperplaquettose** (parfois ≥ 1000 G/L) ou **taux de plaquettes normal**. La thrombopénie est inhabituelle à ce stade.

3.2.2 LMC en phase d'accélération ou

en phase blastique

- Augmentation des blastés sanguins et du pourcentage de granuleux avec grains basophiles.

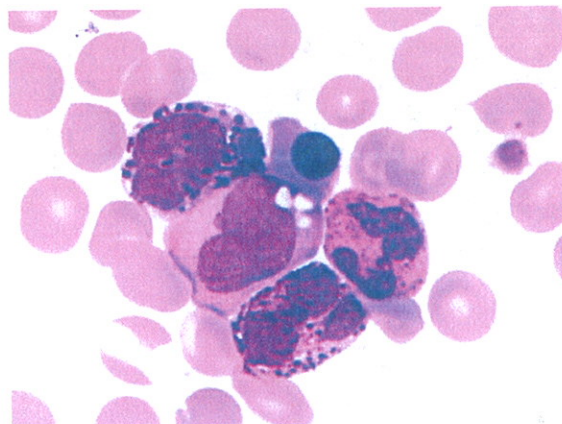


Figure 7 : Formule sanguine : Hyperbasophilie

(Domnard M et al, 2002)

- Anémie
- Thrombopénie ou augmentation très importante des plaquettes.

Le myélogramme est essentiel au diagnostic.

3.3 Myélogramme

3.3.1 LMC en phase chronique

Très hypercellulaire, moelle très riche.

- Hyperplasie de la lignée granuleuse :
 - Essentiellement neutrophile

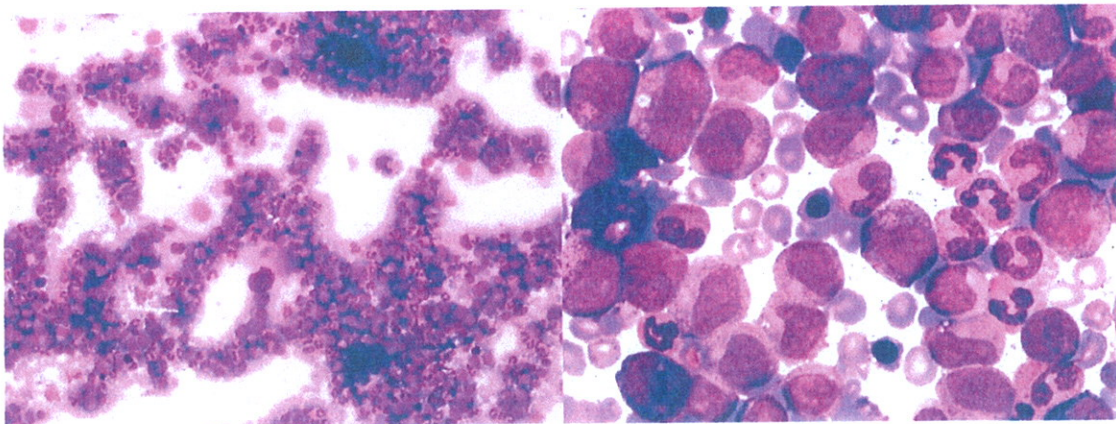


Figure 8 : Moelle : Hyperplasie neutrophile

(Donnard M et al, 2002)

- Lignée éosinophile peut être augmentée

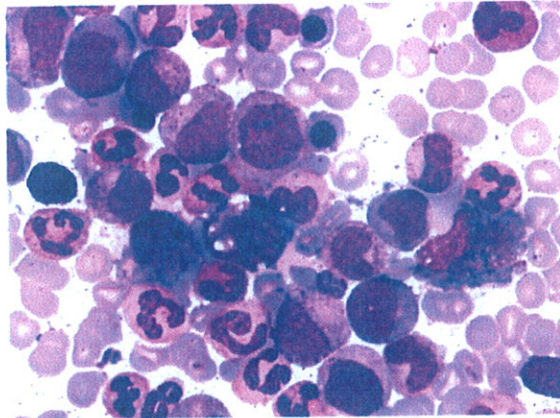


Figure 9 : Moelle : Hyperéosinophilie

(Donnard M et al, 2002)

- Blaste ≤ 10 % des cellules nucléées médullaires.

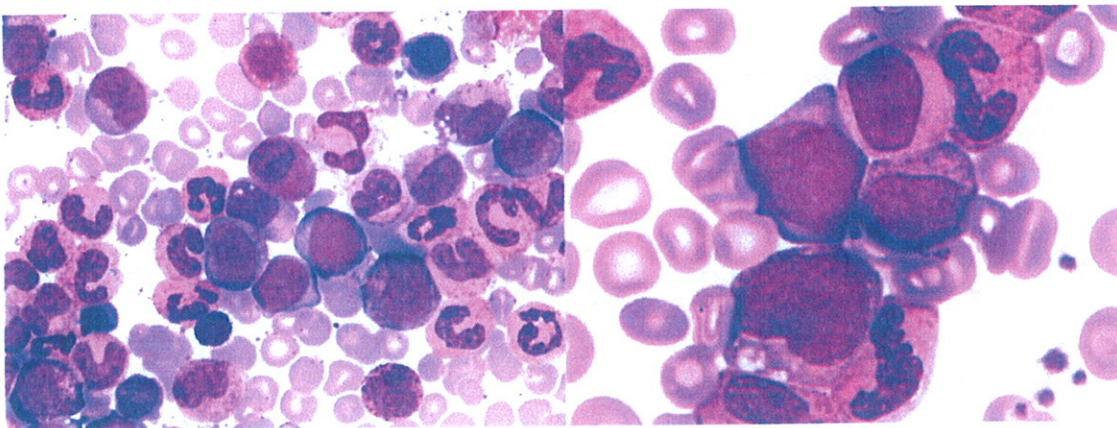


Figure 10 : Moelle : Blastés médullaires

(Donnard M et al, 2002)

- Lignée érythroblastique variable, souvent diminuée

- Lignée mégacaryocytaire variable composée essentiellement d'éléments de petite taille et le plus souvent augmentée.

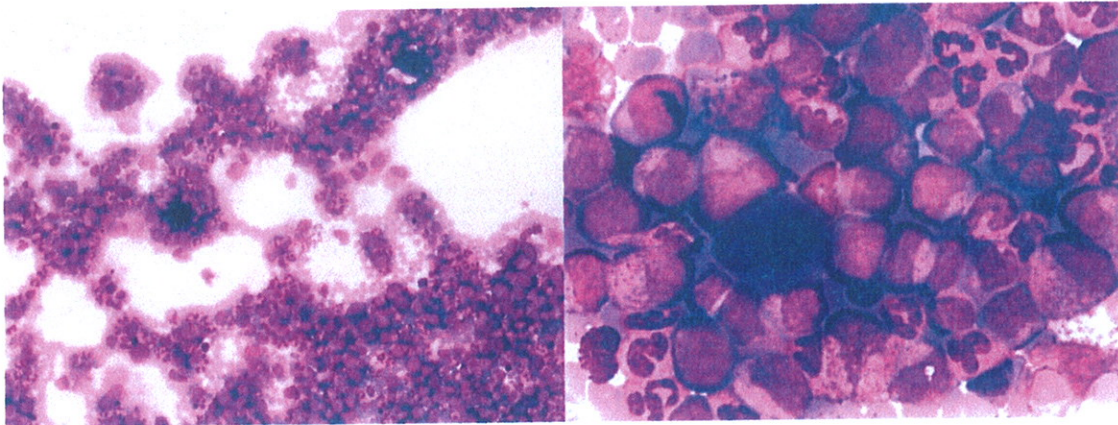


Figure 11 : Moelle : lignée mégacaryocytaire

(Donnard M et al, 2002)

- Dans 30% des cas, les macrophages ressemblent aux cellules de Gaucher ou aux histocytes « bleus de mer ».

3.3.2 LMC en phase d'accélération

- Blaste entre 10 et 19% dans le sang ou la moelle.
- Basophilie sanguine $\geq 20\%$.
- Thrombopénie persistante < 100 G/L non liée au traitement.
- Hyperplaquettose > 1000 G/L malgré le traitement.
- Splénomégalie et hyperleucocytose malgré le traitement.
- Critères cytogénétiques d'évolution clonale.

- Prolifération mégacaryocytaire dystrophique en amas ou en nappes associée à une fibrose collagénique ou réticulinique.
- Dysgranulopoïèse marquée.

La phase d'accélération correspond à la présence d'un ou plusieurs de ces critères. Le caractère indépendant des 2 derniers critères n'a pas été étudié mais ils suggèrent également une phase d'accélération.

3.3.3 LMC en phase blastique

La phase blastique ressemble à une leucémie aiguë, le diagnostic repose sur la présence d'au moins un des critères suivants :

- Blastes circulants ou médullaires $\geq 20\%$.
- Prolifération blastique extramédullaire (peau, ganglion, rate, SNC).
- Importants amas ou foyers de blastes à la biopsie ostéo-médullaire

Dans 70% des cas, on a une transformation sous une forme myéloïde d'origine souvent multilignage. Dans 30% des cas, les blastes sont lymphoïdes.

Les blastes sont souvent hétérogènes ou indifférenciés, l'immunophénotypage est donc nécessaire ; souvent les blastes lymphoïdes coexpriment un ou plusieurs antigènes myéloïdes et assez souvent les blastes myéloïdes expriment un ou plusieurs antigènes lymphoïdes.

3.4 Biopsie ostéo-médullaire

Elle est non indispensable au diagnostic

3.4.1 LMC en phase chronique

- Hyperplasie de l'ensemble de la lignée granulocytaire.
- Hyperplasie de la lignée mégacaryocytaire, les mégacaryocytes sont souvent dysmorphiques (taille inférieure à la normale, hypolobulation).
- Hypoplasie de la lignée érythrocytaire.
- Fibrose réticulinique dans plus de 40% des cas.
- Disparition complète du tissu adipeux.

3.4.2 LMC en phase blastique

- Présence de foyers ou de nappes de blastes

3.5 Cytogénétique

Le caryotype est indispensable au diagnostic ; il est préférentiellement effectué sur des cellules médullaires.

Dans 90 à 95%, on retrouve la présence du chromosome Philadelphie (Ph+) der (22q) de la translocation t (9;22) (q34;q11).

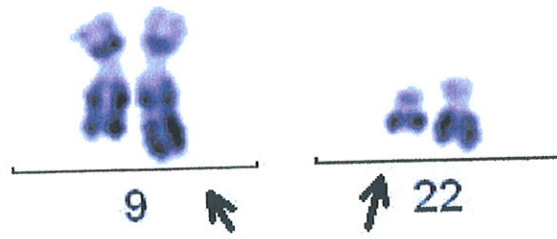


Figure 12 : Translocation (9; 22) issu d'un caryotype

(Donnard M et al, 2002)

Cette translocation implique un oncogène *c-abl* (Abelson) situé sur le chromosome 9 et un gène *bcr* « break cluster region » situé sur le chromosome 22.

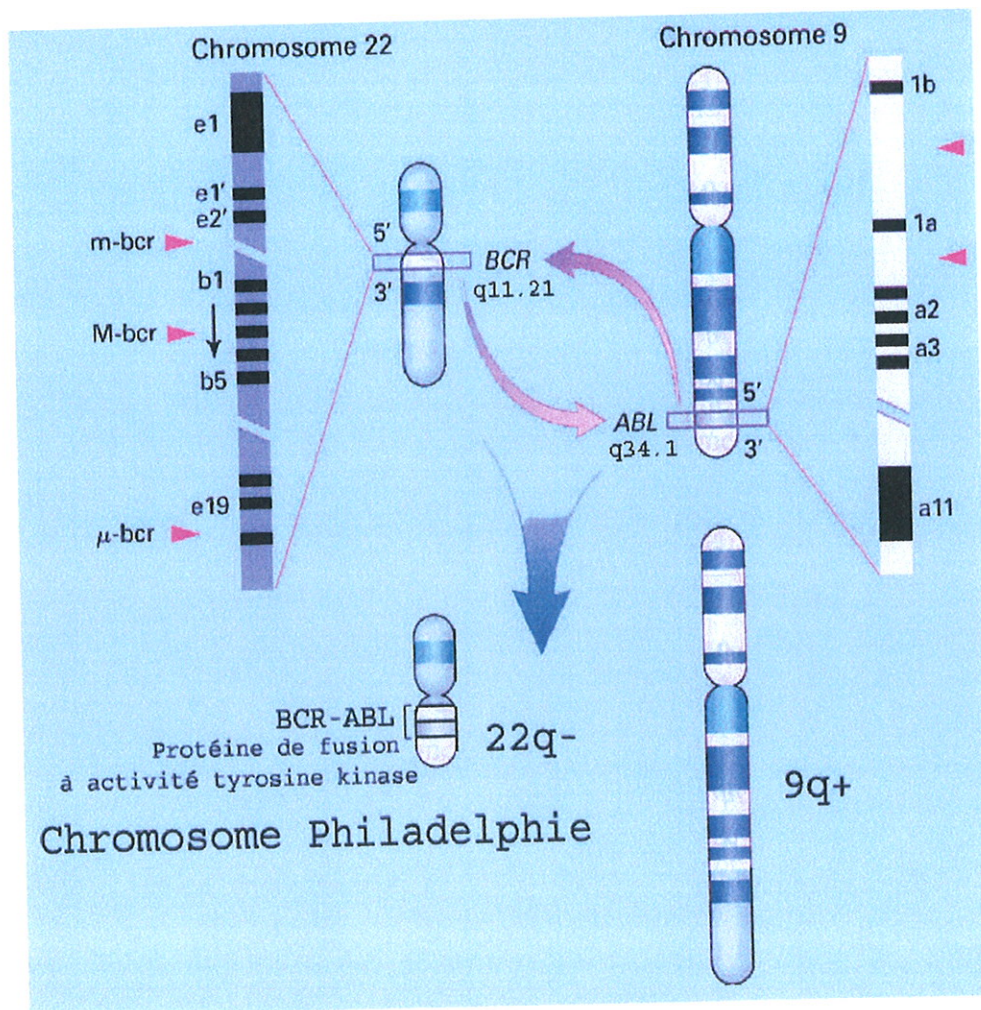


Figure 13 : Chromosome Philadelphie

Le gène de fusion ainsi formé préside à la synthèse d'une protéine chimérique BCR-ABL (b2a2 ou b3a2) 210 kD à activité tyrosine kinase très importante typique de la LMC ; ce gène de fusion peut également coder pour une protéine chimérique BCR-ABL p190 dans les leucémies aiguës lymphoblastiques Ph⁺, ceci dépendant du point de cassure à l'intérieur du gène bcr.

Dans 5 à 10% des cas, il peut exister :

- des translocations variantes impliquant un troisième ou un quatrième chromosome en plus d'un 9 et d'un 22.
- des translocations cryptiques du 9q34 et du 22q11 non mises en évidence par les techniques de cytogénétiques classiques ; le gène ou le transcrit de fusion peuvent alors être détectés par FISH, RT-PCR ou Southern Blot.

Il peut exister des anomalies cytogénétiques additionnelles dont la présence en cours d'évolution indique une augmentation de l'agressivité de la maladie :

- perte du Y
- trisomie du 8
- duplication du Ph⁺
- isochromosome 17q

3.6 Biologie moléculaire

Il peut y avoir 3 points de cassure différents au niveau du gène bcr codant pour 3 protéines hybrides à activité tyrosine kinase augmentée.

Ce point de cassure influence le phénotype de la maladie.

