

À PROPOS DE L'AUTEUR



Dennis Dong Hwan Kim, M.D.

Le Dr Dennis Kim est clinicien-chercheur au *Princess Margaret Cancer Centre* de Toronto. Ses recherches portent sur la découverte de biomarqueurs à l'aide de la génomique dans les leucémies et les greffes de cellules souches allogéniques, de même que dans la leucémie myéloïde chronique et la maladie du greffon contre l'hôte après une greffe de cellules souches allogéniques. Il a participé à de nombreux projets de séquençage de l'exome dans la leucémie myéloïde aiguë (LMA) à caryotype normal, dans la LMA secondaire à des cancers hématologiques antérieurs, et dans la leucémie myéloïde chronique (LMC). L'orientation future de ses recherches en génomique implique l'intégration de plateformes multiomiques pour étudier les génomes des leucémies, disséquant ainsi les structures clonales d'une manière plus poussée. Il a participé à de nombreux essais cliniques et il est actuellement le chercheur principal d'un essai clinique pivot canadien sur l'arrêt des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK).

Affiliations:

Département d'hématologie et d'oncologie médicale, au Princess Margaret Cancer Centre
Département d'hématologie de la Faculté de médecine de l'Université de Toronto

LES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA LMC EN PREMIÈRE INTENTION DE TRAITEMENT : **UNE VUE D'ENSEMBLE**

Introduction

L'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) a révolutionné le traitement de cette maladie. Ces agents ont augmenté l'espérance de vie des patients atteints de LMC à 98 % de celle de la population générale¹. Depuis la première approbation de l'imatinib pour le traitement de la LMC (par la FDA américaine en 2001²), trois autres ITK ont été approuvés pour le traitement de première ligne de la LMC en phase chronique (PC), soient : le dasatinib³, le nilotinib⁴ et le bosutinib⁵. Cet article discutera des étapes initiales pour les patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée, des traitements de 1^{re} intention et de sa prise en charge.

Les objectifs du traitement de la LMC en 1^{re} intention

L'objectif du traitement de la LMC a évolué au cours des deux dernières décennies, parallèlement au développement des médicaments. Lorsque l'imatinib a été autorisé pour le traitement de la LMC, l'objectif principal était la réduction de la transformation à la phase blastique (PB) et la prolongation de la survie². Au fur et à mesure que le traitement a évolué, cet objectif s'est transformé vers l'atteinte d'une réponse cytogénétique complète (RCyC) ou d'une réponse moléculaire majeure (RMM) dans un certain délai³⁻⁵. Avec une réplique réussie de multiples

études sur l'interruption des ITK dans le but de tenter une rémission sans traitement (RST)⁶⁻⁸, l'obtention d'une réponse moléculaire profonde (RMP) est requise pour se qualifier à une tentative de RST et elle est également considérée comme l'objectif ultime de la thérapie pour la LMC⁹. De plus, la qualité de vie (QdV) pendant le traitement de la LMC a été soulignée au cours des 10 dernières années, comme un autre objectif important du traitement, puisque plusieurs ITK peuvent induire des toxicités importantes et critiques.

La détermination des objectifs du traitement de première ligne de la LMC doit être individualisée à chaque patient, car la maladie est hétérogène et requiert un examen minutieux de plusieurs facteurs, y compris les caractéristiques démographiques, médicales et la condition physique ou sociale du patient, ainsi que son mode de vie. Il est essentiel d'avoir une discussion approfondie avec les patients et leurs familles avant de choisir l'inhibiteur de tyrosine kinase de première ligne.

Évaluation du risque de la maladie

Pour l'évaluation initiale du risque de la LMC, trois systèmes de stratification du risque ont été fréquemment utilisés⁹ : 1) le score de risque de Sokal, 2) le score de risque de Hasford, 3) le score EUTOS *Long Term Survival Score* (ELTS)⁹. Alors que les scores de risque de Sokal et de

Hasford ont été traditionnellement utilisés pour l'évaluation initiale du risque au cours des quatre dernières décennies, il a été démontré que le score ELTS permet de prédire la probabilité de l'efficacité antileucémique à long terme du traitement par ITK et la probabilité de décès lié à la LMC suite un traitement de première ligne par l'imatinib¹⁰. La formule suivante peut être utilisée pour calculer le score ELTS. De plus, une calculatrice en ligne est disponible à l'adresse suivante : https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/eutos_score/

