

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN HÉMATOLOGIE

B. DE PRIJCK (1), F. BARON (2), Y. BEGUIN (3), C. BONNET (4), E. WILLEMS (5), G. FILLET (6)

RÉSUMÉ : Cet article décrit les progrès récents qui ont été réalisés dans quatre domaines importants de l'hématologie : les lymphomes agressifs, les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques, le myélome multiple et le traitement moléculaire du cancer.

MOTS-CLÉS : *Lymphomes - Leucémie myéloïde chronique - Greffe de cellules hématopoïétiques - Myélome - Traitement moléculaire*

CURRENT THERAPIES IN HEMATOLOGY

SUMMARY : This article focuses on recent advances in four important areas of hematology: aggressive lymphomas, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, multiple myeloma, and molecular therapy of cancer.

KEYWORDS : *Lymphomas - Chronic myeloid leukemia - Hematopoietic cell transplantation - Myeloma - Molecular therapy*

D'importants progrès ont été réalisés ces dernières années dans divers domaines de l'hématologie. Cet article envisagera les principales avancées dans le traitement des lymphomes agressifs non hodgkiniens, les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques, la prise en charge du myélome multiple et le traitement moléculaire du cancer, avec comme exemple la leucémie myéloïde chronique.

phénotypiques (B ou T), cytogénétiques, moléculaires et cliniques de la tumeur. L'objectivité des critères de définition assure la reproductibilité des diagnostics et la comparaison entre essais cliniques. Les lymphomes de phénotype T constituent une entité de moins bon pronostic, heureusement assez rare (environ 15% de l'ensemble des LNH).

TRAITEMENT DES LYMPHOMES AGRESSIFS

LA STADIFICATION

LES LYMPHOMES NON HODGKINIENS

Depuis 50 ans, l'incidence annuelle des lymphomes non hodgkiniens (LNH) augmente de 1 à 4 % par an. Avec le mélanome et le cancer du poumon chez la femme, les LNH représentent le cancer dont l'augmentation d'incidence est la plus importante.

La classification d'Ann Arbor reste d'actualité (3). Au vu des taux de survie à 5 ans, le terme de maladie avancée, jusqu'ici réservé aux patients de stades III et IV, tend à être étendu aux patients de stade II et porteurs d'une masse tumorale d'au moins 10 cm de diamètre.

Au cours des dix dernières années, nous avons observé de nombreuses avancées concernant les classifications histologiques et pronostiques des LNH. De nouvelles armes thérapeutiques sont disponibles tandis que d'autres perdent de leur importance.

L'INDEX PRONOSTIQUE INTERNATIONAL (I.P.I.)

Dès 1993, cinq facteurs (l'âge, le nombre de sites extra-ganglionnaires, le taux de LDH, le statut de performance et le stade), de par leur impact sur la survie, sont incorporés au sein de l'index pronostique international (4). Les trois derniers de ces facteurs, constituent l'I.P.I. ajusté à l'âge (aaIPI) et servent à grouper les patients en cohortes de même pronostic soignés selon le même schéma thérapeutique. De façon générale, plus le pronostic est sombre au départ, plus le traitement est agressif.

CLASSIFICATIONS HISTOLOGIQUES DES LNH

Les classifications REAL (Revised European American Lymphomas classification, 1994) (1) puis de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé, 1998) (2) remplacent l'ancienne formulation de travail à usage clinique (Working Formulation). Elles ajoutent aux données morphologiques, les caractéristiques immuno-

LES ARMES THÉRAPEUTIQUES

En 1993, le schéma «CHOP» (Cyclophosphamide, Adriamycine, Vincristine, Prednisolone), administré toutes les 3 semaines, est reconnu équivalent aux chimiothérapies associant, dans le but de diminuer les résistances croisées, un plus grand nombre de molécules cytostatiques (5). Les chimiothérapies plus intenses comme l'ACVBP, au sein desquelles la posologie des drogues est majorée et où l'intervalle entre deux cures est raccourci, permettent une amélioration des résultats en augmentant la dose-intensité (6).

(1) Hématologue, Service d'Hématologie, CHR Citadelle, Liège.

