

Comment je traite : la leucémie myéloïde chronique (LMC)

Résumé

Cet article de revue décrit l'identification de la tyrosine kinase BCR/ABL comme cible thérapeutique dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) et les étapes dans le développement d'un agent capable d'inactiver cette kinase (le STI571, Glivec^R). Dans un second temps, les auteurs discutent les premiers résultats du STI571 dans le traitement de la LMC, les mécanismes de résistance rencontrés, et proposent un arbre décisionnel pour le traitement des patients (allogreffe de moelle versus STI571).

I Identification de la tyrosine kinase BCR-ABL comme cible thérapeutique dans la leucémie myéloïde chronique (LMC)

Physiopathologie de la LMC

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 (1). La LMC évolue classiquement en 3 phases : une phase chronique, une phase accélérée (inconstante) et une phase blastique (1). Les critères pour le passage en phase accélérée sont la présence de 15 à 30% de blastes dans le sang périphérique ou la moelle osseuse, la présence de plus de 30% de blastes plus promyélocytes dans le sang périphérique, la présence d'au moins 20% de basophiles dans le sang périphérique et une thrombopénie (taux de plaquette < 100 000/ μ L) non liée au traitement de l'affection (2). D'autres critères sont également largement utilisés : une splénomégalie ne répondant pas au traitement, une myélofibrose ou l'apparition d'autres anomalies cytogénétiques. La phase blastique se définit, elle, par la présence de plus de 30% de blastes (myéloblastes le plus souvent mais parfois lymphoblastes) dans le sang périphérique ou dans la moelle osseuse (3).

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) (1;4). 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 (1;5). On trouve le chromosome ϕ dans les cellules des lignées rouges, plaquettaires, myéloïdes et lymphoïdes, ce qui démontre que la LMC est une affection de la cellule souche. La conséquence de la translocation t(9;22) est la formation de la protéine de fusion BCR-ABL qui est une tyrosine kinase cytoplasmique

active (1). Selon le site de cassure sur le gène BCR, la taille de la protéine de fusion peut varier de 190 kd à 230 kd (1). Pratiquement tous les patients atteints de LMC « classique » en phase chronique expriment une protéine BCR-ABL de 210 kd (1) (P210) alors que les patients atteints de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) ϕ + expriment le plus souvent une protéine de fusion de 190 kd (P190). P190 exerce une activité tyrosine kinase plus importante que p210 suggérant que l'amplitude de l'activité de la tyrosine kinase conditionne l'expression de la maladie. Récemment, une protéine de fusion de 230 kd a été identifiée chez des patients porteurs d'une forme de CML à évolution particulièrement lente.

Il est actuellement bien démontré que BCR-ABL est directement responsable de la transformation leucémique des cellules souches hématopoïétiques. Ainsi, le transfert du gène BCR-ABL dans des cellules souches hématopoïétiques de souris induit des leucémies aiguës ou chroniques selon le type de souris (1;6). Le transfert de ce même gène dans une lignée de cellules souches humaines les rend capables de proliférer sans facteur de croissance, les protège de l'apoptose induite par le VP-16 et les rend capables de provoquer des tumeurs sous-cutanées chez la souris nude (7). Cependant, durant l'évolution de la LMC vers une forme blastique, d'autres altérations géniques surviennent fréquemment, comme la duplication du chromosome ϕ , une trisomie 8 ou des mutations des gènes suppresseurs de tumeur p16 et p53 (6).

La kinase BCR-ABL est capable de phosphoryler un nombre important de substrats et ainsi d'activer de multiples cascades affectant la croissance, la différenciation et la susceptibilité à l'apoptose des cellules. Les principales voies ainsi activées sont les voies RAS, STAT, Junk, MYC, NF- κ B et Phosphatidylinositol-3 kinase (1).