- Gène bcr (chromosome 22q11)

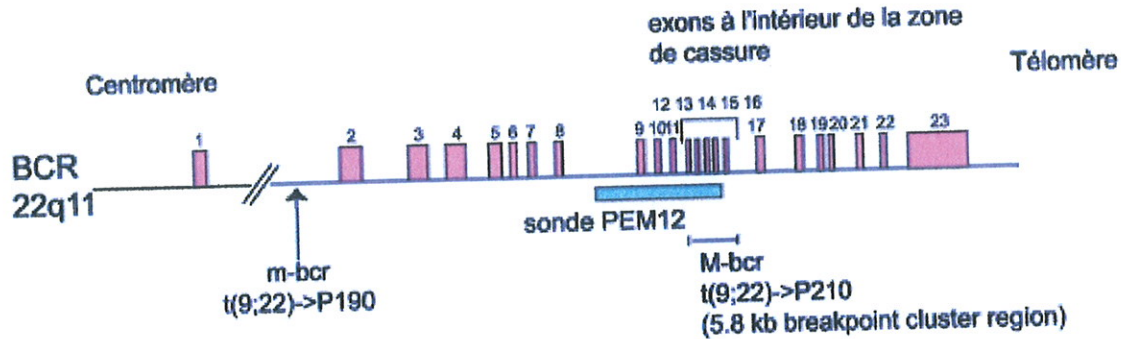


Figure 14 : gène bcr

(Donnard M et al, 2002)

- Les 5 exons à l'intérieur de la zone de cassure M-BCR correspondent aux exons 12 à 16. Ils sont aussi appelés b1, b2, b3, b4 et b5.
- Les messagers BCR sont de 4.5kb à 7kb.
- La protéine majeure BCR est de 160 kDa.

- Gène abl (chromosome 9q34)

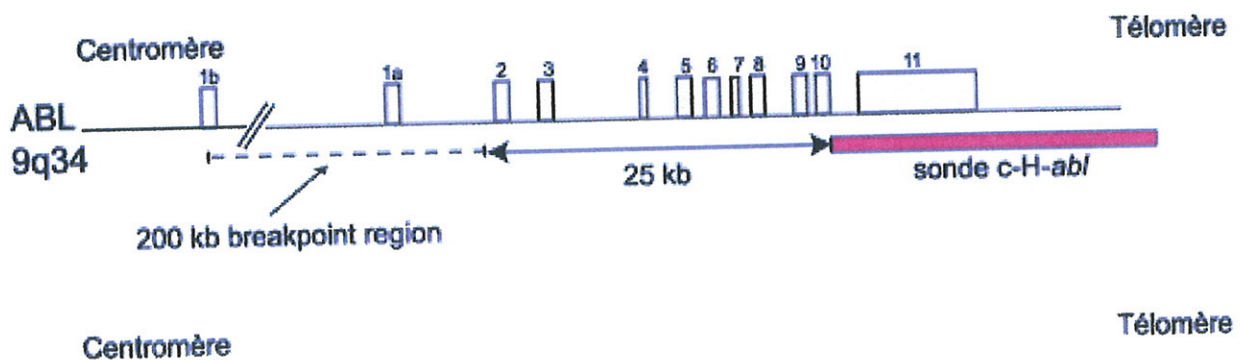


Figure 15 : Gène abl

(Donnard M et al, 2002)

- Gène *abl* possède 12 exons, dont deux exons 5' alternatifs 1a et 1b.
- Les messagers ABL sont respectivement de 6 et 7kb.
- La protéine majeure ABL est de 145 kDa.

- Gène de fusion *bcr-abl* (chromosome der 22; Philadelphie)

Au cours de la translocation t(9;22), le gène se retrouve dans la continuité du gène *bcr* pour engendrer un transcrite de fusion *bcr/abl* puis une protéine de fusion BCR/ABL. En fonction de la zone de cassure dans le gène *bcr* on obtient des protéines de taille différente :

- La protéine de fusion BCR-ABL la plus fréquente est de 210 kDa, elle résulte d'une translocation dans la zone de cassure M-BCR. Elle est typique de la LMC.

- La protéine de fusion BCR-ABL de 190 kDa résulte d'une translocation dans la zone de cassure m-BCR. Elle est fréquemment retrouvée dans les leucémies aigües lymphoblastiques Ph⁺. Un faible taux de p190 est détecté chez plus de 90% des patients atteints de LMC.

20 à 30 % des leucémies aigües lymphoblastiques de l'adulte présente un chromosome Philadelphie dont la protéine de fusion est le plus souvent de type p190. Seulement 5% des leucémies aigües lymphoblastiques de l'enfant présente la t(9;22).

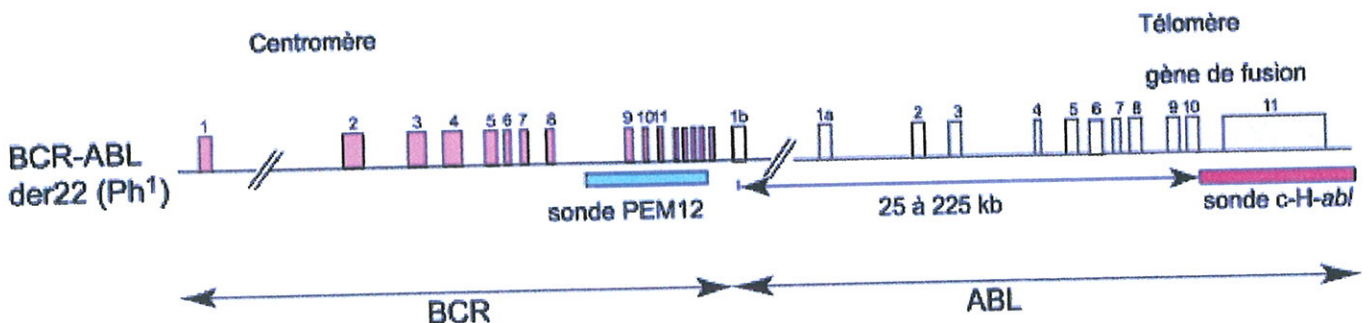


Figure 16 : gène *bcr-abl*

(Donnard M et al, 2002)

- La protéine de fusion BCR-ABL la moins fréquente de 230 kDa résulte d'une translocation dans la zone de cassure μ -BCR.

Toutes ces protéines chimériques ont une activité tyrosine kinase dérégulée par la perte du domaine de régulation du gène abl situé en 5' de celui-ci.

3.7 Cytochimie

- Hyperuricémie et hyperuraturie sont fréquentes
- Vitaminémie B12 sérique élevée (par augmentation de transcobalamine D) et corrélée à l'hyperleucocytose
- Taux de LDH très élevé
- Lysozyme sanguin modérément augmenté, avec élimination urinaire discrète
- Hyperhistaminémie par augmentation des basophiles
- Attention aux fausses hypoglycémies et hyperkaliémies dues à une hyperleucocytose massive

4. Diagnostic différentiel

- Hyperleucocytose avec myélémie réactionnelle :
 - o infections sévères
 - o cancers métastatiques
 - o nécroses tissulaires et hémolyses
 - o traitement : corticoïdes, adrénaline
 - o tuberculose des tissus hématopoïétiques

- Hyperleucocytose sans myélémie liée au tabac : modérée 15-20000/mm³.

- Autres syndromes myéloprolifératifs : Absence de chromosome Ph et/ou de gène de fusion bcr-abl.
 - o splénomégalie myéloïde
 - o polyglobulie de Vaquez
 - o thrombocytopénie essentielle

- Leucémie myélomonocytaire chronique

5. Pronostic et traitement

5.1 Pronostic

En l'absence de traitement, la LMC évolue selon les 3 phases en 3 à 5 ans. La transformation en phase blastique est inéluctable.

Les données de l'examen clinique et des examens complémentaires recueillies au moment du diagnostic permettent d'établir des scores aidant au pronostic : score de Sokal et de Hasford.

Le score de Sokal est un modèle mathématique qui prend en compte l'âge du patient le nombre de plaquettes sanguines, la taille de la rate, le pourcentage de blastes.

Ce score permet de différencier trois groupes :

- Un groupe à faible risques (survie médiane de 60 mois)
- Un groupe à risques intermédiaires (survie médiane de 44 mois)
- Un groupe à risques plus élevés (survie médiane de 32 mois)

Le score de Hasford prend en compte l'âge du malade, la taille de la rate, le taux de plaquettes sanguines, le pourcentage de blastes, le pourcentage des polynucléaires éosinophiles, le pourcentage des polynucléaires basophiles.

Trois groupes de survie ont été identifiés :

- Un groupe à bas risques dont la médiane de survie est de 98 mois et la survie à 5 ans de 76%.
- Un groupe à risques intermédiaire dont la médiane de survie est de 65 mois avec une survie à 5 ans de 55 %.
- Un groupe à risques plus élevé dont la médiane de survie est de 42 mois avec une survie à 5 ans de 25 %.

Avec ce score, le pourcentage de patients classés de « score élevé » est relativement faible comparé au pourcentage obtenu avec le score de Sokal.

- Le score de Sokal a un pouvoir discriminant démontré en termes de survie sans progression chez les patients traités par hydroxyurée et par INF- α .
- Le score de Hasford (européen) discrimine mieux les patients traités par INF- α seul en terme de survie.
- Le score de Sokal et Hasford sont équivalents pour la réponse à l'association INF- α + aracytine.

- La valeur pronostique du score de Sokal est meilleure que celle du score de Hasford en cas de traitement par l'imatinib seul, en termes de taux de rémission cytogénétique complète et de survie sans progression à un an.

Le score de risque en cas d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est le score de Gratwohl ; il est calculé lorsqu'il existe un donneur identifié et une indication d'allogreffe conventionnelle.

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.

Ce score permet de prédire un taux de survie à long terme sans rechute variant de 25% à 75% et donc de poser au mieux les indications d'une greffe.

Ainsi selon le type de traitement envisagé, le score à utiliser ne sera pas le même, cependant on peut considérer qu'ils sont complémentaires.

Ces scores ont été validés par de grandes études multicentriques et sont utilisés par les médecins, mais leur importance est largement diminuée depuis l'avènement de l'imatinib.

En effet, **aujourd'hui le facteur pronostic majeur est la réponse au Glivec®.**

Une résistance ou une intolérance obligeant à diminuer le traitement à une dose inférieure à 400 mg par jour aggrave le pronostic de la maladie.

5.2 Les différents traitements

Le but de la thérapeutique est l'obtention de la rémission complète hématologique (NFS normale et disparition de la splénomégalie) et cytogénétique (disparition du clone Ph⁺), voir moléculaire (disparition du transcrit bcr-abl).

5.2.1 Chimiothérapie per os : hydroxyurée (Hydréa®) ou busulfan (Misulban®)

Le misulban® est un agent alkylant et l'hydréa® est un inhibiteur de la synthèse d'ADN à action rapide.

Ils permettent un contrôle de la phase chronique mais n'empêchent pas l'évolution de la maladie en leucémie aiguë à moyen terme.

Ils entraînent une réponse rapide avec une réponse complète hématologique, cependant le caryotype n'est pas modifié avec 100% de mitoses contenant le chromosome Philadelphie.

La médiane de survie est de l'ordre de 3 ans et moins de 20% des patients sont en vie à 5ans.

Ils sont indiqués en cas de résistance à l'imatinib et à l'interféron chez les patients âgés ne supportant ni greffe, ni chimiothérapie.

5.2.2 L'interféron α

En traitement prolongé, il permet des réponses hématologiques complètes avec également des réponses cytogénétiques, le plus souvent partielles mais parfois complètes (disparition des mitoses Ph+ dans 15 à 35% des cas).

Le traitement de référence jusqu'en 2001 était l'association INF α -aracytine en injections mensuelles. La principale limite était la tolérance clinique assez mauvaise à long terme (syndrome pseudo- grippal, dépression, perte de la libido...).

Les INF α 2a ou α 2b peuvent être recommandés pour :

- les patients en rémission cytogénétique complète stable obtenue avec cette molécule, si la tolérance est acceptable.

- les patients traités par imatinib en situation d'intolérance majeure ou d'échec à ce médicament

Jusqu'en 2000, l'utilisation d'interféron α sans être recommandée en première intention reste possible chez certains patients (score bas et absence de possibilité de greffe). Depuis l'avènement du Glivec®, l'interféron α est donné en deuxième intention en cas de résistance au Glivec®.

Cependant, certains patients dont le diagnostic est ancien, qui sont traités depuis longtemps par l'interféron α et sont en rémission complète, ont parfois voulu garder ce traitement.

Les taux de survie sans progression avec cette molécule sont très élevés à long terme (81% à 10 ans).

5.2.3 L'allogreffe

Il s'agit du seul traitement dont on soit certain qu'il soit curatif à condition d'être réalisé en phase chronique.

La recherche d'un donneur HLA compatible dans la fratrie doit être systématique surtout chez les sujets jeunes de moins de 50 ans.

Avant l'arrivée de l'imatinib, il était systématiquement proposé, à tout patient atteint de LMC ayant un donneur géno-identique (15% des patients), une greffe allogénique dans le cours de la première année.

Depuis les premiers résultats du traitement par l'imatinib, le nombre annuel d'allogreffes pour LMC a diminué de façon spectaculaire en France, passant de 20% des allogreffes en 1999 à 5% actuellement.

Dans une étude menée sur une série de 131 malades consécutifs greffés à Seattle en situation géno-identique ayant reçu un conditionnement par busulfan à dose adaptée et cyclophosphamide (Radich JP et al, 2003) :

- la survie estimée à 3 ans est de 86%
- la survie sans rechute est de 78%
- la mortalité liée à la greffe est de 14%
- le taux de rechutes est de 8%

Dans cette série, l'âge du receveur n'a plus d'influence sur le pronostic, contrairement à la plupart des études antérieures.

Malgré ces bons résultats, compte tenu de l'efficacité de l'imatinib chez les patients nouvellement diagnostiqués, l'indication d'une allogreffe d'emblée systématique est remise en cause.

Aujourd'hui, le traitement de première intention est le Glivec® ; cependant si on a un donneur HLA intrafamilial compatible, un patient âgé de moins de 20-30 ans, un score de Sokal élevé et un score de Gratwohl à 0 ou 1, alors le choix entre l'allogreffe et l'imatinib en traitement initial est à discuter.

L'allogreffe en traitement de deuxième intention est proposée en cas :

- d'absence de réponse hématologique à 3 mois
- de rechute hématologique dans la première année

Ce sont deux indications claires à la réalisation d'une allogreffe, mais elle ne concerne que 5% des patients.

L'absence de réponse cytogénétique complète après 12 mois (25% des patients) est corrélée à un risque d'évolution de la maladie de 15% dans l'année suivante, on peut alors discuter d'une allogreffe chez les patients de moins de 50 ans disposant d'un donneur.

L'allogreffe peut être discutée au cas par cas, devant la remontée du taux de transcrits bcr-abl et/ou d'apparitions de mutations faisant craindre une résistance.

Le conditionnement standard pour la greffe est l'association misulban-endoxan plutôt que l'irradiation corporelle totale.

La grande complication de l'allogreffe est la réaction du greffon contre l'hôte : GVH « graft versus Host » ; il s'agit d'une réaction immunitaire développée par les lymphocytes du donneur contre le receveur avec de graves lésions principalement cutanées, hépatiques et digestives. L'association cyclosporine-méthotrexate est utilisée comme prévention.

La LMC est la maladie dans laquelle l'effet allogénique anti-leucémique (GVL) a été le mieux démontré.

L'âge moyen des patients au diagnostic est supérieur à 50 ans ; afin de diminuer la mortalité liée à la greffe tout en conservant l'effet GVL, des alternatives à la greffe classique pour les patients âgés sont proposées :

- Depuis quelques années, s'est développée la « mini-allogreffe » caractérisée par un conditionnement atténué par rapport à celui des greffes allogéniques classiques.
- La réinjection de lymphocytes T du donneur en cas de rechute.