(2) Chercheur qualifié FNRS, (3) Professeur de clinique, Directeur de recherche du FNRS, (4) Chef de clinique, (5) Mandataire Télévie, (6) Professeur Ordinaire, Service d'Hématologie, CHU Sart Tilman, ULg, Liège.

Cette augmentation de dose-intensité est facilitée par l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF). En 1998, le rituximab (Mabthera®), anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 présent à la surface des cellules lymphomateuses B, est introduit dans le traitement des lymphomes agressifs. Il révolutionne la stratégie thérapeutique en offrant un gain de survie à 5 ans de 15% (7). Depuis, l'intérêt d'une augmentation de la dose-intensité est rediscutée. Au CHU de Liège, les patients, soignés dans le cadre d'études cliniques multicentriques, bénéficient de traitements adaptés à leur score selon l'aaIPI. Pour les maladies localisées, nous avons montré que la radiothérapie n'a plus de place en première ligne (8). Les maladies avancées sont soignées en associant le rituximab à l'ACVBP ou au CHOP en fonction de l'âge, respectivement inférieur ou supérieur à 60 ans. L'autogreffe en première ligne est réservée à certains patients jeunes porteurs d'un IPI élevé (9). Elle est plus fréquemment réalisée en cas de rechute. Une minigreffe allogénique (vide infra) peut également être réalisée chez certains patients rechutant après autogreffe (10).

Même avec un faible IPI, les rares patients porteurs d'un lymphome T évoluent défavorablement et les armes thérapeutiques pour ces lymphomes restent limitées.

L'ÉVALUATION DE LA RÉPONSE AU TRAITEMENT

La réponse au traitement est évaluée 28 jours après la réalisation de la dernière cure de chimiothérapie. Elle fait actuellement intervenir les résultats du PET Scan (11). Celui-ci est particulièrement utile pour distinguer les masses résiduelles cicatricielles des masses résiduelles tumorales, comme nous l'avons observé depuis 1999 (12,13). Pratiqué en cours de traitement, il évalue la réponse thérapeutique précoce et pourrait permettre une modification du plan de traitement en cas d'évolution défavorable ou de cytoréduction insuffisante.

CONCLUSIONS

La chimiothérapie de type CHOP associée au rituximab est devenue le standard pour traiter les lymphomes agressifs de type B. Cette association permet d'augmenter le taux de rémission complète, de diminuer le taux de rechute et d'augmenter la survie. Ces résultats favorables s'observent à la fois chez les patients jeunes et les patients âgés, chez les patients à faible ou à haut risque. La radiothérapie, par contre, est abandonnée dans le traitement de première ligne. Cependant, plusieurs questions subsistent

(nombre de cycles de chimiothérapie, intérêt d'augmenter la dose-intensité, place de l'autogreffe). A l'ère du rituximab, seule l'inclusion d'un nombre suffisant de malades dans les essais de grands groupes coopérateurs permettra de répondre à ces questions.

GREFFES ALLOGÉNIQUES DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES COMME TRAITEMENT DES AFFECTIONS HÉMATOLOGIQUES MALIGNES : LES MINIGREFFES

ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétique (allo-HCT) est le traitement de choix de nombreuses affections hématologiques malignes (comme les leucémies et les lymphomes) ou nonmalignes (comme les hémoglobinopathies ou les immunodéficiences primaires). Les greffes conventionnelles sont associées à une incidence élevée de morbidité et de mortalité liée à la procédure, limitant leurs indications à des patients jeunes et en bon état général. Malheureusement, l'âge médian des patients lors du diagnostic d'une néoplasie hématologique susceptible de bénéficier d'une allo-HCT varie de 60 à 70 ans.

Il est bien établi que l'activité anti-tumorale des allogreffes provient non seulement de l'éradication des cellules tumorales par les fortes doses de chimio-radiothérapie données lors du régime de conditionnement à l'allogreffe, mais également de la destruction des cellules tumorales par les cellules immunitaires du donneur contenues dans la greffe (graft-versus-tumor (GVT) effects) (14).