II L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement curatif de la LMC

Allogreffe conventionnelle

Il est actuellement bien démontré que l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (« greffe de moelle ») peut guérir certains patients atteints de LMC et que la guérison dépend principalement de l'effet de la greffe contre la leucémie (effet GVL (graft versus leukemia)) (Figure 2). Cet effet GVL semble être médié par les lymphocytes du donneur présents dans le greffon qui vont détruire les cellules leucémiques ayant résisté à la chimiothérapie. De plus, en cas de rechute postgreffe, la transfusion de lymphocytes du donneur (DLI (donor lymphocyte infusion)) permet d'obtenir des rémissions complètes durables (> 5 ans) chez presque 70% des patients (8). Malheureusement, ces allogreffes entraînent un risque élevé de mortalité lié à la procédure (TRM (transplant related mortality)) survenant principalement la première année suivant la greffe. Un score de risque individuel a été récemment établi et aide à orienter les patients (9). Il correspond à la somme des facteurs de risques suivants :

- type de greffe (0 pour les greffes familiales, 1 pour les greffes non familiales)
- statut pré-greffe (0 pour 1^{ère} phase chronique, 1 pour phase accélérée, 2 pour phase blastique)
- âge du receveur (0 pour < 20 ans, 1 pour 20-40 ans, 2 pour > 40 ans)
- combinaison de sexe (0 pour toutes sauf 1 pour les hommes avec un donneur féminin)
- délai entre le diagnostic et la greffe (0 pour < 1 an, 1 pour > 1 an).

Le tableau 1 donne la probabilité de survie sans récurrence à 5 ans et la mortalité liée à la greffe (TRM) en fonction du score (9).

Score	Survie sans récurrence (%)	TRM
0	62	21
1	61	21
2	44	35
3	34	47
4	28	53
5	37	45
6	15	81
7	-	-

Quelques remarques méritent cependant d'être formulées : (1) Les patients qui ont un mauvais score évoluent souvent défavorablement quelle que soit l'optique thérapeutique choisie. (2) Ces données ont été collectées entre 1989 et 1997 et il est probable que la TRM soit fortement réduite pour tous les risques en raison des nombreuses améliorations survenues depuis dans le domaine des transplantations médullaires. (3) Ces données ne prennent pas en compte l'efficacité des reperfusions de

lymphocytes du donneur (DLIs) à éradiquer d'éventuelles récurrences.

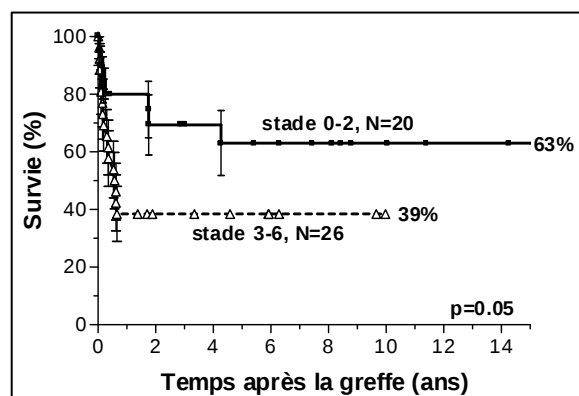


Figure 1. Survie des patients traités par allogreffe de moelle au CHU de Liège en fonction de leur score de Gratwohl (9).

Minigreffes de moelle

En raison du rôle important de l'âge des patients sur le risque de TRM, on limite généralement l'âge maximum pour avoir une allogreffe à 55 ans en cas de donneur familial et à 40 ans en cas de donneur non apparenté. Cependant, l'âge moyen de diagnostic de la LMC est de plus de 60 ans, ce qui démontre que la majorité des patients atteints de LMC n'ont pas accès au seul traitement capable de les guérir (Figure 2). Ces observations ont conduit plusieurs groupes à développer de nouveaux protocoles moins toxiques (greffes non myéloablatives ou minigreffes) basés sur une approche en deux étapes : 1) administration d'un traitement très immunosuppresseur (mais non myéloablateur, c.a.d. ne détruisant pas complètement la moelle osseuse du receveur) permettant la prise de la greffe et 2) la destruction des cellules malignes par l'effet GVL (10-12).