Le score ELTS =

$$0,0025 \times (\text{âge en année complète}/10)^3 \\ + 0,0615 \times \text{taille de la rate sous l'arc costal} \\ + 0,1052 \times \text{blastés dans le sang périphérique} \\ + 0,4104 \times (\text{nombre de plaquettes}/1000)^{-0,5}$$

Une valeur de score ELTS $\leq 1,5680$ définit le groupe à faible risque

Une valeur de score ELTS $> 1,5680 \leq 2,2185$ définit le groupe de risque intermédiaire

Une valeur de score ELTS $> 2,2185$ définit le groupe à risque élevé

La détection d'anomalies chromosomiques additionnelles (ACA) est également extrêmement utile pour identifier les patients à haut risque⁹. Les ACA à haut risque doivent être étroitement surveillées, notamment la trisomie 8, un deuxième chromosome Ph (Ph+), l'isochromosome 17[(i(17))], +19, -7/7q-, 11q23 ou l'aberration 3q26.2, et les caryotypes aberrants complexes⁹.

Dans la dernière version des recommandations 2020 de l'*European LeukemiaNET* (ELN) pour la LMC, les patients présentant un score ELTS de haut risque ou des ACA à haut risque ont été initialement classés dans une catégorie « avertissement » (*warning*) en raison de leur risque plus élevé de progression et de leur moins bonne réponse au traitement par ITK. Ils nécessitent donc une surveillance attentive de la maladie pendant l'administration du traitement par ITK⁹.

Évaluation des comorbidités et des autres conditions médicales

Sur la base des recommandations 2020 de l'ELN⁹, le bilan diagnostique initial et les investigations devraient inclure un examen physique (en particulier pour la taille de la rate), une FSC avec différentielle, une ponction et une biopsie de la moelle osseuse avec analyse des bandes chromosomiques pour la cytogénétique, une RT-PCR pour *BCR-ABL* avec profil biochimique, et une sérologie pour l'hépatite B. Dans notre centre, le profil lipidique, l'HbA1C, l'analyse d'urine, l'ECG et la radiographie pulmonaire font également partie des examens de routine pour les patients atteints d'une LMC nouvellement diagnostiquée.

Il est de plus en plus reconnu qu'il existe un risque élevé de toxicité cardiovasculaire associé à l'utilisation des ITK de 2^e génération, y compris le nilotinib et le ponatinib, tel que des événements occlusifs artériels¹¹. Par conséquent, il peut être fastidieux d'évaluer le profil de risque cardiovasculaire et les comorbidités sous-jacentes d'un patient atteint de LMC lors de ses visites cliniques. Le score de risque cardiovasculaire de Framingham peut être calculé en fonction de l'âge, du sexe, des antécédents de tabagisme, des taux de cholestérol total et de HDL, de la pression artérielle systolique, ainsi que de l'utilisation d'un traitement antihypertenseur¹². Les groupes à haut risque de comorbidités cardiovasculaires doivent cependant être orientés vers un cardiologue pour une évaluation plus approfondie, en plus de procéder à une échocardiographie 2D.

Considérations pour les interactions médicaments-médicaments

Le risque d'interactions médicamenteuses est un autre facteur qu'il convient de garder à l'esprit au cours du processus de sélection des médicaments ITK de première ligne. Un examen minutieux de l'ensemble de la liste des médicaments du patient est nécessaire¹³. Les interactions médicaments-médicaments peuvent amener les patients atteints de LMC à souffrir de toxicités liées à l'utilisation de l'ITK lui-même ou à des médicaments concomitants en dehors du traitement par ITK.

Prise en charge avant le traitement de première intention par ITK

Avant l'instauration d'un traitement de première intention par ITK, une courte cure d'hydroxyurée peut être administrée avec de l'allopurinol pour prévenir le syndrome de lyse tumorale (SLT), qui peut survenir lors d'un traitement par ITK⁹. Pendant cette phase, une hydratation vigoureuse est également fortement encouragée. On peut envisager le choix de l'ITK à utiliser en première intention chez un patient donné pendant qu'on effectue le contrôle de la numération des globules blancs et/ou des plaquettes qui peut se faire avec l'hydroxyurée. Dans certaines provinces, ce choix est limité par les critères de remboursement.