Le choix de l'imatinib par rapport à l'allogreffe met en balance le rapport bénéfices/risques ; l'allogreffe a pour objectif d'éradiquer définitivement la maladie mais au prix d'une mortalité liée à la greffe dans les 2 premières années de 15 à 20%. D'autre part l'imatinib laisse une maladie résiduelle détectable dans la plupart des cas, mais le risque de décès par transformation aiguë n'est estimé qu'à 4% à deux ans dans l'étude Iris (O'Brien S et al, 2003). Le malade doit être informé de tous ces paramètres et être associé à la décision. Mais actuellement, l'imatinib est le traitement de première intention.

5.2.4 L'imatinib ou STI 571 : Glivec®

Ce médicament a bouleversé la prise en charge des patients atteints de LMC, il est devenu le traitement de référence de cette maladie.

II. L'IMATINIB : GLIVEC®

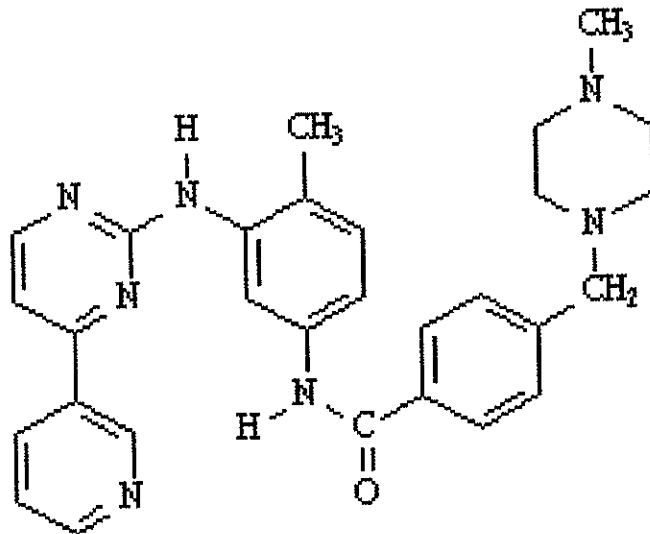


Figure 17 : formule chimique de l'imatinib

1. Mécanisme d'action

Glivec® est le premier médicament anti-cancéreux de sa catégorie : il fait partie des "anti-tyrosine-kinases".

Dans la LMC, la tyrosine kinase BCR-ABL présente dans les cellules tumorales est activée en continu. Le Glivec® empêche l'action de cette enzyme.

Le principe de ce médicament permet d'épargner les cellules saines dont la tyrosine kinase bcr-abl non activée, car ce médicament a une action ciblée sur les cellules tumorales présentant une tyrosine kinase activée en permanence.

Les tyrosines kinases

Les tyrosines kinases sont des enzymes clés du contrôle positif de la multiplication cellulaire. Plus de 90 protéines ont été décrites regroupées en 20 groupes suivant leurs caractéristiques structurales.

Elles ont la propriété de phosphoryler une tyrosine sur différents substrats.

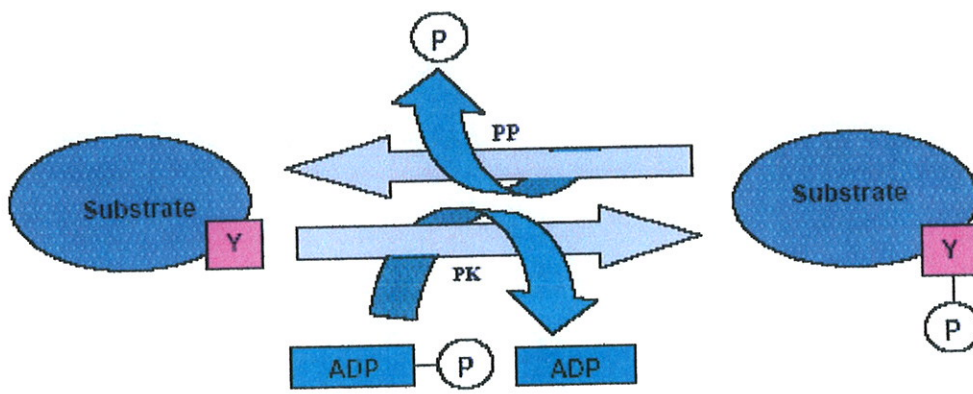


Figure 18 : représentation schématique du mode d'action d'une tyrosine kinase

(Paul M et al, 2004)

Il existe 2 grands types de tyrosines kinases : les récepteurs à activité tyrosine kinase et les non récepteurs. Les récepteurs présentent une partie transmembranaire et extramembranaire. Les autres sont des protéines intracytoplasmiques.

- Les récepteurs à activité tyrosine kinase

A l'heure actuelle, on dénombre une soixantaine de récepteurs à activité tyrosine kinase.

La quasi-totalité des récepteurs à activité tyrosine kinase sont composés d'une seule chaîne polypeptidique qui comporte un domaine extracellulaire responsable de la fixation du ligand et une partie cytoplasmique portant l'activité enzymatique.

La fixation du ligand conduit à la dimérisation du récepteur suivie de son activation par modification conformationnelle et par transphosphorylation sur résidu tyrosine. Ces 2 modifications vont permettre le gain ou la perte d'interaction avec des protéines cytoplasmiques qui conduiront à la transduction d'un signal mitogénique ou de différenciation.

Il existe 5 classes de récepteurs à tyrosine kinase.

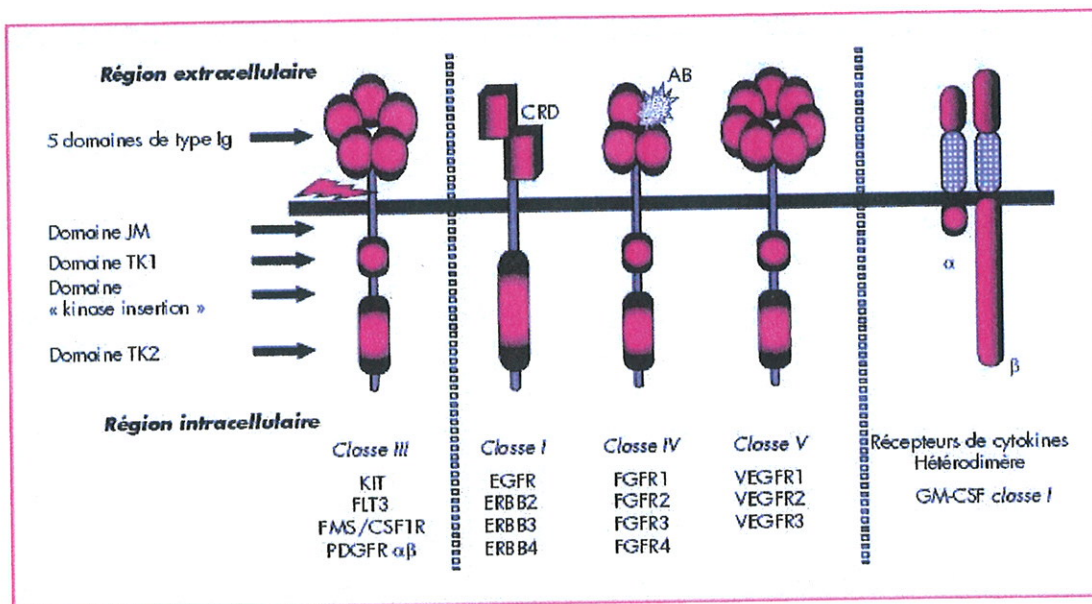


Figure 19 : Représentation schématique de la structure des récepteurs hématopoïétiques à activité tyrosine kinase

(Bayle J et al, 2004)

La classe III regroupe les récepteurs majeurs de l'hématopoïèse, elle se compose des récepteurs c-KIT, c-FMS, FLT3, les 2 récepteurs α et β du PDGF. Certains membres de cette classe sont sensibles à l'imatinib.

Cette classe présente une région extracellulaire caractérisée par cinq domaines de type immunoglobuline (Ig), hautement glycosylés :

- Les 3 premiers domaines d'Ig contribuent à la liaison d'un ligand dimérique qui favorisera le rapprochement de deux chaînes polypeptidiques pour former un homo-dimère.
- Le quatrième joue un rôle dans la dimérisation du récepteur
- La séquence jonctionnelle entre les régions transmembranaire et extracellulaire est un site de digestion par les protéases à l'origine de récepteurs solubles.

Le domaine intracellulaire quant à lui contient l'activité kinase, il se divise en cinq sous-domaines structuraux et fonctionnels :

- La région juxtamembranaire (JM)
- La séquence d'insertion hydrophile (KI interkinase), composée d'une centaine d'acides aminés, sépare le domaine tyrosine kinase en 2 parties.
- Le domaine tyrosine kinase :
 - TK1 → site de fixation de l'ATP
 - TK2 → activité phosphotransférase
- La région C-terminale

La liaison du ligand induit l'homodimérisation du récepteur, suivie d'un changement de conformation entraînant son autophosphorylation.

Ainsi le récepteur à activité tyrosine kinase passe d'une forme inactive à une forme active, où certains résidus tyrosine sont phosphorylés et deviennent des sites d'ancrage spécifiques pour de nombreux substrats intracellulaires à domaine SH2 (molécules adaptatrices ou à activité enzymatique).

Les substrats activés deviennent alors les premiers effecteurs de voies de transduction de signaux intracellulaires.

Quatre voies principales sont responsables de la transduction de ces signaux :

- La première est l'activation de la voie Ras/Raf/MAPK (Mitogen activated protein kinases) via différentes molécules jouant le rôle d'adaptateurs moléculaires (Grb2, SHC, P85-PI3'kinase, Gab1 et 2, SHP2) ; elle est impliquée dans les processus de prolifération et de différenciation cellulaire.

- La seconde voie implique la cascade JAK/STAT jouant un rôle dans la prolifération cellulaire et le pouvoir oncogénique.

- La troisième est l'activation des membres de la famille src jouant un rôle sur diverses fonctions cellulaires telles que l'adhésion, la différenciation.

- Enfin, en parallèle il existe une voie activant la PI 3 kinase responsable de la survie.

L'ensemble de cette signalisation permet d'observer un effet pleiotrope des récepteurs à activité tyrosine kinase (Bayle J et al, 2004).

- La tyrosine kinase ABL

Il s'agit de la p145 Abl, cette protéine est l'homologue cellulaire de la protéine transformante v-abl transportée par le virus leucémogène murin Abelson. Elle présente une activité tyrosine kinase.

Sa structure est proche de celle de Src, elle comporte :

- **dans sa partie NH2 terminale** : 3 domaines SH (pour Src homology domain). SH1 est le domaine catalytique présentant l'activité tyrosine kinase. SH2 et SH3 sont les domaines de liaison à d'autres protéines interagissant avec Abl.

- **sa partie centrale** présente une région riche en proline (Pro) permettant l'interaction à des protéines possédant un domaine SH3.

- **l'extrémité COOH terminale** comporte 3 séquences de localisation nucléaire (NLS), un domaine de liaison à l'ADN (DNABD) et un site de fixation à l'actine (ActinBD).



Figure 20 : Protéine p145

(Donnard M et al, 2002)

La protéine p145 Abl est exprimée de façon ubiquitaire. Sa localisation est essentiellement nucléaire mais aussi cytoplasmique contrairement à la protéine transformante Bcr-Abl de localisation surtout cytoplasmique.

Les fonctions normales d'Abl sont donc à la fois nucléaires et cytoplasmiques :

- **rôle majeur dans la régulation du cycle cellulaire** en inhibant la croissance cellulaire par liaison directe à la protéine RB
- **rôle dans la régulation de l'apoptose** : Abl active sans doute l'apoptose par l'intermédiaire d'une protéine proche de la p53, la p73
- **rôle probable dans la motilité cellulaire** par la régulation d'intégrines.

La majeure partie du gène puis de la protéine Abl (1110 acides aminés) se trouve dans l'équivalent moléculaire du chromosome Philadelphie alors qu'une partie très variable de la protéine Bcr est impliquée. Ceci illustre le rôle primordial d'Abl dans le processus de leucémogénèse (Donnard M et al, 2002)

Trois boucles fonctionnelles ont été modélisées :

- une boucle C, correspondant au site catalytique de la tyrosine kinase.
- une boucle P (phosphate binding loop), structurant le site de fixation de l'ATP et dans laquelle se lie l'imatinib.
- une boucle d'activation A, dont la conformation dépend de son statut de phosphorylation.

Le domaine aminoterminal de la protéine représente un élément essentiel dans l'auto-inhibition de la tyrosine kinase ; cette région très riche en hélices α , interagit avec la boucle A et permet sa stabilisation sous forme active.

L'imatinib, dérivé de la 2 phénolaminopyrimidine, agit par inhibition compétitive de l'ATP au niveau du site catalytique de la protéine kinase. En bloquant le site de liaison, il inhibe sa capacité à transférer des groupes phosphates de l'ATP aux protéines substrats. Cette inhibition empêche la transformation des cellules hématopoïétiques en cellules leucémiques : la leucémogénèse est alors bloquée.

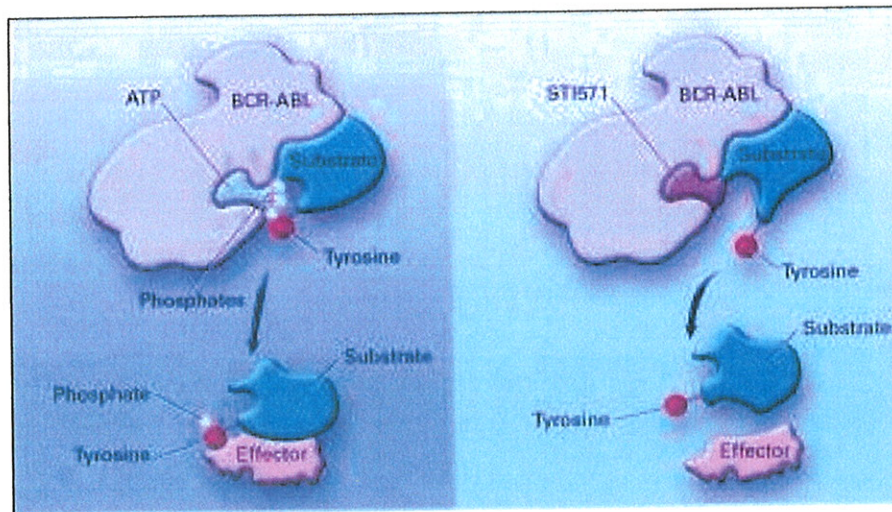


Figure 21 : Schéma du mode d'action de l'imatinib au niveau du site actif de c-abl

(Goldman J, 2001)

Au niveau moléculaire, contrairement à ce qui était encore récemment envisagé, cette molécule n'agit pas uniquement par compétition directe avec les molécules d'ATP, mais surtout elle stabilise la forme inactive de c-abl en déplaçant l'équilibre physiologique de conformation au détriment de la forme active.