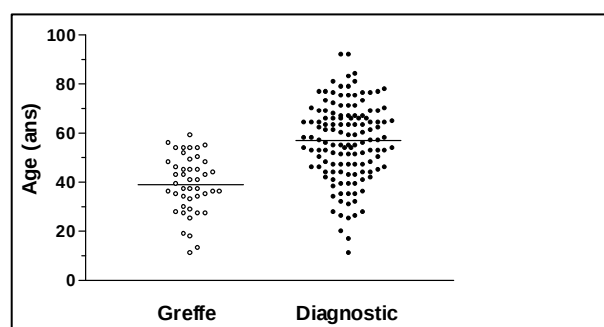


Figure 2. Age des patients atteints de LMC au diagnostic ou au moment d'une allogreffe de moelle (à Liège).

Les premiers résultats démontrent que les minigreffes sont réalisables avec un taux de mortalité lié à la greffe acceptable (de l'ordre de 10%) même chez des patients non candidats à une allogreffe classique en raison d'un âge trop avancé ou de l'atteinte d'un autre organe vital (10;13;14). De plus, elles semblent exercer un effet antitumoral important et permettre un taux de guérison de

l'ordre de 70%. Ces résultats préliminaires doivent cependant être confirmés dans des études de phase III.

III : Interféron alpha (INF- α) et cytarabine

Comme la majorité des patients atteints de CML ne sont pas candidats à une allogreffe (en raison d'un âge trop avancé et/ou de l'absence d'un donneur compatible), d'autres modalités thérapeutiques ont été largement étudiées. Parmi celles-ci, l'INF- α est actuellement le plus utilisé en raison de sa capacité à induire des rémissions cytogénétiques chez certains patients (1). Le mécanisme d'action précis de l'INF- α dans la CML est inconnu. Il est probable qu'il exerce un effet antiprolifératif direct sur les progéniteurs leucémiques et qu'il inhibe leur prolifération en restaurant leur capacité de cytoadhésion (5). Plusieurs études cliniques ont démontré que l'INF- α (5×10^6 U/m²/jour) induisait un taux supérieur de réponse cytogénétique et une survie globale meilleure par rapport à un traitement par hydroxyurée (Hydrea^R) (1). Cependant, la survie à 5 ans des patients traités par INF- α reste assez décevante (de 32 à 54%) et le nombre de rémission cytogénétique complète survient seulement chez 5 à 10% des patients (1).

Les meilleurs résultats (en dehors de l'allogreffe) ont été obtenus en associant la cytarabine (Cytosar^R) à l'INF- α (15% de réponse cytogénétique complète et survie globale de 70% à 5 ans) (15).

IV Efficacité du STI571 dans le traitement de la LMC

Le STI571 (GlivecTM, imatinib mesylate), un inhibiteur spécifique de la tyrosine kinase Abl

Le STI571 (GlivecTM, imatinib mesylate) 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 (16). Des études précliniques, principalement conduites par B. Druker, ont par la suite confirmé que le STI571 inhibait bien spécifiquement la plupart des lignées exprimant BCR-ABL (17), sélectionnait la croissance de progéniteurs hématopoïétiques normaux dans des cultures de progéniteurs de patients atteints de LMC (18) et inhibait la croissance des cellules BCR-ABL⁺ dans des modèles murins (19). Ces résultats pré-cliniques ont été à la base du développement de deux études cliniques de phase I ayant pour but de déterminer la dose optimale de STI571 pour le traitement des patients atteints de LMC.

Etudes cliniques de phase 1

Deux études de phase 1 ont débuté en 1998. La première a inclus des patients atteints de LMC en phase chronique réfractaire à l'interféron- α (20). Les réponses ont été impressionnantes à partir de la dose de 300 mg/jour (53/54 patients ont atteint une réponse hématologique

complète (normalisation des valeurs sanguines avec moins de 5% de blastes dans la moelle osseuse pendant un minimum de 4 semaines) et 13% des patients ont atteint une réponse cytogénétique complète (absence de métaphases contenant le chromosome ϕ). La deuxième a inclus des patients souffrant de LMC en phase blastique ou de LLA ϕ^+ (21). Les patients ont reçu une dose journalière variant de 300 à 1000 mg/jour. Une réponse hématologique a été observée chez 21/38 (55%) patients souffrant de LMC en phase blastique et 14/20 patients souffrant de LLA ϕ^+ . Malheureusement, tous les patients atteints de LLA ϕ^+ et la plupart des patients atteints de LMC en phase blastique ont rechuté rapidement.