Choix de l'ITK pour le traitement de première ligne

Actuellement, 4 agents ITK sont disponibles sur le marché : l'imatinib, le nilotinib, le dasatinib et le bosutinib. Leur efficacité, leur profil de toxicité et leur toxicité à long terme sont résumés dans le **Tableau 1**.

	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib	Bosutinib
Classe	ITK de 1 ^{re} génération	ITK de 2 ^e génération	ITK de 2 ^e génération	ITK de 2 ^e génération
Posologie	400 mg 1 fois par jour, avec le repas	100 mg 1 fois par jour	300 mg 2 fois par jour, avec restriction alimentaire	400 mg 1 fois par jour
Principales données d'efficacité	RCyC plus élevée, des RMM, SSP et SG meilleures que le traitement par interféron/AraC	RMM et RM4 plus élevées que imatinib; SSP/SG semblables à imatinib	RMM et RM4 plus élevées que imatinib; SG semblable à imatinib	RMM plus élevées que imatinib
RMM	60 à 80 % à 5 ans	76 % à 5 ans	77 % à 5 ans	73,9 % à 5 ans
RM4	35 à 68 % à 5 ans	42 % à 5 ans	66 % à 5 ans	58 % à 5 ans
Données de RST	50 à 60 %	50 à 60 %	50 à 60 %	Non rapportées mais devrait être similaires
Profil de toxicité	Rétention d'eau, symptômes gastro-intestinaux, crampes musculaires, fatigue	Épanchement pleural (jusqu'à 37 % des patients), hypertension pulmonaire	Pancréatite, allongement de l'intervalle QTc, effets indésirables métaboliques	Diarrhée transitoire (jusqu'à 30 % des patients); élévation des transaminases
Toxicité à long terme	Pas de toxicité menaçant le pronostic vital, mais rarement une baisse du DFG	Cas rares d'hypertension pulmonaire et de néphropathie	Toxicité cardiovasculaire d'un événement artériel occlusif	Inconnu
Référence	Étude IRIS ²	Étude DASISION ³	Étude ENESTnd ⁴	Étude BFORE ^{5,14}

Tableau 1. Résumé de l'efficacité et du profil d'innocuité des ITK en première ligne de traitement⁹

RCyC = réponse cytogénétique complète; RM = réponse moléculaire; RMM = réponse moléculaire majeure; RST = rémission sans traitement; SG = survie globale; SSP = survie sans progression.

Trois scénarios possibles pour la sélection individualisée d'un ITK de première intention

Trois scénarios sont présentés ci-dessous afin d'aider les cliniciens à comprendre l'approche lors de sélection individualisée d'un ITK.

1) Un ITK de 2^e génération chez un patient de 55 ans atteint de diabète avec un objectif d'une RST

Un homme de 55 ans, avec des antécédents de diabète, est diagnostiqué avec une LMC-PC. Avec une espérance de vie de plus de 30 ans, l'objectif ultime du traitement devrait être une rémission sans traitement (RST). La maladie est classée de risque intermédiaire et le profil de risque cardiovasculaire est faible. Le patient préfère un agent à prise quotidienne unique en raison de son environnement de travail. Par conséquent, il a été décidé d'opter pour le dasatinib comme traitement de première ligne afin d'augmenter les chances d'obtenir une réponse moléculaire profonde. Le nilotinib est contre-indiqué en raison du diabète.

2) L'imatinib chez une patiente de 82 ans présentant de multiples comorbidités cardiopulmonaires

Une femme de 82 ans reçoit un diagnostic de LMC. Elle présente de multiples comorbidités dont la coronaropathie, la bronchopneumopathie chronique obstructive, une maladie inflammatoire de l'intestin et le diabète. L'objectif pratique du traitement est le contrôle de la maladie afin de prévenir la progression et d'améliorer la survie. La maladie de la patiente est classée de risque intermédiaire, mais le profil de risque cardiovasculaire est très élevé. Dans ce cas, la décision a été de choisir la thérapie par imatinib en tant que traitement initial. Le nilotinib, le dasatinib et le bosutinib sont contre-indiqués en raison des comorbidités sous-jacentes de la patiente.