MINIGREFFES

Ces observations ont conduit plusieurs groupes d'investigateurs à développer de nouveaux protocoles d'allogreffe après un régime de conditionnement nonmyéloablateur (c'est-à-dire ne détruisant pas la moelle du receveur, encore appelées «minigreffes»). Ces dernières sont basées sur une approche en deux étapes : 1) administration d'un traitement très immunosuppresseur permettant le contrôle de la réaction de l'hôte contre la greffe (permettant ainsi la prise de la greffe) et de la réaction de la greffe contre l'hôte (GVH, une complication redoutable des allogreffes consistant au rejet des organes sains du receveur par les lymphocytes du donneur présents dans le greffon); 2) la destruction des cellules malignes par l'effet GVT (15,16). L'équipe de Seattle a mis au point, dans un modèle pré-clinique canin, un régime de

conditionnement combinant une faible dose d'irradiation corporelle totale (Total Body Irradiation ou TBI, 2 Gy), et une immunosuppression postgreffe associant la cyclosporine (CSP) au mycophenolate mofetil (MMF) permettant une prise optimale des cellules hématopoïétiques du donneur avec une toxicité minime (15).

Le régime de conditionnement utilisé chez l'homme a été la translation directe du régime de conditionnement développé dans le modèle canin. Le régime comprend une TBI de 2 Gy donnée au jour 0, et une immunosuppression postgreffe associant le MMF et la CSP (17). Les greffons sont des cellules souches hématopoïétiques du sang périphérique (PBSC) provenant de donneurs familiaux HLA-identiques. La greffe peut être réalisée entièrement en ambulatoire chez la majorité des patients, et les toxicités liées au régime de conditionnement sont minimales. La plupart des patients ont un chimérisme T mixte (c'est-à-dire qu'il y avait coexistence dans le sang des patients de lymphocytes T provenant du donneur et d'autres provenant du receveur) qui persiste de 6 mois à un an postgreffe, avant de devenir 100% donneur (18). Cependant, 9 des 44 premiers patients ont rejeté la greffe (20%), et ont eu une reconstitution hématologique autologue. Afin de réduire le risque de rejet, la fludarabine (3 x 30 mg/m² aux jours -4, -3 et -2), un analogue des purines utilisé comme agent de chimiothérapie et bien connu pour ses propriétés immunosuppressives, a été ajoutée, ce qui a diminué le risque de rejet du greffon à plus ou moins 3% (18).

Ce même régime de conditionnement associant la fludarabine à 2 Gy de TBI a été également utilisé pour les patients ayant un donneur HLA-identique non familial (19). Initialement, le taux de rejet du greffon était de 15% chez les patients ayant reçu des greffes de PBSC non familiales, mais il a été possible de diminuer ce risque en augmentant de 50% la dose de MMF administrée.

Les premiers résultats des minigreffes ont démontré que cette technique d'allogreffe peut être réalisée chez des patients relativement âgés (jusque 75 ans), chez ceux ayant des comorbidités contre-indiquant une allogreffe classique, et chez ceux ayant préalablement rechuté après une autogreffe de PBSC (10). De plus, l'activité anti-cancéreuse de ces minigreffes s'est révélée spectaculaire, particulièrement chez les patients souffrant de leucémie myéloïde aiguë, de lymphomes indolents ou de leucémie lymphoïde chronique (19).

Les principales complications des minigreffes sont les infections et la GVHD. De nombreuses études sont en cours actuellement visant, d'une part, à mieux comprendre les facteurs régulant la reconstitution du système immunitaire après minigreffe afin d'essayer de l'accélérer et de réduire ainsi le risque d'infection et, d'autre part, de diminuer les risques de la GVHD. Une des approches visant à diminuer les risques de GVHD en cours de développement au laboratoire de thérapie cellulaire de l'Université de Liège consiste à co-transplanter des cellules souches mésenchymateuses avec les cellules souches hématopoïétiques. En effet, les cellules souches mésenchymateuses ont des propriétés immunosuppressives et anti-inflammatoires qui pourraient permettre de prévenir et/ou de soigner la GVHD, et d'augmenter la vitesse de la prise de la greffe.

CONCLUSIONS

Le développement des minigreffes a révolutionné le domaine de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, en permettant à des patients relativement âgés et à ceux ayant des comorbidités de bénéficier de l'effet thérapeutique de la greffe contre la tumeur. Dans le futur, les minigreffes pourraient également être utilisées afin de promouvoir la tolérance à un organe solide allogénique, ou encore comme traitement de certaines maladies auto-immunes.