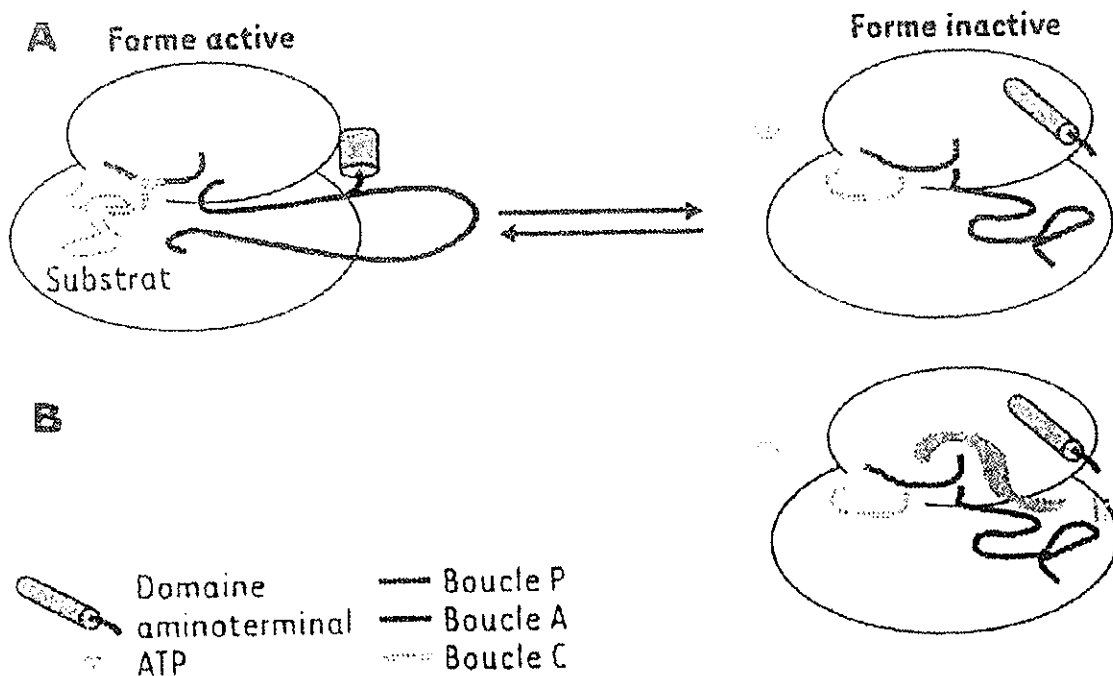


Figure 22 : Représentation tridimensionnelle du site actif de c-abl

(Roche-Lestienne C, 2004)

A : Equilibre physiologique entre la forme active et la forme inactive de la molécule.

Lorsque la boucle A présente un statut phosphorylé, sa conformation « ouverte » stable permet une grande accessibilité du site catalytique aux molécules d'ATP ; la tyrosine kinase c-abl est alors sous forme active.

A l'inverse, lorsque la boucle A présente un statut déphosphorylé, sa conformation spécifique rend l'accès du site catalytique aux substrats difficile ; la protéine c-abl présente alors une conformation inactive.

B : Interaction entre une molécule d'imatinib et c-abl

La conformation de la boucle A joue un rôle majeur dans l'affinité de la tyrosine kinase pour son substrat ; elle est le siège de la spécificité de l'imatinib, car elle reconnaît la conformation inactive très particulière de c-abl.

Ces 2 modes d'action, stabilisation de la forme inactive et blocage du site de liaison à l'ATP, entraînent un arrêt de croissance cellulaire et une induction de l'apoptose dans les cellules exprimant BCR/ABL.

2. Indications de l'imatinib dans la LMC

Glivec® est indiqué dans le traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique Ph+ :

- en phase chronique
 - nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention.
 - après échec du traitement par l'interféron α
- en phase accélérée
- en phase blastique

3. Autres indications

Le Glivec® possède une autre AMM : il est indiqué dans le traitement chez l'adulte des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes, CD 117 positives (c-kit) non résecables et/ou métastatiques.

Dans les GIST, la cible de Glivec® est la protéine KIT ; il interagit avec elle au niveau du site de fixation de l'ATP et empêche ainsi le transfert d'un phosphate de l'ATP aux protéines substrats. Cette inhibition empêche l'activation des voies de signalisation intracellulaires en aval. In vitro, Glivec® inhibe la prolifération et induit une apoptose des cellules de tumeur stromale gastro-intestinale, qui expriment une mutation activatrice de KIT.

Glivec® est également utilisé dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques Ph+. Il est actuellement à l'essai dans des protocoles thérapeutiques. Ceux-ci ont déjà montré que l'association Glivec®-chimiothérapies classiques de la leucémie aiguë lymphoblastique B fait mieux que les mêmes chimiothérapies seules.

Le Glivec® a également la capacité d'inhiber l'activité d'autres tyrosines kinases comme le PDGFR ou KIT.

Aussi cette molécule a donc été utilisée dans les mastocytoses présentant une mutation de c-kit

Plusieurs papiers ont été publiés confirmant l'efficacité fréquente du Glivec® dans les syndromes d'hyperéosinophilie essentielle avec parfois la mise en évidence d'un réarrangement affectant FIP1L1-PDGFR α ou ETV6-PDGFR β (Klion AD et al, 2004).

4. Posologies recommandées

La dose minimale efficace d'imatinib permettant une réponse thérapeutique optimale est de 400 mg/jour.

Glivec® est disponible sous forme de comprimés à 100 mg (boîte de 60) et à 400 mg (boîte de 30).

La forme comprimé 100 mg doit être réservée aux patients ne pouvant pas bénéficier d'une dose de 400 mg (ou un multiple de 400 mg) par jour en une seule prise.

Le ou les comprimés doivent se prendre avec un grand verre d'eau au cours d'un repas, afin de réduire le risque d'irritations gastro-intestinales au minimum.

La dose journalière peut être administrée en une prise ou être répartie en 2 prises, une le matin et une le soir.



Figure 23 : Conditionnement secondaire du Glivec®

- **Initiation du traitement chez l'adulte**

- Phase chronique : 400 mg/ jour soit un comprimé à 400 mg/jour.
- Phase avancée ou crise blastique : 600 mg/ jour soit un comprimé à 400 mg et 2 comprimés à 100 mg par jour.

- **Adaptation du traitement chez l'adulte**

En l'absence d'effets indésirables sévères et de neutropénie ou de thrombopénie sévères non imputables à la leucémie, une augmentation de la dose peut être envisagée :

- Phase chronique : de 400 à 600 mg/ jour.
- Phase avancée ou crise blastique : de 600 à 800 mg/jour en 2 prises de 400 mg dans les cas suivants :
 - évolution de la maladie
 - absence de réponse hématologique satisfaisant après un minimum de 3 mois de traitement
 - perte de réponse hématologique obtenue auparavant

Les patients devront être surveillés étroitement après augmentation de la dose, étant donné la possibilité d'une incidence accrue des effets indésirables à plus fortes doses.

- Adaptation de posologie en cas de neutropénie et/ou de thrombopénie sévères

o Phase chronique

Dose initiale : 400 mg/jour

↓

Si PN < $1.10^9/L$ et/ou plaquettes < $50.10^9/L$

↓

Arrêt de Glivec®

Jusqu'à PN $\geq 1,5.10^9/L$ et plaquettes $\geq 75.10^9/L$

↓

Reprise et poursuite de Glivec®

à la dose de 400 mg/jour

En cas de récurrence, le schéma sera identique mais Glivec® sera repris à la dose de 300 mg/jour.

Cependant, les cytopénies ne doivent pas conduire à une diminution de dose inférieure à 300 mg/jour car cela favoriserait l'émergence d'une résistance au Glivec®.

○ Phase accélérée ou crise blastique

Dose initiale : 600 mg/jour



Si PN $< 0,5 \cdot 10^9/L$ et ou plaquettes $< 10 \cdot 10^9/L$



Ponction ou biopsie médullaire
afin de vérifier si la cytopénie est imputable à la leucémie



Cytopénie non imputable à la leucémie
Diminuer la dose de Glivec® à 400 mg/jour



Cytopénie persiste pendant 2 semaines
Diminuer la dose de Glivec® à 300 mg/jour

Si la cytopénie persiste pendant 4 semaines et n'est toujours pas imputable à la leucémie, on arrête Glivec® jusqu'à ce que PN $\geq 1 \cdot 10^9/L$ et Plaquettes $\geq 20 \cdot 10^9/L$, puis on reprend Glivec® à la dose de 300 mg/jour.

- **Réduction de doses ou interruption de traitement**

- En cas de neutropénie ou de thrombopénie sévères.
- En cas d'élévation de la bilirubine : > 3 fois la limite supérieure normale.
- En cas d'élévation des transaminases : > 5 fois la limite supérieure normale.
- En cas d'oedèmes.

- **Patients particuliers**

- **Enfants**

La posologie devra être établie en fonction de la surface corporelle (mg /m²).

- Phase chronique : 260 mg/m²/jour sans dépasser les doses équivalentes chez l'adulte c'est-à-dire 400 mg/jour.

- Phase avancée : 340 mg/m²/jour sans dépasser 600 mg/jour.

- **Patients âgés**

Aucune recommandation particulière d'adaptation de posologie bien que la pharmacocinétique de l'imatinib n'ait pas été spécifiquement étudiée chez le sujet âgé.

- Patients en surpoids

Aucune adaptation de posologie en fonction du poids n'est requise.

- Patients présentant une insuffisance hépatique

L'imatinib étant principalement métabolisé par le foie, on peut s'attendre à une augmentation de l'exposition au médicament en cas d'altération de la fonction hépatique.

La NFS et les enzymes hépatiques devront être étroitement surveillées.

L'imatinib devra donc être utilisé avec prudence chez ces patients.

- Patients présentant une insuffisance rénale

L'imatinib et ses métabolites ne sont pas excrétés de façon significative par le rein (13%) et la clairance rénale de l'imatinib étant négligeable, une diminution de la clairance totale n'est pas attendue.

L'imatinib est cependant à utiliser avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

- Grossesse et allaitement

- Grossesse : ne doit pas être utilisé sauf en cas de nécessité absolue, la patiente devra alors être informée du risque potentiel pour le fœtus.

- Allaitement : en l'absence de données cliniques, l'allaitement n'est pas conseillé.

- Femme en âge de procréer : une contraception efficace est conseillée durant le traitement.

5. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'imatinib a été évaluée à des doses comprises entre 25 et 1000mg.

Les profils pharmacocinétiques plasmatiques ont été analysés à J1, puis à J7, et J28, lorsque les concentrations plasmatiques ont atteint l'état d'équilibre.

5.1 Absorption

La biodisponibilité absolue de l'imatinib, après administration orale, est de 98%.

Il existe une forte variabilité inter-individuelle de l'Aire Sous la Courbe (ASC) de l'imatinib plasmatique après une prise orale.

L'administration de l'imatinib au cours d'un repas riche en lipides modifie peu son absorption comparée à une prise à jeun :

- C_{max} : diminution de 11%
- T_{max} : augmentation de 1,5 h
- ASC : diminution de 7,4%

5.2 Concentration plasmatique

- A l'état d'équilibre $C_{max} = 2,3$ mg/l, chez des patients en phase chronique de LMC recevant 400 mg/jour.

- La concentration plasmatique moyenne a été de 72 mg/l, cette valeur reste supérieure à la CI 50 d'imatinib nécessaire pour inhiber la prolifération de cellules Bcr-Abl positives provenant de patients leucémiques.
- L'augmentation de l'ASC moyenne de l'imatinib est linéaire et proportionnelle à la dose administrée, pour des doses allant de 25 à 1000 mg.
- Lors d'administrations répétées en prise quotidienne unique de 400 mg d'imatinib, la cinétique de l'imatinib n'est pas modifiée, le facteur d'accumulation à l'état d'équilibre est augmenté de 1,5 à 2,5.
- Le principal métabolite N-déméthylé de l'imatinib a une ASC plasmatique correspondant à 16% de l'ASC de l'imatinib.
L'imatinib et ce métabolite représentent au total 65% du taux circulant
- $T_{1/2}$ est d'environ 18 h, donc compatible avec une prise quotidienne unique

5.3 Distribution

La fraction liée aux protéines plasmatiques (albumine et alpha-glycoprotéines acides principalement et lipoprotéines dans une faible mesure) est approximativement de 95% à des concentrations d'imatinib cliniquement significatives.

5.4 Métabolisme

L'imatinib est essentiellement métabolisé par le foie ; son principal métabolite circulant est le dérivé pipérazine N-déméthylé qui présente in vitro une activité similaire à celle de l'imatinib.

5.5 Élimination

Après administration d'une dose orale d'imatinib marqué au ^{14}C , environ 81% de la dose éliminée au bout de 7 jours : 68% dans les fécès, 13% dans les urines

La forme inchangée représente environ 25% de la dose : 5% dans les urines, 20% dans les fécès.

6. Effets indésirables

Au cours des études cliniques de la LMC, l'arrêt du traitement dû à des effets indésirables imputable au Glivec® n'a été observé que chez :

- 1% des patients en phase chronique
- 2% des patients en phase accélérée
- 5% des patients en crise blastique

6.1 Effets indésirables extra-hématologiques

Glivec® est en général bien toléré par les patients, la majorité des effets indésirables sont d'intensité légère à modérée et facilement gérables. Ces effets sont souvent transitoires (O'Brien et al, 2003).

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) imputables au Glivec® sont :

- Manifestation à type de rétention hydrique :

- Le plus souvent, il s'agit d'**oedèmes superficiels, périorbitaux ou des membres inférieurs** rarement sévères ; ils sont contrôlés par des diurétiques ou des mesures symptomatiques.
- Une **rétention hydrique sévère** (épanchement pleural, ascite, œdème pulmonaire, prise de poids rapide avec ou sans œdème superficiel) est contrôlée par la suppression temporaire de Glivec® associée ou non à l'utilisation de diurétiques ou d'autres traitements symptomatiques.
L'incidence de ces effets est augmentée chez les patients âgés et ceux ayant des antécédents cardiaques.

- Nausées modérées ou vomissements :

Les nausées sont un des effets les plus fréquemment rencontrés, les vomissements sont moins fréquents.

Les nausées et vomissements ont une intensité modérée, ils sont doses-dépendants et semblent liés aux propriétés irritantes locales du produit.

Afin de prévenir ces effets, il est conseillé de prendre Glivec® au cours du repas avec un grand verre d'eau. Si les nausées persistent, il est préconisé de diviser la dose quotidienne en 2 prises notamment chez les patients recevant 800 mg/jour.

- *Douleurs abdominales*

- *Diarrhées :*

Elles sont dose-dépendantes et leur traitement repose sur un traitement anti-diarrhéique.

- *Myalgies :*

Elles surviennent généralement aux mains, aux pieds, aux cuisses et aux mollets. Leur type, leur sévérité et leur fréquence sont constantes dans le temps.

Certains patients rapportent des crampes à l'effort ou de survenue nocturne.

Une supplémentation en calcium et en magnésium ainsi que la quinine permettent de soulager ces myalgies.

- *Douleurs osseuses et arthralgies :*

Elles surviennent le plus souvent en début de traitement et elles diminuent après quelques mois.

Les douleurs sont localisées dans les fémurs, les tibias, les genoux ou la hanche.

Un traitement symptomatique peut être proposé.

- Rash cutané :

On a observé des rashes de différents types. Le plus souvent, il s'agit de rashes maculopapuleux notamment au niveau des avant-bras, du tronc et parfois au niveau de la face.

La plupart du temps, ils sont d'intensité légère et un antihistaminique associé ou non à un dermocorticoïde suffit à les contrôler.

Si leur sévérité est plus importante, un corticoïde par voie orale peut être nécessaire ; il faut tenir compte de l'interaction du Glivec® avec les glucocorticoïdes, inducteur du CYP 3A4.

L'arrêt de Glivec® et l'instauration d'une corticothérapie s'impose devant un rash desquamatif sévère ; la reprise de Glivec® est possible avec augmentation progressive de la posologie après disparition du rash.

- Fatigue

6.2 Tolérance hématologique

Les cytopénies dans les LMC, avec notamment des neutropénies et des thrombopénies ont été rapportés dans toutes les études cliniques.

Elles sont surtout observées au cours des 6 premières semaines du traitement, les valeurs demeurant relativement stables par la suite.

Leur survenue dépend nettement de la dose et du stade de la maladie :

- leur fréquence est plus élevée aux fortes doses de Glivec®
- les neutropénies et thrombopénies de grade 3 ou 4 sont 4 à 6 fois plus fréquentes dans les LMC en crise blastique ou en phase accélérée (58-62% de neutropénies et 42-58% de thrombopénies) que dans les LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquées (14% de neutropénie et 7% de thrombopénie).

6.3 Tolérance biologique

Des augmentations importantes des transaminases ou de la bilirubine ont été observées chez moins de 4% des patients et ont été contrôlées par une réduction de posologie ou un arrêt du Glivec®.