3) Un ITK de 2^e génération chez un patient de 33 ans avec une LMC à haut risque

Un homme de 33 ans a reçu un diagnostic de LMC-PC et il a une rate de 20 cm palpable à l'examen. Les scores de risque de Sokal et d'ELTS donnent une catégorie de risque de la maladie à haut risque. L'analyse cytogénétique de bandes chromosomiques montre un gain +8 en plus d'une translocation t(9;22). La maladie du patient est à haut risque alors que le profil de risque cardiovasculaire est faible. La décision fut prise d'opter pour le nilotinib en 1^{re} ligne de traitement.

Prise en charge des effets indésirables et des toxicités

Dans la plupart des cas, une prise en charge de soutien des effets indésirables et des toxicités liés à l'utilisation des ITK est nécessaire. Par exemple, le traitement de soutien lié à l'imatinib et au dasatinib comprend l'utilisation de diurétiques pour la rétention d'eau, le remplacement du calcium et des électrolytes pour les crampes musculaires,

et les diurétiques/thérapie stéroïdienne à court terme pour les épanchements pleuraux⁹. Une interruption temporaire du traitement est cependant la première étape de la prise en charge de l'épanchement pleural associé au dasatinib ou de l'élévation des enzymes pancréatiques induite par les ITK. Un arrêt complet du traitement est justifié en cas d'hypertension pulmonaire avec le dasatinib, en cas d'événements cardiovasculaires, y compris d'une maladie occlusive artérielle avec le nilotinib, en cas d'élévation irréversible des enzymes hépatiques avec le bosutinib¹⁵ et en cas d'ectasie vasculaire de l'antrum gastrique avec l'imatinib¹⁶.

Les recommandations interdisciplinaires de la cardiologie et de l'endocrinologie comprennent la prise en charge des risques cardiovasculaires et métaboliques, en adoptant l'évaluation du risque et les modifications du mode de vie, comme la gestion de la tension artérielle, du cholestérol, du régime alimentaire et du poids, la prévention du diabète, l'exercice physique et le sevrage tabagique¹¹.

Surveillance de la réponse

La réponse moléculaire doit être surveillée régulièrement (tous les 3 mois) par qPCR *BCR::ABL1* suite à l'instauration d'un traitement de première ligne par ITK⁹. Plusieurs lignes directrices suggèrent d'établir des jalons moléculaires, tôt dans le traitement, basés sur les qPCR *BCR::ABL1* à 3, 6 et 12 mois (**Tableau 2**). Si le patient obtient des réponses moléculaires inférieures à 10 %^{IS} à 3 mois, à 1 %^{IS} (c.-à-d. une RM2) à 6 mois et à 0,1 %^{IS} (c.-à-d. une réponse moléculaire majeure [RMM]) à 12 mois, alors ces valeurs déterminent que le patient a obtenu une réponse optimale et excluent la nécessité de changer de traitement pour d'autres ITK. Si le patient ne parvient pas à obtenir moins de 10 %^{IS} à 6 mois, moins de 1 %^{IS} à 12 mois, qu'il perd 1 % de sa réponse à tout moment après 12 mois, qu'il développe des mutations du domaine kinase *ABL1* ou que d'autres anomalies chromosomiques apparaissent, le patient sera classé comme « en échec ». Cela implique donc le passage à un nouvel inhibiteur de la tyrosine kinase qui pourra peut-être donner de meilleurs résultats à long terme. Pour les cas qui se situent entre la réponse optimale et l'échec, le patient est classé comme « en avertissement », ce qui implique qu'un suivi très attentif de la réponse est nécessaire, sinon il y a un risque d'échec.

En cas d'échec du traitement, la recherche des mutations dans le domaine tyrosine kinase (DTK) de *ABL1* est la première étape de la surveillance de la réponse^{9,17}. Les cliniciens doivent noter que la limite de détection de la sensibilité analytique des tests de recherche de mutations du DTK de *ABL1* par séquençage de type Sanger est d'environ 10 à 20 %. Cela qui signifie que le test ne capture pas certaines mutations du DTK *ABL1* en raison de cette

	Optimale*	En avertissement	En échec
Initial	-	ACA à haut risque, score ELTS de haut risque	-
3 mois	$\leq 10\%^{IS}$	$> 10\%^{IS}$	$> 10\%^{IS}$ si confirmé
6 mois	$\leq 1\%^{IS}$	> 1 à $10\%^{IS}$	$> 10\%^{IS}$
12 mois	$\leq 0,1\%^{IS}$	$> 0,1$ à $1\%^{IS}$	$> 1\%^{IS}$
À tout moment	$\leq 0,1\%^{IS}$	$> 0,1$ à $1\%^{IS}$ Perte de $\leq 0,1\%^{IS}$	$> 1\%^{IS}$ Mutation de résistance, ACA à haut risque
* Pour les patients visant une RST, la réponse optimale (à tout moment) est un $BCR::ABL1 \leq 0,01\%^{IS}$ (c.-à-d. une RM4).			