TRAITEMENT DU MYÉLOME MULTIPLE

LE MYÉLOME MULTIPLE

Le myélome multiple est une tumeur maligne des plasmocytes qui contribue à 2% des décès par cancer et reste incurable à l'heure actuelle. Le traitement peut être postposé chez approximativement 20% des patients asymptomatiques, mais tous nécessiteront finalement une chimiothérapie. Pendant de nombreuses années, l'association de melphalan et de prednisone a été le traitement standard pour les patients myéломateux symptomatiques, avec des taux de réponse d'approximativement 50%, et une survie médiane d'approximativement 3 ans. La réalisation d'une polychimiothérapie associant la vincristine, la dexaméthasone et l'adriamycine (chimiothérapie de type VAD) procure des résultats similaires lorsque non suivie d'une intensification par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (20).

L'AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES AMÉLIORE LA SURVIE

La réalisation d'une chimiothérapie myéloablatrice par de hautes doses (200 mg/m²) de melphalan, suivie par la réinfusion de cellules souches autologues améliore la survie sans progression (12% *versus* 28% à 5 ans) et la survie globale (12% *versus* 52% à 5 ans), par comparaison à la réalisation d'une chimiothérapie conventionnelle (21, 22). L'obtention d'une réponse complète (ou d'une très bonne réponse partielle) après chimiothérapie et autogreffe est le facteur pronostique le plus important pour la survie des patients myélomateux.

Des études ultérieures ont évalué l'impact de la réalisation de deux autogreffes successives, chacune précédée d'une chimiothérapie myéloablatrice, par rapport à une greffe unique. La réalisation d'une double autogreffe majore encore la survie globale des patients myélomateux (42% *versus* 21% de survie à 7 ans respectivement), principalement en augmentant la durée de la réponse (23). Actuellement, une deuxième autogreffe est proposée aux patients qui n'ont pas obtenu une très bonne réponse partielle 3 mois après la première greffe.

Malgré de hauts taux de réponses et une mortalité liée à la greffe relativement faible (<5%), moins de 30% des patients restent en rémission 3 à 7 ans plus tard, en raison de l'incapacité d'éliminer toutes les cellules tumorales chez les patients et, peut-être en raison de la contamination fréquente des greffons par des cellules «souches» myélomateuses.

RÔLE DE L'ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

La réalisation d'une greffe de cellules souches allogéniques après chimiothérapie myéloablatrice est associée à un plus haut pourcentage de rémission complète et un plus faible risque de rechute par rapport à une autogreffe (24). Malheureusement, la greffe allogénique myéloablatrice est grevée d'un haut pourcentage de mortalité liée au traitement (20 à 50% dans les 6 premiers mois), et est donc réservée à des patients jeunes, ayant un donneur familial HLA-identique, et en bon état général.

La réalisation d'une allogreffe après conditionnement nonmyéloablateur permet d'exploiter l'effet de la greffe contre le myélome, et de rendre acceptable la toxicité liée au traitement (25). Une étude récente a suggéré que la réalisation d'une première autogreffe suivie d'une allogreffe après conditionnement non myéloablateur améliore tant la survie sans progression que la

survie globale, par rapport à la réalisation d'une double autogreffe, lorsqu'un donneur familial HLA identique peut être identifié (26).

RÔLE DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS

La thalidomide

En monothérapie, la thalidomide (Thalidomid®, Celgene Corporation, NJ, USA) montre une activité en cas de myélome multiple réfractaire, avec des taux de réponses supérieurs à 30% (27). Il a été démontré qu'elle avait une action synergique avec la dexaméthasone, et leur association induit des taux de rémission partielle d'approximativement 50% chez des patients atteints de myélome multiple réfractaire.

En première ligne, l'association thalidomide-dexaméthasone induit des taux de réponses d'approximativement 64 à 76%, ce qui est comparable, voire supérieur, aux taux obtenus par l'association VAD. Des études récentes concluent que cette association est aussi efficace que la cytoréduction par VAD avant autogreffe, et n'altère pas la capacité de collecte de cellules souches hématopoïétiques (28).