L'arrêt définitif du Glivec® en raison d'anomalies biologiques hépatiques a été effectué chez moins de 0,5% des patients.
Des cas d'hépatite cytolytique et cholestatique et de défaillance hépatique, dont certains avec une issue fatale ont été observés.

7. Interactions médicamenteuses et contre-indications

Contre-indications : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Interactions médicamenteuses :

- Imatinib + inducteurs du CYP 3A4.

Le CYP 3A4 est le principal enzyme du cytochrome P450 humain catalysant la biotransformation de l'imatinib ; cet enzyme étant impliqué dans la biotransformation de la majorité des médicaments, l'administration concomitante de l'imatinib avec ces médicaments entraîne une diminution significative de l'imatinib et par conséquent une augmentation potentielle du risque d'échec thérapeutique.

- Imatinib + inhibiteurs du CYP 3A4.

Ces inhibiteurs du CYP 3A4 peuvent diminuer le métabolisme de l'imatinib et donc augmenter ses concentrations plasmatiques ; la prudence est donc requise lors de l'utilisation concomitante de ces produits.

- Imatinib + substrats du CYP 3A4.

L'imatinib entraîne des modifications des concentrations plasmatiques de ces médicaments.

Glivec® doit donc être associé avec prudence à des substrats du CYP 3A4 dont l'index thérapeutique est étroit (ciclosporine, pimozide).

- Imatinib + substrat du CYP 2C9 (warfarine)

L'imatinib est un inhibiteur compétitif des substrats du CYP 2C9, la warfarine est métabolisée par le CYP 2C9 ; les patients nécessitant un traitement anti-coagulant devront recevoir de l'héparine standard ou de bas poids moléculaire.

In vitro, l'imatinib inhibe l'activité de l'isoenzyme CYP 2D6 du cytochrome P450, à des concentrations similaires à celles affectant l'activité du CYP 3A4, et peut augmenter potentiellement l'exposition aux substrats du CYP 2D6, la prudence est donc recommandée.

A cette liste s'ajouteront les anti-vitamines K, dont le métabolisme est modifié par l'imatinib (surveillance accrue de l'INR).

Médicaments responsables d'interactions médicamenteuses avec le Glivec® :

- Inhibiteurs du CYP3A4 :

- Kétoconazole
- Itraconazole
- Erythromycine
- Clarythromycine

- Inducteurs du CYP3A4 :

- Dexaméthasone
- Phénytoïne
- Carbamazépine
- Rifampicine
- Phénobarbital
- *Hypericum perforatum* : millepertuis

- Substrats du CYP3A4 :

- Simvastatine
- Ciclosporine
- Pimozide
- Paracétamol, un cas de toxicité hépatique mortelle a été rapporté,

toutefois les recommandations actuelles permettent l'association, sous réserve de posologies et durées d'administration modérées (3g / jour, 5 jours)

- Triazolobenzodiazépines
- Inhibiteurs calciques de type dihydropyridine

- CYP2C9 :

- Warfarine

III. SUIVI DES PATIENTS

Les patients devront être suivis régulièrement en consultation : après un mois de traitement, à 3 mois, à 6 mois, à 12 mois pour la première année en l'absence d'effets indésirables

1. Suivi biologique

La surveillance biologique initiale devra comporter :

- NFS-plaquettes
- Bilan hépatique (ASAT, ALAT)
- Dosage de la créatinine
- Dosage de l'acide urique

Le bilan sera hebdomadaire le premier mois, puis répété une fois par mois par la suite ; cette surveillance a pour objectif de dépister la survenue de cytopénies (neutropénie et/ou thrombocytopenie), d'une éventuelle toxicité hépatique et de perturbations hydro-électriques possiblement induites par le traitement.

2. Suivi cytogénétique

L'obtention de la rémission cytogénétique complète durable est le but recherché quel que soit le traitement.

Elle est définie par 0% de cellules Ph⁺, tandis que la réponse majeure est définie par moins de 35% de cellules Ph⁺ et la réponse mineure par moins de 65%.

On réalise un **caryotype** afin d'évaluer le taux de cellules Ph⁺:

Le caryotype doit s'effectuer sur un produit d'aspiration médullaire aussi bien au diagnostic qu'au cours du traitement.

Le prélèvement est réalisé sur un tube hépariné ou déposé directement dans un milieu compatible avec la culture cellulaire. Le prélèvement doit rester à température ambiante jusqu'à son arrivée au laboratoire.

La réalisation d'un caryotype passe par l'obtention de mitoses obtenues par mise en culture des cellules totales. Après cette culture cellulaire de 24 à 48 heures, les cellules sont bloquées en métaphase.

Les métaphases sont recueillies après un choc hypotonique qui assurera une bonne dispersion des chromosomes suivi de fixations pour préserver les chromosomes lors des étapes suivantes. Le matériel final est ensuite étalé sur lame afin de réaliser un marquage chromosomique destiné à l'analyse microscopique.

On analyse au moins 30 mitoses ; les mitoses sont recherchées au microscope au faible grossissement puis photographiées avec un objectif à l'immersion (x100).

Toutes les mitoses sont classées manuellement ou par informatique, par paire de chromosomes de 1 à 22, plus 2 chromosomes sexuels.

Lors de l'analyse, on doit détecter toute anomalie de nombre (monosomie, trisomie, anomalie de ploïdie) ou de structure (délétion, insertion, duplication, translocation, etc...) Les points de cassure des remaniements doivent être précisés, ainsi que le nombre de mitoses présentant les anomalies.

Caryotype normal : 46 XX

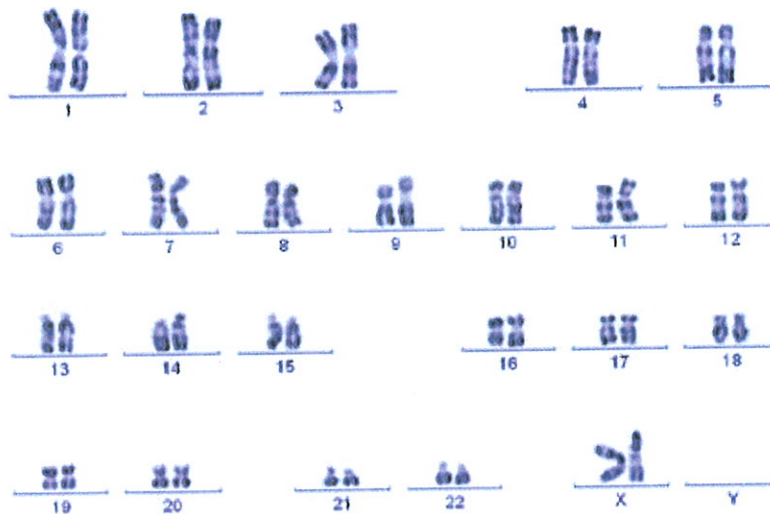


Figure 24 : Caryotype normal

(Donnard M et al,2002)

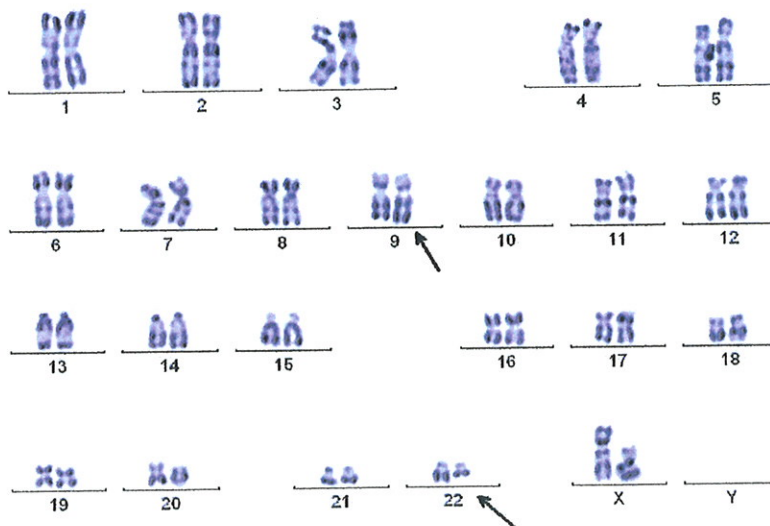


Figure 25 : Caryotype présentant la translocation t (9 ;22) (q 34 ;q11)

(Donnard M et al 2002)

La première année, les patients traités par l'imatinib doivent effectuer un caryotype tous les 6 mois puis tous les ans.

Un des buts de cet examen est la détection de l'émergence d'anomalies cytogénétiques clonales dans les cellules Ph- décrites avec l'imatinib.

En effet, dans une étude menée sur 46 patients traités pour une LMC par l'imatinib (Medina J et al, 2003), ils ont montré que parmi les 29 patients présentant une réponse cytogénétique complète, 3 patients (10%) ont développé des anomalies clonales cytogénétiques dans les cellules Ph- :

- Monosomie Y : 2 patients
- Monosomie 7 : 1 patient

Soixante patients identiques ont été rapportés dans la littérature avec :

- Trisomie 8 : 34 patients (54,7%)
- Monosomie ou délétion du chromosome 7 : 11 patients (18,3%)
- Délétion du bras long du chromosome 20 : 5 patients (8,1%)
- Monosomie ou délétion du chromosome 5 ou Y : 4 patients (6%)

La signification et le rôle de ces anomalies restent à préciser.

3. Suivi moléculaire

L'étude en biologie moléculaire est la technique de choix pour suivre l'efficacité du traitement par Glivec®

Le suivi moléculaire se fait par RQ-PCR.

La PCR (Polymérase Chain Reaction) est une technique de **Biologie Moléculaire** mise au point en 1985 par Karry Mullis.

Cette méthode permet d'amplifier *in vitro* une partie spécifique d'un acide nucléique donné (ADN ou ARN) afin d'en obtenir une quantité suffisante pour le détecter.

LE PRINCIPE DE LA PCR.

Deux **amorces** (sens et anti-sens) spécifiques de la cible à étudier s'hybrident à l'acide nucléique cible en présence d'un excès de **désoxynucléotides** et une **Taq polymérase** (ADN polymérase stable à haute température) synthétise le brin complémentaire.

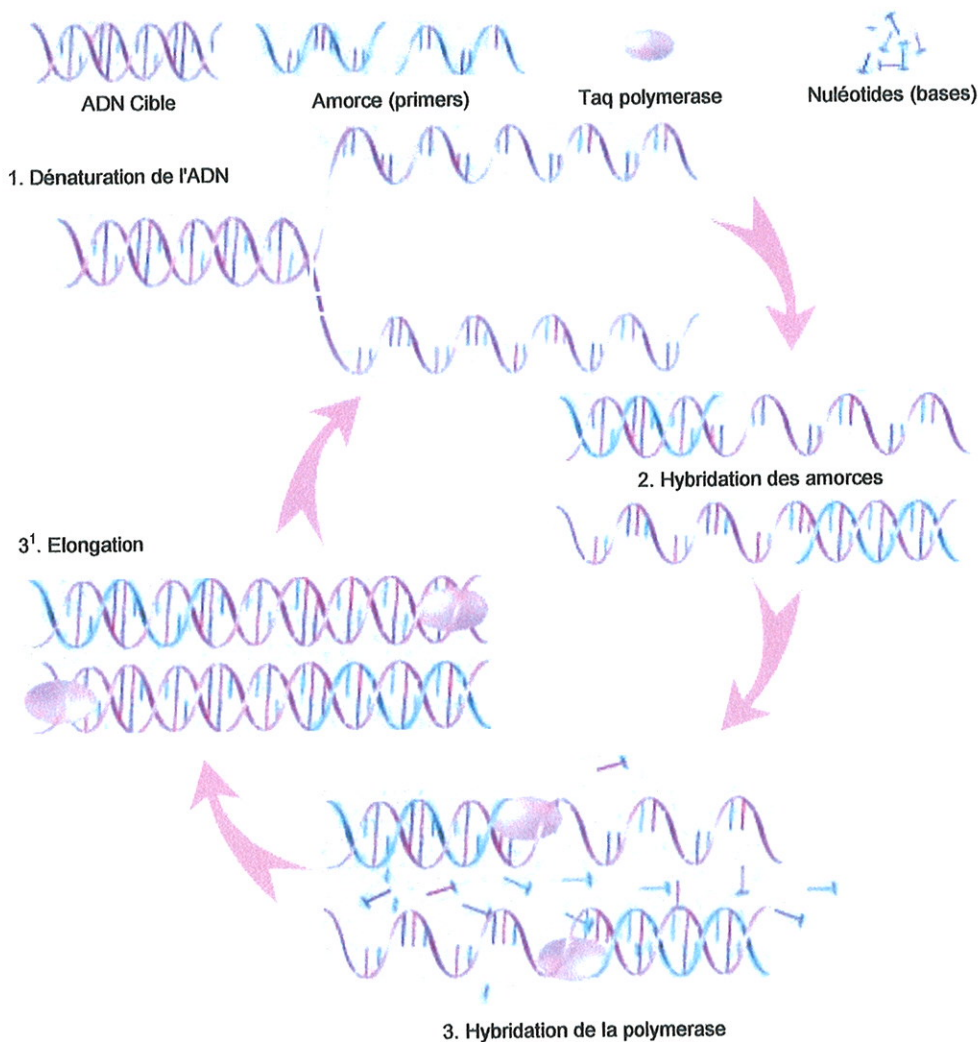


Figure 26 : Mécanisme de la PCR (polymérase chain réaction)

Au cours d'un cycle, l'ADN bicaténaire subit plusieurs transformations :

- dénaturation en deux brins monocaténares
- hybridation des amorces sur la cible
- Synthèse d'un nouveau brin à partir des amorces par la Taq polymérase. Il en résulte deux ADN bicaténares

n cycles permettent d'obtenir 2ⁿ copies d'ADN

La RQ-PCR est basée sur la technique PCR classique. La mesure et la visualisation de l'amplification se font en temps réel et sont liées à l'émission de fluorescence à chaque cycle PCR.

La fluorescence est obtenue par l'utilisation d'une sonde marquée. Le but est de faire apparaître la fluorescence de manière proportionnelle à la quantité d'ADN cible présent. Deux marqueurs sont nécessaires : un marqueur R (reporter) émetteur de fluorescence et un marqueur Q (quencher) qui absorbe cette fluorescence lorsque R et Q sont proches. Lorsque R et Q sont séparés soit par hydrolyse de la sonde, soit lors de l'hybridation des amorces, soit lors de la synthèse du brin complémentaire, la fluorescence de R n'est plus absorbée ; il y a alors émission de fluorescence.

La mesure de la fluorescence est donc proportionnelle au nombre d'ADN produits par la PCR, lui-même proportionnel au nombre d'ADN cibles présents au départ. L'utilisation de sondes spécifiques de l'ADN cible recherché permet d'obtenir une très grande spécificité et l'augmentation rapide du nombre de copies au cours des cycles de PCR permet d'avoir une grande sensibilité.