Tableau 2. Jalons moléculaires pour le traitement de 1^{re} ligne de la LMC basés sur les niveaux de transcrits $BCR::ABL1^9$

limite de détection, en particulier chez les patients dont les niveaux de PCR sont inférieurs à $1\%^{IS}$.

Lorsqu'un patient obtient une réponse de 1 à $0,1\%^{IS}$ ou une réponse plus profonde, il est alors recommandé de répéter l'analyse de bandes chromosomiques à partir de l'échantillon de moelle, en plus de la qPCR $BCR::ABL1$. Environ 10 % des patients atteints de LMC obtiennent une réponse qui pourrait entraîner une évolution clonale dans un clone négatif pour le chromosome Philadelphie¹⁸. Certains de ces cas, en particulier ceux qui présentent une monosomie 5/7, une del(5) ou del(7), peuvent développer un SMD/LMA, bien que cela soit rare.

Essais cliniques en cours et à venir pour le traitement de première ligne de la LMC

L'asciminib est un nouvel inhibiteur, premier de sa classe, qui cible spécifiquement la poche myristoyle de l'ABL1 (STAMP - *Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket*)¹⁹. Il est actuellement étudié chez des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée en phase chronique. Les résultats de ces essais pivots devraient être disponibles d'ici une à deux années.

Conclusion

Le choix individualisé d'un médicament de première ligne à base d'inhibiteurs de la tyrosine kinase doit être sélectionné après une discussion approfondie avec les patients atteints d'une LMC nouvellement diagnostiquée. Ce processus de sélection comprend une discussion détaillée sur les objectifs du traitement de la LMC, le risque de la maladie, ainsi qu'une meilleure compréhension des comorbidités sous-jacentes et des affections médicales concomitantes avant de procéder à la sélection finale de l'ITK de choix pour la première ligne de traitement.

Auteur correspondant :

D^r Dennis Kim

Courriel : dr.dennis.kim@uhn.ca

Divulgations des relations financières :

Le D^r Kim rapporte avoir reçu des subventions de recherche et des honoraires de la part de Novartis, Pfizer, Bristol Myers Squibb et des Laboratoires Paladin

Références :

1. Bower H, Bjorkholm M, Dickman PW, Hoglund M, Lambert PC, Andersson TM. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2851-2857.
2. O'Brien SG, 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(11):994-1004.
3. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2260-2270.
4. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2251-2259.
5. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):231-237.
6. Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):747-757.
7. Laneville P. When to Stop Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(3):15.
8. Kim DDH, Novitzky-Basso I, Kim TS, et al. Optimal duration of imatinib treatment/deep molecular response for treatment-free remission after imatinib discontinuation from a Canadian tyrosine kinase inhibitor discontinuation trial. *Br J Haematol*. 2021;193(4):779-791.
9. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-984.
10. Pfirrmann M, Clark RE, Prejzner W, et al. The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(8):2138-2149.
11. Cortes J. How to manage CML patients with comorbidities. *Blood*. 2020;136(22):2507-2512.
12. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia*. 2021;35(2):440-453.
13. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T, Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood*. 2011;117(8):e75-87.
14. Brummendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. *Leukemia*. 2022;36(7):1825-1833.
15. Cortes JE, Apperley JF, DeAngelo DJ, et al. Management of adverse events associated with bosutinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: expert panel review. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):143.
16. Ong J, Yeung D, Filshie R, Hughes TP, Nandurkar H. Imatinib-induced gastric antral vascular ectasia in three patients with chronic myeloid leukaemia. *Int J Hematol*. 2015;102(5):639-642.
17. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*. 2011;118(5):1208-1215.
18. Issa GC, Kantarjian HM, Gonzalez GN, et al. Clonal chromosomal abnormalities appearing in Philadelphia chromosome-negative metaphases during CML treatment. *Blood*. 2017;130(19):2084-2091.
19. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2315-2326.