Les principaux effets secondaires de la thalidomide en monothérapie sont les nausées, la fatigue, la constipation, le rash cutané et le développement d'une polyneuropathie. L'association thalidomide-dexaméthasone majore fortement le risque thromboembolique et nécessite l'usage concomitant d'une prophylaxie par héparine de bas poids moléculaire.

Le lenalidomide

Le lenalidomide (Revlimid®, Celgene corporation) est un analogue de la thalidomide qui a démontré une activité dans le myélome multiple en rechute ou réfractaire, seul ou en combinaison avec la dexaméthasone, avec moins de toxicité non hématologique que la thalidomide (29). Des réponses ont été obtenues même chez des patients réfractaires à la thalidomide. Une étude multicentrique de phase 2 démontre une réponse chez 38% des patients atteints de myélome multiple réfractaire. De plus, à peu près un tiers des non-répondeurs à la monothérapie développent une réponse lorsque la dexaméthasone est ajoutée au traitement. En première ligne, l'association lenalidomide-dexaméthasone procure des résultats similaires à l'association thalidomide-dexaméthasone dans des études de phase 2.

L'effet secondaire majeur du lenalidomide est la myélosuppression. La neuropathie et la constipation sont peu fréquentes. Une prophylaxie antithrombotique est recommandée lors de

l'usage de lenalidomide en association avec la dexaméthasone. En Belgique, le lenalidomide n'est actuellement pas remboursé dans le traitement du myélome, mais est utilisé dans le cadre d'études cliniques.

Le bortézomib

Le bortézomib (Velcade®, Janssen-Pharmaceutica, NV, USA) agit sur une cible cellulaire unique : le protéasome (30). Le bortézomib est un inhibiteur sélectif et réversible du protéasome qui inhibe la dégradation de protéines critiques dans la régulation du cycle cellulaire et de l'apoptose (p53, p21 et p 27) dans les cellules normales et malignes.

Lors de l'étude SUMMIT, des réponses durables ont été rapportées chez des patients lourdement prétraités (6 lignes de traitement préalable en moyenne). Le taux de réponses (rémission complète + rémission partielle) dans ce groupe de patients est de 27%, la durée de réponse 7 mois et la survie globale 17 mois.

En première ligne, l'association velcade-dexaméthasone est également prometteuse avec des taux de réponses de 66%, incluant 21% de rémission complète et 10% de très bonne rémission partielle (31).

Les effets secondaires principaux sont la polyneuropathie, la toxicité hématologique (principalement thrombopénie), les symptômes gastro-intestinaux et la fatigue.

CONCLUSIONS

Le myélome multiple est une pathologie tumorale qui connaît actuellement un grand bouleversement dans sa prise en charge thérapeutique. De nombreuses études cliniques sont entreprises afin d'évaluer l'efficacité de nouvelles molécules, en monothérapie et en combinaison, afin de déterminer les meilleures associations synergiques et d'améliorer le pronostic vital des patients atteints de cette pathologie.

TRAITEMENT DE LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE : TRAITEMENT MOLÉCULAIRE DU CANCER

LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE

Avec une incidence de 1 à 2 cas par 100.000 habitants et par an, la leucémie myéloïde chronique (LMC) représente 15-20% des leucémies. La LMC évolue classiquement en 3 phases : une phase chronique, une phase accélérée (inconstante) et une phase blastique, généralement fatale, survenant le plus souvent après 3 à 5 ans

(lorsque la LMC n'est pas traitée). Dans plus de 95% des cas de LMC, on trouve une translocation entre le chromosome 9 et le chromosome 22 t(9;22), conduisant à la formation du chromosome de Philadelphie (ϕ). Les autres patients ont d'autres translocations ou réarrangements géniques plus complexes aboutissant au même résultat final : la fusion du gène BCR présent sur le chromosome 22 avec le gène ABL présent sur le chromosome 9. Il est généralement admis que le phénotype de la LMC est lié à l'activation de la tyrosine kinase ABL par l'oncogène bcr. Jusqu'au début des années 2000, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (pour les patients jeunes ayant un donneur HLA-identique) et l'association interféron + cytarabine (pour les autres patients) étaient les traitements de choix de la LMC. Bien que l'allogreffe de moelle puisse guérir une majorité de patients atteints de LMC, elle est associée à des risques importants de mortalité et morbidité liés à la procédure, limitant son usage à des patients relativement jeunes (<55 ans), en bon état général. Chez ces patients, la survie globale à 3 ans est de l'ordre de 85% lorsque la greffe est réalisée avec des cellules souches d'un donneur familial HLA-identique (32). L'association interféron + cytarabine ne permet d'obtenir une réponse cytogénétique complète (c'est-à-dire une disparition du chromosome ϕ) que chez 15% des patients en première phase chronique, alors que la survie globale chez les patients traités avec cette association de médicaments est de 70% à 5 ans (33).