Etudes cliniques de phase 2

LMC en phase chronique

Une étude de phase 2 analysant 532 patients atteints de LMC en phase chronique et réfractaires ou intolérants à l'interféron- α a été récemment rapportée (22). La dose de STI571 était de 400 mg/jour. Une réponse hématologique complète a été observée chez 95% des patients, une réponse cytogénétique majeure (chromosome ϕ présent dans 1 à 34% des métaphases) chez 60% et une réponse cytogénétique complète chez 41%. Cependant, les réponses moléculaires (absence de détection du transcript de fusion BCR/ABL par des techniques PCR sensibles) ont été exceptionnelles. Le taux de survie sans progression était de 92% à un an et de 89% à 18 mois. Les facteurs pronostiques pour l'obtention d'une réponse cytogénétique majeure ont été 1) une réponse antérieure au traitement par l'interféron- α , 2) un début précoce du STI571 après le diagnostic de LMC, et 3) l'absence de blastose dans le sang ou la moelle osseuse.

LMC en phase accélérée

Deux cent trente cinq patients souffrant de LMC en phase accélérée ont été inclus dans une autre étude (2). La dose de départ de STI571 était de 400 mg chez 34% des patients et de 600 mg pour les autres patients. Une réponse hématologique complète a été observée chez 53% des patients et une réponse hématologique partielle chez 29% d'entre eux. Une réponse cytogénétique majeure a été observée chez 16% des patients traités par 400 mg/jour et 28% des patients traités par 600 mg/jour. Les taux de réponse cytogénétique complète étaient de 11% et 19%, respectivement. Enfin, le taux de survie sans progression à un an était de 44% pour les patients traités par 400 mg/jour versus 67% des patients traités par 600 mg/jour ($p=0.002$).

LMC en phase blastique

Deux cent soixante patients souffrant de LMC en phase blastique ont été inclus dans une troisième étude (3). La dose de départ de STI571 était de 400 mg/jour chez 14% des patients et 600 mg/jour chez les autres. Une réponse hématologique complète a été observée chez 15% des patients et une réponse partielle chez 37 % d'entre eux. 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 durée médiane de réponse était de 10 mois.

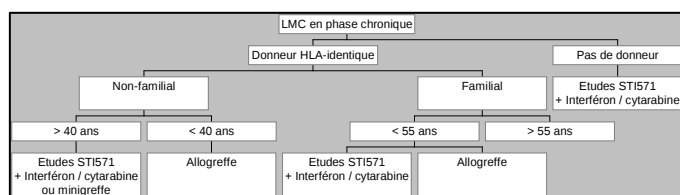
Phase de la maladie	Nombre de patients	Dose de STI571	Réponses hématologiques complètes (%)	Réponses cytogénétiques majeures (%)	Survie sans progression à 1 an (%)
Chronique (22)	532	400 mg/j	95	60	92
Accélérée (2)	62	400 mg/j		16	44
	119	600 mg/j	53	28	67
Blastique (3)	260	600 mg/j	15	16	32

Tableau 2. Résultats des études de phase II analysant le traitement des patients atteints de LMC par le STI571.

Effets secondaires du STI571

Les principaux effets secondaires non hématologiques du STI571 ont été des nausées (65% des patients), des oedèmes périorbitaires (60%), des vomissements (49%), des diarrhées (37%), des crampes musculaires (32%), des arthralgies (12%) et une rétention liquidienne (11%). Les effets secondaires hématologiques (grade 3 ou 4) ont été une anémie (7% des patients en phase chronique et 39% des patients en phase accélérée), une thrombopénie (20% des patients en phase chronique et 43% des patients en phase accélérée) et une neutropénie (35% des patients en phase chronique et 58% des patients en phase accélérée). Cette toxicité hématologique est le plus souvent le témoin de l'effet thérapeutique parce que la majorité de l'hématopoïèse chez ces patients provient du clone $\phi+$. Il est donc conseillé de poursuivre le traitement (en diminuant éventuellement la dose jusqu'à un minimum de 300 mg/jour) malgré les cytopénies.