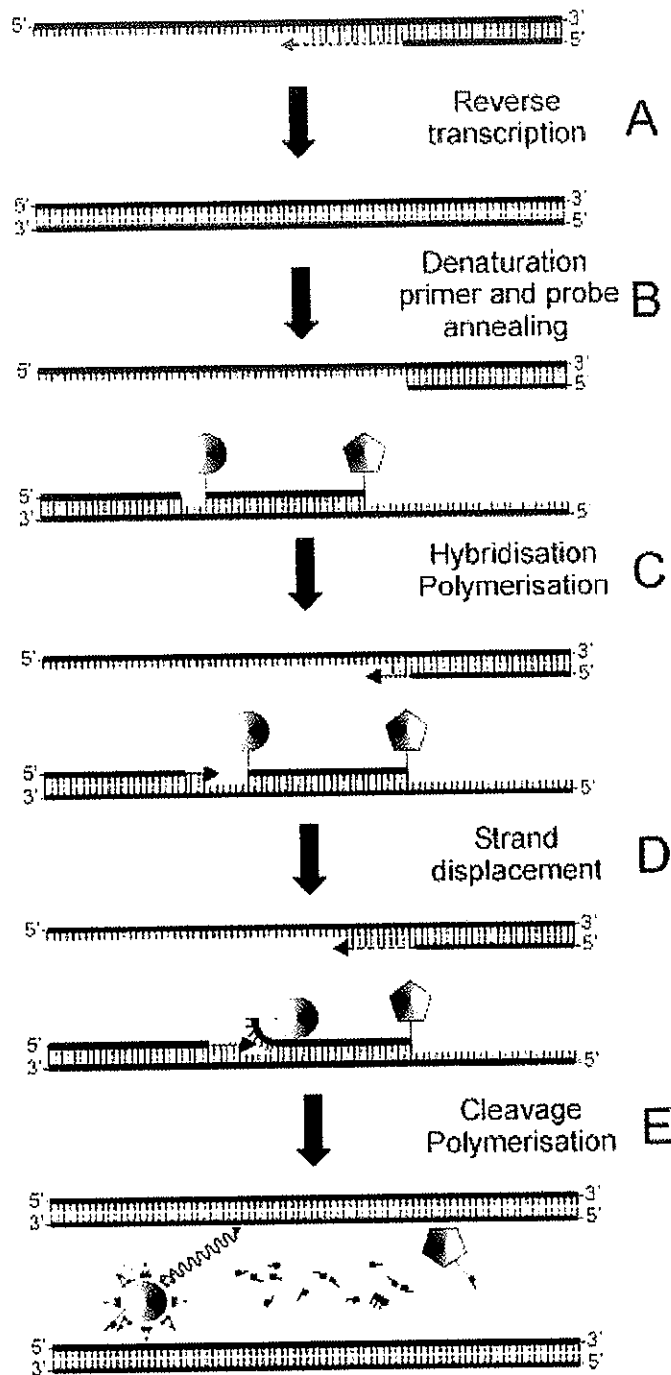


Figure 27 Emission de fluorescence par technique Taqman

(Bustin S, 2000)

La quantification du transcrit par RQ-PCR est nécessaire pour démontrer l'obtention d'une rémission moléculaire ; on mesure le rapport entre l'expression du transcrit Bcr-Abl et un gène de référence. La valeur de ce ratio est le plus souvent exprimé par rapport à une lignée de référence ou une gamme de plasmides contenant un nombre de copies fixes et standardisées.

En pratique, l'efficacité du traitement est mesurée par la diminution de ce rapport jusqu'à des chiffres pouvant atteindre 10^{-5} voire 10^{-6} .

La surveillance moléculaire des patients est indispensable, il doit être effectué un prélèvement sanguin au moment du diagnostic, puis au mieux un prélèvement tous les 3 mois afin de réaliser l'analyse quantitative de l'expression du transcrit.

La surveillance par RQ-PCR au cours du traitement par l'imatinib a un triple intérêt :

- C'est le seul outil qui permet de suivre des malades en rémission cytogénétique complète.

Au moment de la rémission cytogénétique complète, les patients ont un taux d'expression très hétérogène pouvant varier de plusieurs logs justifiant des examens successifs qui vont permettre l'étude de l'évolution de la maladie résiduelle.

- Elle permet de dépister précocement (3 mois) les patients résistants au traitement justifiant les recherches de mutations du gène bcr-abl qui pourraient guider l'attitude thérapeutique.

- Elle permet de définir parmi les patients ceux qui sont de bon pronostic, c'est-à-dire les patients n'ayant pas eu d'évolution après une diminution supérieure ou égale à 3 logs après 12 mois de traitement.

La surveillance moléculaire après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est également très importante. Elle s'effectue de façon systématique et régulière tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois. Elle est associée à une étude du chimérisme pour s'assurer de la prise de la greffe.

La rechute moléculaire est définie par la réapparition du signal Bcr-Abl à partir d'un niveau de positivité de l'ordre de 10^{-2} , vérifié sur 2 examens successifs à un mois d'intervalle. En cas de persistance ou de réapparition du transcrit, détecté par RQ-PCR, un traitement sera proposé : IFN- α , imatinib, injection de lymphocytes du donneur ou nouvel inhibiteur de tyrosine kinase.

L'efficacité du traitement sera évaluée toujours par RQ-PCR.

Actuellement, un essai du groupe FICMC étudie l'intérêt de l'imatinib après rechute post-greffe.

IV. RESULTATS

1. Efficacité

1.1 Essais cliniques de Phase I

Lors de ces essais, il a été vérifié **l'efficacité de l'imatinib chez l'homme**, chez des patients en phase chronique de LMC qui étaient en échec d'INF α (Druker BJ et al, 2001).

Des résultats très encourageants avec :

- obtention d'une réponse hématologique complète dans 95% des cas
- obtention d'une réponse cytogénétique complète dans 41% des cas
- obtention d'une réponse cytogénétique majeure (moins de 35% de métaphase Ph+) dans 60% des cas

La recherche de la **dose minimale efficace de l'imatinib** a également été effectuée lors de l'étude initiale de phase I.

L'étude a porté sur 83 patients atteints de LMC en phase chronique en échec de traitement par IFN α ont été inclus et ont reçu l'une des 14 doses d'imatinib allant de 25 à 1000 mg/jour (Druker BJ et al, 2001).

Les critères d'évaluation ont été :

- critère primaire : tolérance
- critère secondaire : activité antileucémique (réponse hématologique, réponse cytogénétique).

Ces résultats ont permis de définir la dose minimale efficace d'imatinib permettant une réponse thérapeutique optimale : **400 mg/jour**

Cette dose minimale efficace a été utilisée lors des études de phase II.

1.2 Essais cliniques de Phase II

1.2.1 Efficacité de l'imatinib sur les 3 phases : chronique, accélérée, blastique.

- LMC en phase chronique

♦ Une étude portant sur des patients qui étaient soit réfractaires, soit intolérants à l'IFN- α (Kantarjian H, 2002) révèle les résultats suivants :

Après une durée médiane de 29 mois, 74% des patients sont toujours traités par l'imatinib et 96% des patients ont eu une rémission hématologique complète.

A 24 mois le taux estimé de réponses cytogénétiques majeures est de 88%, la survie sans progression de 87% et la survie globale de 92%.

A 30 mois la survie estimée est de 99% pour les patients qui ont obtenu une réponse cytogénétique majeure à 12 mois et de 90% pour ceux qui n'ont pas obtenu de réponse.

L'obtention d'une réponse cytogénétique majeure à 3 mois est significativement associée à une prolongation de la survie sans progression.

Ainsi à 24 mois, seulement 3,3% des patients en réponse majeure à 3 mois ont progressé et 2% sont décédés, contre 18% de progressions et 9% de décès pour les patients résistants à 3 mois.

♦ Une étude rapporte la mesure de transcrit Bcr-Abl chez 1106 patients atteints de LMC traitées soit par Glivec, soit par Interféron-AraC (traitement de référence au moment de l'étude).

La quantification était effectuée par PCR en temps réel (Hughes TP S et al, 2003).

Chez les patients ayant obtenu une rémission cytogénétique complète après un an de traitement, le niveau de transcrite diminuait de 3 log chez 57% des patients sous Glivec® versus 24% des patients sous IFN-aracytine ; sachant qu'à un an, le taux de réponse cytogénétique complète pour l'imatinib est de 68% et de 7% pour l'association IFN-aracytine.

A un an, une RCC couplée à une diminution de 3 log de BCR-ABL s'associe à une probabilité de survie sans rechute de 100% au cours de l'année suivante.

Si cette diminution était inférieure à 3 log, la probabilité est alors de 95% et de 85% en l'absence de RCC (Goldman JM et al, 2003).

♦ Une comparaison entre l'imatinib et l'IFN-aracytine portant sur la **qualité de vie** (Hahn EA et al, 2003) montre qu'elle est supérieure chez les patients traités par l'imatinib d'emblée ou après le changement de groupe et se maintient pendant les 18 mois d'observation de l'étude.

L'évaluation est réalisée par le score FACT-BRM portant sur des paramètres de bien être physique, fonctionnel, socio-familial et émotionnel.

- LMC en phase accélérée

♦ Une étude portant sur 235 patients en phase accélérée de LMC a été réalisée par (Druker BJ et al, 2001)

La dose initiale d'imatinib était de 400 mg/j chez 34% d'entre eux et de 600 mg/j pour les autres.

Une réponse cytogénétique majeure a été observée pour 16% des patients traités par 400 mg/j et pour 28% des patients traités par 600 mg/j ; une réponse cytogénétique complète chez respectivement 11% et 19% des patients.

Une réponse hématologique complète a été obtenue pour 53% des patients et une réponse hématologique partielle pour 29% d'entre eux.

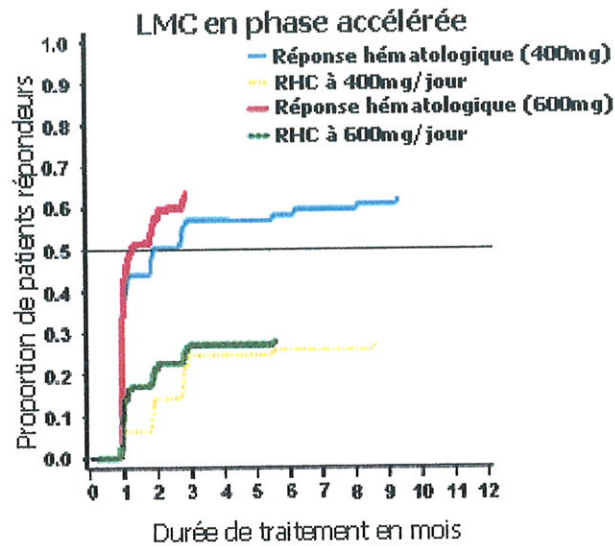


Figure28 : Réponse hématologique de patients atteints de LMC en phase accélérée

Enfin le taux de survie sans progression à un an était de 44% pour les patients traités par 400 mg/j et 67% pour ceux traités par 600 mg/j.

- LMC en crise blastique

♦ L'étude est réalisée sur 260 patients en crise blastique (Sawyers CL et al, 2002)

La dose de départ de l'imatinib était de 400 mg/jour chez 14% des patients et de 600 mg/jour chez les autres.

Une réponse hématologique complète a été observée chez 15% des patients et une réponse hématologique partielle chez 37%.

La survie globale à un an était de 32% et la survie médiane de 6,9 mois. Pour les patients ayant une réponse hématologique, la médiane de réponse était de 10 mois.

1.2.2 Efficacité en traitement de première intention

Une vaste étude multicentrique a été entreprise comparant l'imatinib à la dose de 400 mg/j contre l'association IFN- α (5MUI/m²/j) combiné à la cytarabine (20 mg/m²/j, 10 jours par mois).

Cette étude internationale Iris prévoyait un changement de bras de traitement en cas d'intolérance ou d'inefficacité (O'Brien S et al, 2003)

L'étude a inclus 1106 patients entre Juin 2000 et Janvier 2001, 553 patients dans chaque groupe, les caractéristiques des patients étant normalement réparties dans les 2 groupes.

Les résultats de cette étude ont justifié l'enregistrement de l'imatinib pour le traitement de la phase chronique non prétraitée.

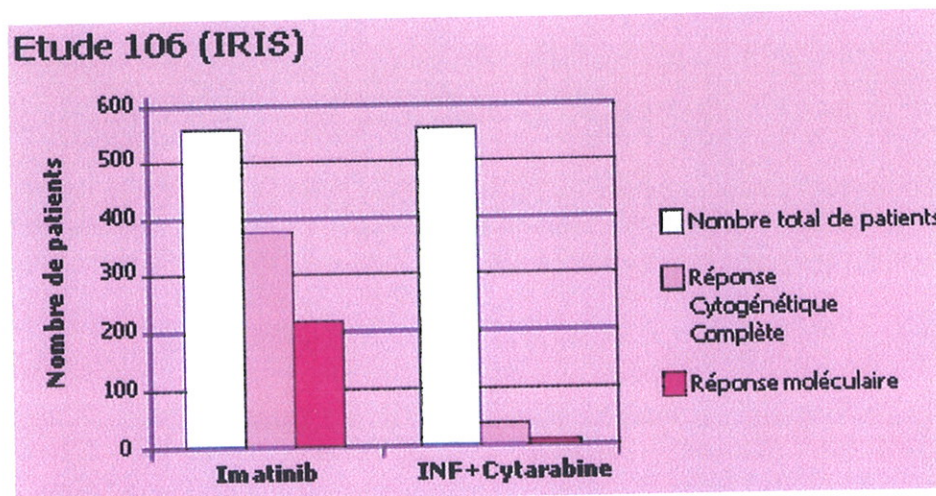


Figure 29 : Diagramme comparant la réponse cytogénétique complète et la réponse moléculaire obtenues avec imatinib et INF + Cytarabine

Après un suivi médian de 19 mois :

	Imatinib	IFN α + Ara-C
RHC	95,3 %	55,5 %
RCM	85,2 %	22,1 %
RCC	73,8 %	8,5 %

1.3 Essais cliniques de phase III

1.3.1 Influence d'une augmentation de doses d'imatinib.

Chez les patients traités en première intention, l'administration de 800 mg/j d'imatinib s'est traduite par une augmentation de réponse moléculaire (20% de rémission moléculaire après 10 mois de suivi médian) (Cortes J, Giles F, O'Brien S et al, 2003)

Cette question fait actuellement l'objet d'une étude prospective en France, l'étude Spirit qui compare les résultats chez les patients traités par 400 mg/j d'imatinib contre ceux traités par 600 mg/j.

Chez les patients mauvais répondeurs, l'augmentation de posologie a également été proposée (Zonder JA et al, 2003) :

- En cas d'échec cytogénétique, c'est-à-dire une absence de réponse au moins mineure à 12 mois, le passage de 600 à 800 mg/j d'imatinib peut entraîner un gain de réponse au moins de façon transitoire.

- En cas de réponse partielle ou mineure, l'augmentation de dose permet d'améliorer le taux de réponses cytogénétiques majeures ou complètes dans 35 à 45% des cas et ce bénéfice est durable (>12 mois) pour 25 à 50% d'entre eux.

L'augmentation de posologie se traduit parallèlement à une majoration des effets indésirables et n'apparaît donc justifié que chez les patients ayant obtenu une réponse cytogénétique au moins mineure.

1.3.2 Associations médicamenteuses avec l'imatinib

Durant les essais de phase I et II, de nombreuses molécules ont été testées *in vitro* en association avec l'imatinib :

- Aracytine
- IFN- α
- Anthracyclines
- Homoharringtonine
- Vincristine

Les associations sont le plus souvent additives ou synergiques.

Les résultats les mieux documentés concernent :

- l'aracytine : 20 mg/m²/j, 14 jours par mois par voie sous cutanée (Gardembas M et al, 2003)

- l'IFN- α : IFN- α 2a : 3 MUI x 3/semaine ou IFN- α 2a pégylé : 90 à 180 μ g /semaine (O'Brien S et al, 2001)

Ces associations permettent d'obtenir un taux de réponses cytogénétiques majeures de 93% à 12 mois en incidence cumulée pour l'aracytine et de 85% pour l'IFN pégylé.

Ces stratégies sont actuellement évaluées dans l'essai Spirit.

2. Résistance

Des résistances à l'imatinib sont néanmoins parfois observées et la compréhension des bases moléculaires de celles-ci a permis de montrer que la spécificité de l'imatinib présente des limites.

L'étude des mécanismes de résistance a été menée principalement sur des lignées cellulaires rendues résistantes par des doses croissantes d'imatinib ; cette approche *in vitro* a été complétée par des travaux réalisés sur des cellules sanguines ou médullaires de patients en phase accélérée de LMC et n'ayant jamais présenté de réponse hématologique favorable au traitement et sur des cellules de patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique associée à la présence d'un chromosome Philadelphie (Roche-Lestienne C et al, 2004)

Deux types de résistance ont été décrits.