L'IMATINIB, UN INHIBITEUR DE LA TRANSDUCTION DU SIGNAL

L'imatinib mesylate (Glivec®) a été sélectionné à partir d'une série de molécules construites pour inhiber le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF-R) (mais ayant également une activité puissante contre la tyrosine kinase ABL), en raison de sa grande capacité d'inhiber la croissance, *in vitro*, des lignées cellulaires de LMC, ainsi qu'en raison d'une pharmacocinétique optimale (34). Des études de phase I-II ont permis de déterminer que la dose de choix était de 400 mg/jour pour les patients en phase chronique, et de 600-800 mg/jour pour les patients ayant une maladie plus avancée. Les effets secondaires liés au médicament sont généralement minimes.

Les résultats spectaculaires (en termes de réponse cytogénétique complète) observés dans les études de phase I-II ont conduit à la réalisation d'une large étude de phase III, comparant

l'efficacité de l'imatinib à l'association interféron plus cytarabine (étude IRIS) pour les patients nouvellement diagnostiqués avec une LMC en phase chronique (35). Cette étude a démontré que l'imatinib induit significativement plus de rémission cytogénétique complète et améliore la survie sans progression par rapport à l'association interféron plus cytarabine. Avec un suivi moyen des patients de 60 mois, la survie est de 89% chez les patients traités par imatinib, avec un taux de progression de seulement 7%. Cependant, il existe 3 limitations à ces résultats spectaculaires :

1) l'imatinib ne semble pas détruire la cellule souche leucémique et donc, il est généralement admis que la majorité des patients devra continuer l'imatinib indéfiniment;

2) il survient des résistances à l'imatinib, le plus souvent dues à des mutations de la protéine recombinante BCR-ABL;

3) après un suivi moyen de 60 mois, 31% des patients traités par l'imatinib avaient arrêté leur traitement en raison d'une efficacité thérapeutique insuffisante, d'un effet secondaire, ou du remplacement de l'imatinib par un autre mode de traitement (35).

NOUVEAUX INHIBITEURS DE LA TYROSINE KINASE ABL

Ces observations ont conduit au développement de 2 inhibiteurs des tyrosine kinases dits de «deuxième génération», 30 à 300 fois plus puissants que l'imatinib pour inhiber la tyrosine kinase ABL. Le premier, appelé nilotinib (Novartis, Bâle, Suisse) (36) est un pur inhibiteur de la tyrosine kinase ABL, alors que le deuxième, appelé dasatinib (Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, USA) (37) est un inhibiteur non seulement de la tyrosine kinase ABL, mais également des SRC kinases. Ces 2 nouveaux médicaments se sont montrés remarquablement efficaces en termes de réinduction de réponse cytogénétique majeure chez la majorité des patients réfractaires ou intolérants à l'imatinib, y compris chez la plupart des patients résistants à l'imatinib en raison d'une mutation de BCR-ABL.

CONCLUSIONS

L'imatinib, le nilotinib et le dasatinib sont parmi les premiers médicaments de la famille des inhibiteurs de la transduction du signal. Ils inaugurent une révolution thérapeutique dans la mesure où ils ont été conçus rationnellement pour traiter, au niveau moléculaire, une anomalie spécifique d'un cancer. Ces médicaments se sont avérés remarquablement efficaces, tout en étant généralement très bien tolérés. D'autres

inhibiteurs des tyrosine kinases se sont également révélés prometteurs dans le cadre de certaines néoplasies solides.