A



B

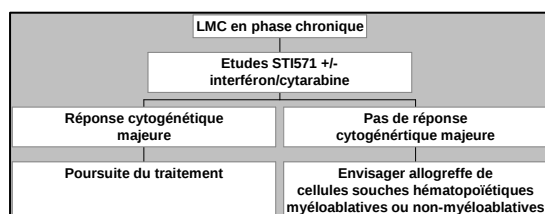


Figure 4. Proposition de deux arbres décisionnels de prise en charge des patients atteints de LMC en phase chronique. A) Arbre décisionnel basé sur la possibilité de réaliser une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec un risque de mortalité lié à la procédure acceptable. B) Arbre décisionnel basé sur la réponse initiale à un traitement par STI571.

Mécanismes de résistance au STI571(23)

La majorité des résistances au STI571 sont acquises, se présentant comme des rechutes après une réponse initiale. De plus, la majorité des patients qui rechutent après une réponse initiale au STI571 ont une **réactivation de la kinase BCR-ABL**. Les cellules de ces patients ont généralement une susceptibilité diminuée au STI571, suggérant que les mécanismes de résistance sont intracellulaires et non liés à une liaison du STI571 à des protéines plasmatiques ou à une augmentation de son métabolisme. Les mécanismes de résistance avec réactivation de la kinase BCR/ABL sont une amplification de BCR-ABL et des mutations de la kinase ABL. Les principaux mécanismes de résistance **sans réactivation de la kinase BCR/ABL** sont dus à la survenue d'autres altérations moléculaires que BCR/ABL.

V Arbres décisionnels dans la prise en charge des patients atteints de LMC

Bien que les réponses au STI571 semblent largement supérieures aux réponses obtenues avec n'importe quel autre médicament, l'incidence des réponses moléculaires semble très faible pour les patients traités en phase chronique et les rechutes sont fréquentes chez les patients traités en phase accélérée ou en phase blastique. Ces observations font craindre que de telles rechutes puissent également survenir à long terme chez les patients atteints de LMC en phase chronique. Il faut donc bien admettre que l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste actuellement le seul traitement curatif chez la majorité des malades atteints de LMC (24). Malheureusement, 70% des malades atteints de LMC n'ont pas accès à ce traitement en raison soit d'un âge trop avancé soit de l'absence d'un donneur compatible. La Figure 3A propose notre arbre décisionnel pour les patients atteints de LMC en phase chronique, en 2002. L'âge limite pour l'allogreffe dépend probablement de l'expérience du centre d'allogreffe et le risque maximal acceptable de mortalité lié à la greffe est probablement $\pm$ 20%. Cependant, d'autres auteurs se basant sur les premiers résultats très encourageants du STI571, recommandent un autre arbre décisionnel basé sur la réponse initiale à un traitement par le STI571 (Figure 3B) (25). Pour les patients atteints de LMC en phase accélérée ou blastique, compte tenu de l'incidence élevée de rechute chez les patients traités par STI571 en monothérapie, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques doit probablement être proposée en première intention, lorsqu'elle est possible. Les autres patients devront être inclus dans des protocoles associant le STI571 à l'interféron- α ou à la cytarabine.