2.1 Mécanismes de résistance hors mutations

2.1.1 Réactivation de l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL

Une modification quantitative de la cible par amplification du gène bcr-abl peut être à l'origine d'une réactivation de l'activité tyrosine kinase dans les cellules devenues résistantes à l'imatinib.

Cependant, le phénotype résistant observé est réversible puisque la suppression de l'imatinib du milieu de culture conduit à la diminution du taux de synthèse de l'ARNm bcr-abl et de la protéine chimérique.

Ce mécanisme de résistance est observé chez environ 18% des patients ayant eu une recherche d'amplification génique.

Chez certains patients résistants au Glivec®, il a été montré une augmentation de la protéine BCR-ABL sans amplification génique. Ceci suggère l'existence d'autres mécanismes d'action tels qu'une dérégulation post-transcriptionnelle ou post-traductionnelle.

2.1.2 Le gène MDR-1

Il a été démontré dans de nombreux cancers qu'une augmentation de la transcription du gène MDR-1 (multidrug resistance), déterminant la synthèse de la pompe de l'efflux de la glycoprotéine P, était directement corrélée à la résistance.

Dans la résistance à l'imatinib, une augmentation conjointe de l'expression de bcr-abl et de MDR1 contribue à la résistance d'une lignée LAMA84R.

Dans un second modèle issu d'une lignée érythroïde K562, la résistance à la doxorubicine (agent intercalant de l'ADN) dépendante de MDR1 protège la cellule contre l'action de l'imatinib.

Enfin, l'augmentation de l'expression de MDR1 induite par transfection contribue à la résistance d'une lignée AR230 à de faibles doses d'imatinib, mais n'a aucun effet sur une autre lignée K562.

In vivo, dans la LMC, la résistance à l'imatinib liée à MDR1 est difficile à évaluer en raison d'une expression physiologique importante de ce gène dans les cellules sanguines.

On note cependant, une surexpression de MDR1 au cours de l'évolution de LAL Ph+ résistante à l'imatinib.

2.1.3 L'accessibilité intracellulaire de l'imatinib

L'imatinib a la capacité de se fixer sur une glycoprotéine acide α -1 plasmatique (AGP).

In vivo, la corrélation entre résistance à l'imatinib et taux d'AGP n'a toujours pas été confirmée. Il est seulement possible de montrer une corrélation entre un taux élevé d'AGP et la résistance à l'imatinib chez des patients en phase blastique de la maladie.

2.1.4 L'activation d'autres voies de survie

Pour une concentration d'imatinib donnée, un délai de cent heures est nécessaire pour obtenir l'apoptose in vitro de cellules leucémiques de patients atteints de LMC, alors que l'apoptose de cellules blastiques de patients atteints de LAL Ph⁺ est acquise en 16 à 20 heures.

Cette cinétique d'induction d'apoptose moins rapide pour les cellules de LMC pourrait résulter de l'activation accrue d'autres voies de survie, indépendantes de bcr-abl.

Un modèle de cellules K562, résistantes à l'imatinib, mais présentant une diminution du taux d'expression du transcrit BCR-ABL, a permis de montrer que la résistance pouvait résulter de l'activation de la voie des src kinases.

BCR-ABL active de multiples voies de signalisation dont certains membres de la famille src-kinase, tels que LYN ou HCK. Plusieurs études ont démontré que plusieurs domaines de la protéine BCR-ABL interagissent et activent les src kinases indépendamment de l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL.

L'augmentation de la phosphorylation de molécules telles que LYN, responsables de la signalisation en aval, permettrait de contourner l'inhibition de BCR-ABL par l'imatinib dans ce modèle.

In vivo, l'augmentation et l'activation des src-kinases, LYN et HCK, observées chez certains patients en phase accélérée et en crise blastique de LMC, sont corrélées à l'évolution de la

maladie et participent à la résistance à l'imatinib. Ces données suggèrent que des molécules ayant une double fonction inhibitrice à la fois sur la tyrosine kinase mais aussi sur les src-kinases pourraient être actives sur les LMC évolutives.

2.2 Résistance par mutations

Initialement, une équipe américaine a montré la présence d'une mutation ponctuelle dans le domaine tyrosine kinase de c-abl aboutissant à la substitution d'une thréonine par une isoleucine en position 315 chez 6 patients résistants au traitement par l'imatinib.

Dans le même temps, deux équipes européennes ont décrit la présence d'autres mutations ponctuelles affectant un acide glutamique situé dans la boucle P du domaine kinase chez des patients ayant rechuté après une réponse initiale au traitement.

A l'heure actuelle, on dénombre plus de 35 mutations affectant plus de 29 acides aminés différents, avec une grande variabilité de fréquence dépendant beaucoup de la méthodologie utilisée d'une étude à l'autre. Par ailleurs, ces études portent sur des patients à des stades d'évolution différents de leur LMC.

Or la fréquence des mutations observées est plus importante chez des patients ayant rechuté sous imatinib après une réponse cytogénétique initiale favorable que chez des patients ne l'ayant pas présentée.

Une étude récente démontre que la fréquence des mutations détectées par séquençage augmente considérablement chez des patients en phase accélérée, dont le diagnostic de LMC a été posé quatre ans au moins avant la date de la recherche de mutations.

2.2.1 Importance des mutations dans la résistance au traitement

L'effet des mutations de c-abl sur la résistance à l'imatinib varie selon leur nature et leur localisation (Gambacorti-Pansserini C et al, 2003)

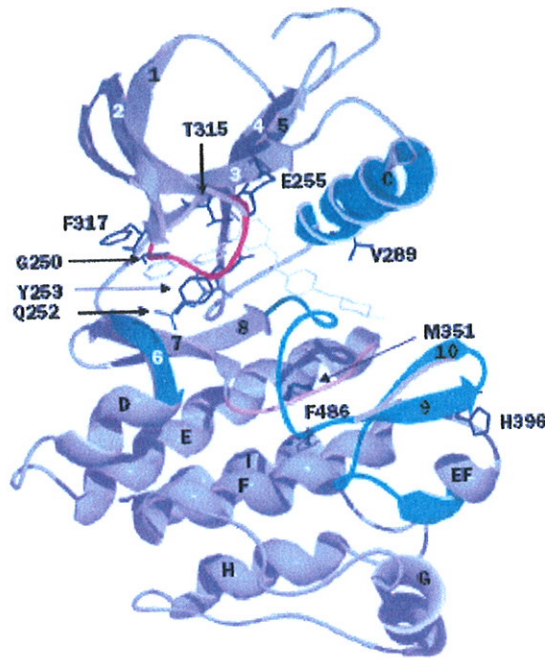


Figure 30: Les différentes mutations affectant la protéine BCR-ABL

(Gambacorti-Passerini et al, 2003)

Les mutations sont regroupées dans 4 principales régions du gène bcr-abl :

- le premier groupe de mutations (G250E, Q252R, Y253F/H, E255K/V) implique des acides aminés de la boucle P assurant la fixation de l'ATP.

Dans la LMC, les mutations situées dans la **boucle P** présentent une valeur pronostique défavorable chez les patients ; d'après une étude rétrospective S.Brandford et al. ont montré que 92% des patients traités par l'imatinib, ayant une ou plusieurs mutations dans cette région décèdent dans les six mois qui suivent leur détection, alors que si les mutations sont situées dans une autre région du site actif de c-abl, la proportion de décès est de 21%.

L'analyse structurale de la boucle P montre qu'une mutation affectant l'acide aminé 253 ou 255 modifie la conformation tridimensionnelle, perturbant l'interaction de l'imatinib avec le site catalytique de c-abl.

De plus, la substitution d'une tyrosine par une phénylalanine en position 253 confère à la tyrosine kinase une activité oncogénique accrue, puisque les cellules bcr-abl portant cette mutation sont capables de produire une quantité plus importante de phosphotyrosines in vitro. Ce type de mutation détermine non seulement une résistance importante à l'imatinib mais contribue également à l'accélération de la maladie.

- un second groupe (V289A, F311L, T315I, F317L) se situe dans la région permettant la fixation avec l'imatinib. En effet certains acides aminés sont en contact direct avec l'imatinib par des liaisons hydrogène.

Parmi les différentes substitutions altérant les points de liaison de l'imatinib dans le site actif de c-abl, la mutation T 315I est associée à une importante réduction de la sensibilité des cellules à l'imatinib (IC 50 > 20 µM), car elle abolit une liaison hydrogène entre l'imatinib et le site actif; cette mutation est directement impliquée dans la résistance des patients au traitement et représente près de 60% des mutations retrouvées.

- le troisième groupe de mutations (M351T, E355G) est localisé au niveau du domaine catalytique.

- le quatrième groupe de mutations (H396RIP) concerne les acides aminés de la boucle A d'activation / inactivation de la kinase chimérique.

Les mutations, comme la substitution de l'histidine en position 396, influent sur l'affinité de l'imatinib pour son substrat.

De même, la substitution des résidus hydrophobes en position 351 ou 486 perturbe l'interaction avec la région aminoterminal de la tyrosine kinase.

Ainsi ces mutations déstabilisent la forme inactive de c-abl et déplacent l'équilibre vers sa configuration active, non reconnue par l'imatinib.

L'analyse cellulaire et biochimique de ces mutations démontre que l'imatinib a une faible capacité d'inhibition de la prolifération cellulaire : IC 50 = 4 à 9 μM ; cliniquement, on peut envisager qu'une augmentation de la posologie d'imatinib puisse améliorer la réponse au traitement chez certains patients.

2.2.2 Origine des mutations

Il a été fait une constatation chez un patient atteint d'une LMC et résistant à l'imatinib : la mutation de l'acide aminé 255 détectée 13 mois après la mise en route du traitement, n'était pas retrouvée au début de la prise de l'imatinib.

L'augmentation du signal de détection de cette mutation par séquençage au cours du temps témoignait toutefois d'un enrichissement de la population de cellules mutées au cours du traitement et pouvait légitimement suggérer un effet mutagène de l'imatinib *in vivo*.

Cependant, l'exposition des lignées cellulaires à de très fortes doses d'imatinib n'entraîne pas l'émergence de mutations.

Par ailleurs, des mutations ont été détectées chez des patients présentant une résistance après moins de 3 mois de traitement, délai trop court pour que l'imatinib puisse induire des mutations.

Par le développement d'une technique de détection de mutations plus sensible que le séquençage, on a pu démontrer, par PCR spécifique d'allèle (PCR-ASO), la présence de rares cellules mutées (1/10 000), porteuse de la mutation T315I, avant la mise en route du traitement par l'imatinib chez certains patients ayant reçu de l'interféron, mais également au moment du diagnostic chez un patient.

- PCR-ASO

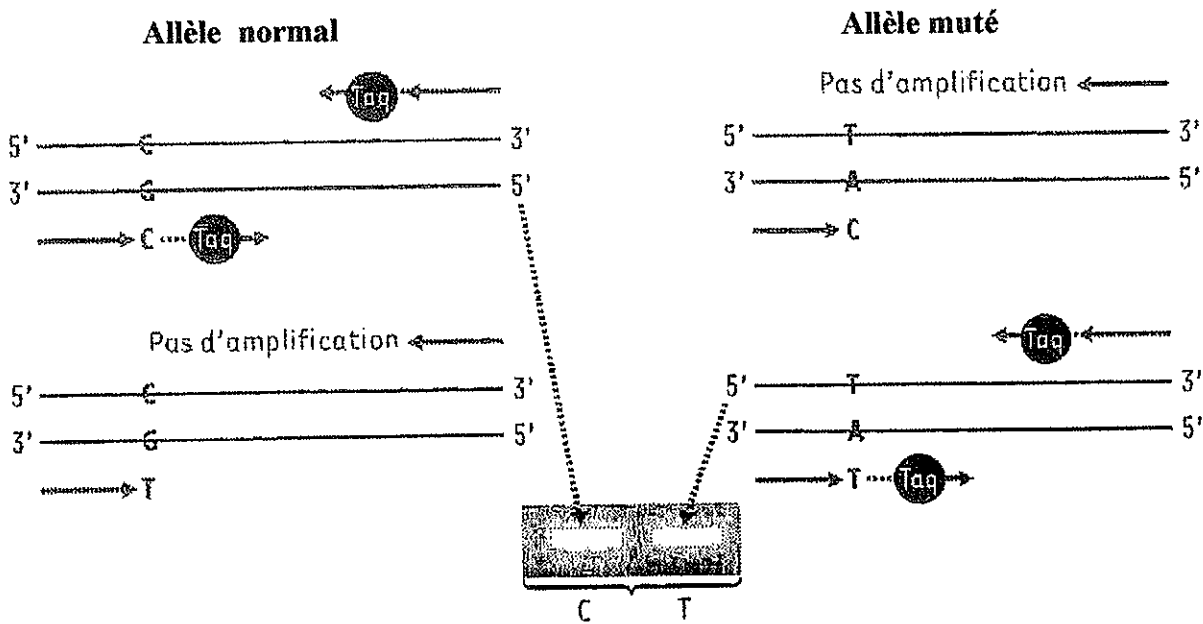


Figure 31 : Mécanisme par PCR spécifique d'allèle

(Roche-Lestienne C et al, 2004)

Cette technique est fondée sur la spécificité de séquence des amorces utilisées pour la réaction de PCR.

Pour chaque analyse, la réaction est réalisée en double de manière simultanée, sur l'ADN du patient, en utilisant une amorce « anti-sens » commune et une amorce « sens » dont la séquence terminale est spécifique de la mutation ou de l'allèle normal. En cas de non appariement, la réaction d'élongation par la Taq polymérase ne peut se faire.

Ainsi, l'analyse des produits de la réaction après électrophorèse en gel d'agarose permet de visualiser la présence ou l'absence d'un produit d'amplification suivant le couple d'amorces utilisé, permettant ainsi de déterminer l'absence ou la présence, dans l'échantillon d'ADN, de l'allèle muté.

La présence des mutations T315I et E255K avant la prise d'imatinib a été confirmée dans deux autres études, par séquençage rétrospectif de prélèvements de patients chez lesquels le traitement n'avait pas entraîné de réponse hématologique.

L'ensemble de ces résultats ont permis de suggérer que l'émergence de la résistance à l'imatinib pouvait être expliquée par la préexistence de cellules bcr-abl mutées dans le site de la tyrosine kinase, dont le faible nombre rendait toutefois impossible la détection initiale par séquençage. Il est ensuite possible que la résistance à l'imatinib de ces cellules leur confère un avantage sélectif sous traitement.

Ainsi suivant le moment d'apparition des mutations, on peut établir la cinétique d'émergence dans le sang des différentes populations cellulaires.

Au cours de la progression de la maladie, de la phase chronique vers la phase d'accélération, des mutations somatiques s'accumulent dans les cellules cancéreuses. Certaines mutations sont délétères ; d'autres n'altèrent pas l'intégrité cellulaire, car elles n'affectent pas la fonction de la tyrosine kinase de c-abl, et sont même capables d'apporter un avantage sélectif à la cellule (comme la mutation T253F).

Ces événements aléatoires seraient passés inaperçus si un facteur extrinsèque, l'imatinib, ne leur avait pas conféré un avantage sélectif considérable.

La prolifération clonale de ces cellules résistantes au traitement est favorisée sous imatinib par rapport à celle des autres clones malins.

C'est ainsi, suivant le moment d'apparition de la mutation au cours du traitement, que l'on peut observer une rémission complète, une résistance précoce, ou une rechute après une réponse initiale.

Ces études démontrent les limites de la spécificité d'action de l'imatinib.

2.2.3 Conséquences thérapeutiques des mutations

Cliniquement, les différents mutants bcr-abl confèrent différents degrés de résistance à l'imatinib.

Les données *in vitro* suggèrent que certaines mutations engendrent un phénotype de résistance modéré. Ce sont le plus souvent des mutations du groupe 3 faisant intervenir le domaine catalytique de la kinase. D'autres impliquent des acides aminés situés dans une portion peu importante de la molécule.