BIBLIOGRAPHIE

1. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al.— A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*, 1994, **84**, 1361-1392.
2. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al.— World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues : report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol*, 1999, **17**, 3835-3849.
3. Schnitzer B.— Classification of lymphomas. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci*, 1978, **9**, 123-178.
4. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma.— The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*, 1993, **329**, 987-994.
5. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al.— Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 1993, **328**, 1002-1006.
6. Tilly H, Lepage E, Coiffier B, et al.— Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2003, **102**, 4284-4289.
7. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al.— Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 4117-4126.
8. Bonnet C, Fillet G, Mounier N, et al.— CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients : a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 787-792.
9. Mounier N, Gisselbrecht C, Briere J, et al.— Prognostic factors in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated by front-line autotransplantation after complete remission: a cohort study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*, 2004, **22**, 2826-2834.
10. Baron F, Storb R, Storer BE, et al.— Factors associated with outcomes in allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning after failed myeloablative hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 4150-4157.
11. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al.— Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 571-578.
12. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al.— Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood*, 1999, **94**, 429-433.
13. Jerusalem G, Depas G, De Leval L.— Rôle de la tomographie à émission de positons dans le bilan initial, l'évaluation thérapeutique et le suivi des patients atteints de lymphome. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 42-46.

14. Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, et al.— Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N Engl J Med*, 1979, **300**, 1068-1073.
15. Baron F, Storb R.— Allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning as treatment for hematologic malignancies and inherited blood disorders (Review). *Molecular Therapy*, 2006, **13**, 26-41.
16. Baron F, Maris MB, Sandmaier BM, et al.— Graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 1993-2003.
17. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, et al.— Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies : replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood*, 2001, **97**, 3390-3400.
18. Baron F, Baker JE, Storb R, et al.— Kinetics of engraftment in patients with hematologic malignancies given allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Blood*, 2004, **104**, 2254-2262.
19. Maris MB, Niederwieser D, Sandmaier BM, et al.— HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for patients with hematologic malignancies. *Blood*, 2003, **102**, 2021-2030.
20. Myeloma Trialists' Collaborative Group.— Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol*, 1998, **16**, 3832-3842.
21. Attal M, Harousseau J-L, Stoppa A-M, et al.— A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*, 1996, **335**, 91-97.
22. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al.— High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 1875-1883.
23. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al.— Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2003, **349**, 2495-2502.
24. Bensinger WI.— Recent developments in hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma (Review). *Int J Hematol*, 2003, **77**, 232-238.
25. Maloney DG, Molina AJ, Sahebi F, et al.— Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood*, 2003, **102**, 3447-3454.
26. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al.— A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med*, 2007, **356**, 1110-1120.
27. Cibeira MT, Rosinol L, Ramiro L, et al.— Long-term results of thalidomide in refractory and relapsed multiple myeloma with emphasis on response duration. *Eur J Haematol*, 2006, **77**, 486-492.
28. Jimenez-Zepeda VH, Dominguez-Martinez VJ.— Vincristine, doxorubicin, and dexamethasone or thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed patients with multiple myeloma? *Eur J Haematol*, 2006, **77**, 239-244.
29. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al.— Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood*, 2005, **106**, 4050-4053.
30. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al.— Clinical factors predictive of outcome with bortezomib in patients with relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood*, 2005, **106**, 2977-2981.
31. Harousseau JL, Attal M, Leleu X, et al.— Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. *Haematologica*, 2006, **91**, 1498-1505.
32. Oehler VG, Radich JP, Storer B, et al.— Randomized trial of allogeneic related bone marrow transplantation versus peripheral blood stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, **11**, 85-92.
33. Guilhot F, Chastang C, Michallet M, et al.— Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*, 1997, **337**, 223-229.
34. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al.— Effects of a selective inhibitor of the ABL tyrosine kinase on the growth of Bcr-ABL positive cells. *Nat Med*, 1996, **2**, 561-566.
35. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al.— Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 2408-2417.
36. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al.— Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 2542-2551.
37. Guilhot F, Apperley J, Kim DW, et al.— Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood*, 2007, sous presse.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr. G. Fillet, Service d'Hématologie, CHU Sart Tilman,
Liège, Belgique.