Conclusions

Le STI571 est le premier médicament de la famille des inhibiteurs de la transduction du signal. Il inaugure une révolution thérapeutique dans la mesure où le STI571 a été conçu rationnellement pour traiter au niveau moléculaire une anomalie spécifique d'un cancer. Bien que l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques demeure le seul traitement potentiellement curatif de la LMC, les réponses

au STI571 semblent largement supérieures aux réponses obtenues avec n'importe quel autre médicament, avec un profil de toxicité faible. Cependant, l'incidence des réponses moléculaires est très faible pour les patients traités par STI571 en phase chronique et les rechutes sont fréquentes chez les patients traités en phase accélérée ou en phase blastique. Dès lors, de nouvelles études combinant le STI571 à l'interféron- α , à la cytarabine ou aux greffes de moelle sont en cours afin d'encore améliorer les résultats. Ceci implique que tous les patients recevant du STI571 doivent être actuellement inclus dans des protocoles.

Références

- (1) Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *New Engl J Med* 1999; 340(17):1330-1340.
- (2) Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM, Gambacorti-Passerini C, Guilhot F et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002; 99(6):1928-1937.
- (3) Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller CB, Ottmann OG et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 2002; 99(10):3530-3539.
- (4) Baron F, Turhan AG, Giron-Michel J, Azzarone B, Bentires-Alj M, Bours V et al. Leukemic target susceptibility to natural killer cytotoxicity: relationship with BCR-ABL expression. *Blood* 2002; 99(6):2107-2113.
- (5) Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian H. The biology of chronic myeloid leukemia. *New Engl J Med* 1999; 341(3):164-172.
- (6) Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000; 96(10):3343-3356.
- (7) Issaad C, Ahmed M, Novault S, Bonnet ML, Bennardo T, Varet B et al. Biological effects induced by variable levels of BCR-ABL protein in the pluripotent hematopoietic cell line UT-7. *Leukemia* 2000; 14:662-670.
- (8) Baron F, Beguin Y. Adoptive immunotherapy with donor lymphocyte infusions after allogeneic HPC transplantation. *Transfusion* 2000; 40(4):468-476.
- (9) Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Lancet* 1998; 352:1087-1092.
- (10) Storb RF, Champlin R, Riddell SR, Murata M, Bryant S, Warren EH. Non-myeloablative transplants for malignant disease. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2001;375-391.
- (11) Baron F, Beguin Y. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Hematother Stem Cell Res* 2002; 11(2):243-263.
- (12) Beguin Y, Baron F. Minitransplants: allogeneic stem cell transplantation with reduced toxicity. *Acta Clin Belg* 2002.
- (13) Barrett AJ, Childs R. Non-myeloablative stem cell transplants. *Br J Haematol* 2000; 111(1):6-17.
- (14) Baron F, Baudoux E, Frere P, Tourqui S, Schaaf-Lafontaine N, Greimers R et al. Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation with CD8-Depleted or CD34- Selected Peripheral Blood Stem Cells. *J Hematother Stem Cell Res* 2002; 11(2):301-314.
- (15) Guilhot F, Chastang C, Michallet M, Guerci A, Harousseau JL, Maloisel F et al. Interferon alpha-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *New Engl J Med* 1997; 337:223-229.
- (16) Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest* 2000; 105(1):3-7.
- (17) Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S 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.
- (18) Deininger MW, Goldman JM, Lydon N, Melo JV. The tyrosine kinase inhibitor CGP57148B selectively inhibits the growth of BCR-ABL-positive cells. *Blood* 1997; 90(9):3691-3698.
- (19) Wolff NC, Ilaria RL, Jr. Establishment of a murine model for therapy-treated chronic myelogenous leukemia using the tyrosine kinase inhibitor STI571. *Blood* 2001; 98(9):2808-2816.
- (20) Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM 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(14):1031-1037.
- (21) Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the philadelphia chromosome. *New Engl J Med* 2001; 344(14):1038-1042.
- (22) Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002; 346(9):645-652.
- (23) Druker BJ. STI571 (Gleevec) as a paradigm for cancer therapy. *Trends Mol Med* 2002; 8(4):S14-S18.
- (24) Appelbaum FR. Perspectives on the future of chronic myeloid leukemia treatment. *Semin Hematol* 2001; 38(3 Suppl 8):35-42.
- (25) Goldman JM, Druker BJ. Chronic myeloid leukemia: current treatment options. *Blood* 2001; 98(7):2039-2042.