En présence de ce phénotype modéré, une augmentation de la dose d'imatinib peut être proposée pour contrecarrer la mutation.

Mais certaines mutations sont responsables d'un phénotype très résistant. C'est le cas des mutations du groupe 2 dont les acides aminés sont en contact direct avec l'imatinib ou bien encore du groupe 1 dont certains acides aminés sont indispensables à la fixation de l'ATP.

Cette résistance majeure suggère le passage à des alternatives thérapeutiques plus qu'à une augmentation de dose. De nouveaux inhibiteurs ayant d'autres cibles que la fixation de l'ATP devront compléter l'arsenal thérapeutique afin de permettre aux cliniciens de pouvoir combiner différentes molécules au cours de l'évolution de la LMC chez les patients.

V. NOUVEAUX INHIBITEURS DE **TYROSINE KINASE DANS LA LMC**

De nombreuses études du mécanisme physiopathologique de la LMC ont servi à dessiner de nouvelles molécules dont certaines d'entre elles sont déjà incluses dans des essais thérapeutiques (Martinelli G et al, 2005)

1. Les doubles inhibiteurs SRC- ABL

L'imatinib est une petite molécule dont la cible principale est la tyrosine kinase BCR-ABL. Peu d'autres kinases sont inhibées par celui-ci. Ce profil est sans doute trop restreint pour traiter toutes les LMC, d'où l'idée de créer des molécules ayant des spectres beaucoup plus larges.

1.1 BMS 354825

Le BMS 354825 inhibe à la fois abl et les src kinases. Son effet sur abl est 325 fois plus puissant que l'imatinib. Il est actif sur 14 mutations entraînant une résistance à l'imatinib. Seule la mutation T315I est clairement résistante au BMS354825

La phase I des essais cliniques a montré une tolérance du produit par tous les patients randomisés. L'étude a porté sur une cohorte de patients résistants ou intolérants au Glivec®, 73% de réponse hématologique complète ont été obtenu.

Une étude clinique de phase II est actuellement en cours.

Cet inhibiteur est utilisé en voie orale sous forme de comprimés de 20 et 50 mg à raison de 140 mg par jour en 2 prises.

1.2 Le SKI 606

Il appartient à une nouvelle classe de 4 anilino-3 quinolinecarbonitrile src inhibiteur. Il a la propriété d'inhiber les src kinases et l'abl kinase ce qui aboutit à un arrêt de cycle cellulaire et une apoptose cellulaire.

Des essais cliniques de phase I sont en cours.

1.3 Autres

D'autres molécules comme le AZDO 530, le AP 23464 ou le CGP 76030 sont au stade des essais pré-cliniques.

Enfin 2 composants de la classe des pyrido 2,3-d pyrimidines sont à l'étude in vitro car très prometteurs. Ils agissent en effet aussi bien sur le BCR-ABL en conformation active que inactive.

Les études actuelles indiquent que le nombre d'acides aminés en contact avec ces molécules lors de la fixation au BCR-ABL est moins important que pour la liaison à l'imatinib. Ceci entraîne une inhibition efficace de la tyrosine kinase à des doses 100 fois plus faible.

2. Les inhibiteurs de farnesyl transférases

La farnesylation est nécessaire pour localiser Ras au niveau de la membrane cellulaire. Cette localisation est elle-même nécessaire pour activer Raf 1 et la voie de signalisation des MAP kinases. Or Ras est la principale voie activée par BCR-ABL

Ainsi les inhibiteurs de farnesyl transférases inhibent la prolifération des cellules BCR-ABL positives, y compris celles résistantes à l'imatinib. Cependant ils n'induisent pas l'apoptose, ce qui impliquerait une utilisation future en association avec l'imatinib qui peut induire l'apoptose.

3. L'AMN 107

C'est une nouvelle anilino-pyrimidine dérivée de l'imatinib. L'AMN 107 (Cancer cell Feb 2005) est donné, au cours des essais de phase I, à des patients atteints de LMC en phase chronique et résistants ou intolérants à l'imatinib. Il est 40 fois plus puissant que l'imatinib, mais il nécessite une surveillance hebdomadaire car il est très cytopéniant, thrombopéniant et entraîne des épanchements pleuraux et péricardiques.

Sur une série de 29 patients, 45% ont obtenu une réponse cytogénétique complète et 28% une réponse cytogénétique majeure ; il a une action sur les mutations G250E, E459Q, R351T, Y253F, E355G, F 317L, mais n'a cependant aucune action sur les mutations T315I et M244V.

4. Autres

Il existe également la classe des inhibiteurs d'histone désacétylase tel que la trichostatine A ou LAQ 824/ LBH 589.

Ils agissent sur les histones en activant la transactivation (arrêt du cycle cellulaire) et favorisant l'apoptose, sur les α tubulines, sur la p 53, sur l'HIF 1 α en diminuant l'angiogénèse, sur l'HSP 90 qui agit sur l'oncogène Bcr-Abl.

CONCLUSION

Le diagnostic de LMC se fait de plus en plus tôt à un moment où il y a peu de symptômes, en conséquence le pronostic de la maladie s'est spontanément amélioré.

Les résultats observés avec l'imatinib sont très concluants, cependant les recherches doivent se poursuivre afin de définir la dose optimale, la durée du traitement après obtention de la réponse cytogénétique complète, la meilleure thérapeutique pour les patients intolérants ou en échec d'imatinib, les associations thérapeutiques les plus efficaces, la place de l'allogreffe par rapport à l'imatinib et la tolérance chez les sujets âgés.

La t (9;22) est la seule anomalie génétique responsable de la LMC, elle a ouvert la voie de la thérapeutique ciblée depuis l'avènement de l'imatinib. Depuis, les progrès réalisés dans la microdissection des différentes voies de signal de transduction font émerger d'autres molécules très prometteuses qui permettront dans l'avenir de compléter l'arsenal thérapeutique et faire de la LMC une maladie tumorale curable dans un très grand nombre de cas.

BIBLIOGRAPHIE

Allain P. Glivec® un médicament sur mesure dans la leucémie myéloïde chronique. [en ligne]. Site disponible sur :

<http://www.pharmacorama.com/ezine/glivec.php> (Page consultée le 5 sept 2005).

Bayle J., Dubreuil P. La famille des récepteurs hématopoïétiques à activité tyrosine kinase. *Hématologie*, Janv- Fev 2004, 10, 33-40.

Bordessoule D. LMC : du Philadelphie à la thérapeutique. In : Site d'hématologie de la faculté de médecine de Limoges. [en ligne]. Site disponible sur :

<http://www.unilim.fr/medecine/fmc/hemato/dcem3/lmc.html>. (Page consultée le 5 sept 2005).

Bustin S. Absolute quantification of mRNA using real-time reverse transcription polymerase chain reaction assay. *Journal of Molecular endocrinology*, 2000, 25, 169-193.

Cortes J, Giles F, O'Brien S et al. Result of a high-dose imatinib mesylate in patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukaemia after failure of interferon α . *Blood*, 2003, 102, 83-86

Donnard M., Trimoreau F., Perroud P., Allegraud A., Boyer J., Rouzier E., Petit B., Gachard N. Aspects biologiques des syndromes myéloprolifératifs [CD-ROM]. France : Laboratoire d'Hématologie CHU Limoges, ARLLIM, 2002

Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J med*, 2001, 344, 1031-1037

Duthilleul P. La leucémie myéloïde chronique. In : Site d'hématologie de la faculté de Lille.
[en ligne]. Site disponible sur :

<http://www.pharmacie.univ-lille2.fr/recherche/labos/hemato/lmctexte.html> (Page consultée le 5 sept 2005)

Gambacorti-Passerini C et al. Molecular mechanisms of resistance to imatinib in Philadelphia-chromosome-positive leukaemias. *Oncology*, 2003, 4, 75-85

Gardembas M, Rousselot P, Tulliez M et al. Results of a prospective phase II study combining imatinib mesylate and cytarabine for the treatment of Philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia patients in chronic phase. *Blood*, 2003, 102, 4298-4305

Goldman JM. *N Engl J med*, 2001, 344, 1084-1086

Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia-advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med*, Oct 2003, 349 (15), 1451-1464

Hahn EA, Glendenning AG, Sorensen MV et al. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukaemia on imatinib versus interferon plus low-dose Ara-C. *J Clin Oncol*, 2003, 21, 2138-2146

Hughes TP, Kaeda J, Brandford S et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukaemia. *N Engl J Med*, 2003, 15, 1423-1432

Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*, Fev 2002, 346, 9, 645-652

Klion AD, Robyn J, Akin C et al. Molecular remission and reversal of myelofibrosis in response to imatinib mesylate treatment in patients with the myeloproliferative variant of hypereosinophilic syndrome. *Blood*, 2004, 103, 2, 473-478

Martinelli G, Soverini S, Rosti G, Cilloni D, Baccarani M. New tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia. *The haematology journal*, 2005, 90, 534-541

Medina J., Kantarjian H., Talpaz M. et al. Chromosomal abnormalities in Philadelphia chromosome-negative metaphases appearing during imatinib mesylate therapy in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia in chronic phase. *Cancer*, Nov 2003, 98(9), 1905-1911

Novartis oncologie. Résumé des caractéristiques du produit, Nov. 2004

O'Brien S, Vallance SE, Craddock C, Hoyoake TL, Goldman JM. PEG Intron and STI571 combination : evaluation study in chronic phase of chronic myeloid leukaemia. *Blood*, 2001, 98 (suppl 1), 846 a

O'Brien S, Guilhot F, Larson RA et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2003, 348, 994-1004

Paul M, Mukhopadhyay A. Tyrosine kinase-Role and significance in Cancer. *International Journal of Medical Sciences*, 1(2), 101-115

Radich JP, Gooley T, Bensiger W et al. HLA-matched related hematopoietic cell transplantation for chronic phase CML using a targeted busulfan and cyclophosphamide preparative regimen. *Blood*, 2003, 102, 31-35

Roche-Lestienne C., Mahon F-X., Preudhomme C. Origines de la résistance au traitement par imatinib mésylate. *Médecine/sciences*, Déc. 2004, 20, 12, 1125

Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myeloid leukaemia in myeloid blast crisis. Results of phase II study. *Blood*, 2002, 99, 3530-3539

Zonder JA, Pemberton P, Brandt H, Mohamed AN, Schiffer CA. The effect of dose increase of imatinib mesylate in patients with chronic or accelerated phase Chronic Myelogenous Leukemia with inadequate hematologic or cytogenetic response to initial treatment. *Clin Cancer Res*, 2003, 9, 2092-97

Table des matières

INTRODUCTION.....	1
I. LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE.....	2
1. Définition.....	2
2. Epidémiologie.....	3
3. Diagnostic.....	3
3.1 Clinique.....	3
3.2 Numération Formule Sanguine.....	5
3.2.1 LMC en phase chronique.....	5
3.2.2 LMC en phase d'accélération ou en phase blastique.....	7
3.3 Myélogramme.....	8
3.3.1 LMC en phase chronique.....	8
3.3.2 LMC en phase d'accélération.....	10
3.3.3 LMC en phase blastique.....	11
3.4 Biopsie ostéo-médullaire.....	11
3.4.1 LMC en phase chronique.....	12
3.4.2 LMC en phase blastique.....	12
3.5 Cytogénétique.....	12
3.6 Biologie moléculaire.....	14
3.7 Cytochimie.....	17
4. Diagnostic différentiel.....	18
5. Pronostic et traitement.....	18
5.1 Pronostic.....	18
5.2 Les différents traitements.....	20
5.2.1 Chimiothérapie per os : hydroxyurée (Hydréa®) ou busulfan (Misulban®).....	21
5.2.2 L'interféron α	21
5.2.3 L'allogreffe.....	22
5.2.4 L'imatinib ou STI 571 : Glivec®.....	24
II. L'IMATINIB : GLIVEC®.....	25
1. Mécanisme d'action.....	25
- Les récepteurs à activité tyrosine kinase.....	26
- La tyrosine kinase ABL.....	29
2. Indications de l'imatinib dans la LMC.....	33
3. Autres indications.....	33
4. Posologies recommandées.....	34
5. Pharmacocinétique.....	40
5.1 Absorption.....	40
5.2 Concentration plasmatique.....	40

5.3	Distribution	41
5.4	Métabolisme	42
5.5	Élimination	42
6.	Effets indésirables	42
6.1	Effets indésirables extra-hématologiques	43
6.2	Tolérance hématologique	45
6.3	Tolérance biologique	46
7.	Interactions médicamenteuses et contre-indications	46
III.	SUIVI DES PATIENTS	49
1.	Suivi biologique	49
2.	Suivi cytogénétique	50
3.	Suivi moléculaire	52
IV.	RESULTATS	57
1.	Efficacité	57
1.1	Essais cliniques de Phase I	57
1.2	Essais cliniques de Phase II	58
1.2.1	Efficacité de l'imatinib sur les 3 phases : chronique, accélérée, blastique	58
1.2.2	Efficacité en traitement de première intention	61
1.3	Essais cliniques de phase III	62
1.3.1	Influence d'une augmentation de doses d'imatinib	62
1.3.2	Associations médicamenteuses avec l'imatinib	63
2.	Résistance	64
2.1	Mécanismes de résistance hors mutations	64
2.1.1	Réactivation de l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL	64
2.1.2	Le gène MDR-1	65
2.1.3	L'accessibilité intracellulaire de l'imatinib	66
2.1.4	L'activation d'autres voies de survie	66
2.2	Résistance par mutations	67
2.2.1	Importance des mutations dans la résistance au traitement	68
2.2.2	Origine des mutations	70
2.2.3	Conséquences thérapeutiques des mutations	72
V.	NOUVEAUX INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE DANS LA LMC	74
1.	Les doubles inhibiteurs SRC- ABL	74
1.1	BMS 354825	74
1.2	Le SKI 606	75
1.3	Autres	75
2.	Les inhibiteurs de farnesyl transférase	76
3.	L'AMN 107	76
4.	Autres	77
	CONCLUSION	78
	BIBLIOGRAPHIE	79
	TABLE DES MATIERES	82

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 326

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Nathalie RUAUD (2005)

Suivi biologique des patients atteints de leucémie myéloïde chronique sous
GLIVEC®.
Nb de pages : 83

RESUME

La leucémie myéloïde chronique appartient aux syndromes myéloprolifératifs, elle possède une anomalie cytogénétique acquise très caractéristique, le chromosome Philadelphie correspondant au dérivé 22 de la t(9;22) (q34;q11). Cette translocation aboutit à un gène de fusion bcr-abl présidant à la synthèse d'une protéine chimérique BCR-ABL à activité tyrosine kinase augmentée.

La mise au point d'un nouveau médicament dont la cible serait précisément cette anomalie, a abouti à la découverte de l'imatinib ou Glivec®. Cet inhibiteur de tyrosine kinase a une action préférentielle sur les cellules tumorales présentant une tyrosine kinase activée en permanence.

L'imatinib est devenu le traitement de première intention de la leucémie myéloïde chronique. Il nécessite une surveillance clinique, hématologique, cytogénétique et moléculaire afin de mesurer son efficacité et de surveiller la survenue de résistances dues ou non à des mutations au niveau du gène bcr-abl.

Depuis l'avènement de l'imatinib, de nombreuses autres molécules inhibitrices de kinases impliquées dans la LMC ont vu le jour. Certaines d'entre elles sont déjà incluses dans des essais thérapeutiques et permettront dans l'avenir de compléter l'arsenal thérapeutique de cette maladie.

MOTS CLES

Glivec®	Imatinib
Tyrosine kinase	Leucémie myéloïde chronique
Cytogénétique	Biologie moléculaire
Bcr-abl	Résistance

DISCIPLINE

Pharmacie

ADRESSE DE L'UFR

Faculté de Pharmacie
2, rue du Docteur Marcland
87025 LIMOGES Cedex