À PROPOS DE L'AUTEUR

Guillaume Richard-Carpentier, M.D.
Guillaume Richard-Carpentier est hématologue au sein du Programme des leucémies du *Princess Margaret Cancer Centre.* Il est professeur adjoint et clinicien chercheur, au Département de médecine de l'Université de Toronto. Après avoir terminé sa résidence en hématologie à l'Université de Montréal, il a poursuivi sa formation dans le programme de clinicien-chercheur et de maîtrise en sciences biomédicales, profil recherche clinique, de l'Université de Montréal. Il a ensuite effectué un stage postdoctoral de clinique et de recherche de deux ans au Département des leucémies du *MD Anderson Cancer Center*, à Houston, au Texas. Le Dr Richard-Carpentier s'intéresse à la recherche translationnelle et clinique sur les leucémies aiguës et les SMD, en se concentrant sur l'identification et le développement de biomarqueurs. Il s'intéresse également au développement et aux essais cliniques en phase précoce portant sur les nouvelles thérapies ciblées et les nouvelles combinaisons de thérapies.

Affiliations:
Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network
Professeur adjoint, Département de médecine, Université de Toronto

SCHÉMAS DE MOINDRE INTENSITÉ À BASE DE VÉNÉTOCLAX POUR LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE AIGUË : PERLES DE LA PRATIQUE CLINIQUE POUR UN NOUVEAU STANDARD DE SOINS

Introduction
La leucémie myéloïde aiguë (LMA) est une maladie hétérogène dont les caractéristiques génétiques et les résultats cliniques sont variés. La principale option à visée curative pour la LMA demeure la chimiothérapie intensive et la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique chez des patients sélectionnés[1]. Toutefois, avec un âge médian au diagnostic de 67 ans et des comorbidités fréquentes, une large proportion de patients diagnostiqués avec une LMA n'est pas admissible à une chimiothérapie intensive. Jusqu'à récemment, les seuls traitements disponibles pour les patients atteints de LMA non admissibles à une chimiothérapie intensive étaient les agents hypométhylants (AHM) en monothérapie, tels que l'azacitidine et la décitabine, ou la cytarabine à faible dose (LDAC)[2-4]. Chez les patients plus âgés atteints de LMA, il a été rapporté que ces traitements amélioraient les issues de la maladie par rapport aux meilleurs soins de soutien seuls. Cependant, dans les études cliniques, la médiane de survie globale attendue est restée inférieure à 12 mois. Nos connaissances croissantes de la biologie de la LMA ont heureusement accéléré le développement de nouveaux médicaments ciblés pour cette maladie[5]. Parmi ceux-ci, le vénétoclax, un inhibiteur de la protéine antiapoptotique *B-cell lymphoma* 2 (BCL-2), a complètement changé le paysage thérapeutique de la LMA, en particulier pour les patients inadmissibles à une chimiothérapie intensive. Le vénétoclax est approuvé par Santé Canada en association avec l'azacitidine ou avec la cytarabine à faible dose pour le traitement des adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) nouvellement diagnostiquée qui sont âgés de 75 ans ou plus, ou qui présentent des comorbidités qui excluent le recours à une chimiothérapie d'induction intensive. Cette approbation est basée sur les deux essais pivots randomisés de phase 3, VIALE-A (azacitidine plus vénétoclax) et VIALE-C (cytarabine plus vénétoclax)[6,7]. Bien qu'en apparence plus faciles à administrer qu'une chimiothérapie intensive, les régimes à base de vénétoclax ne sont pas aussi « non intensifs» qu'on le croit parfois. Ils requièrent la mise en œuvre de mesures de précaution et de surveillance spécifiques afin d'éviter une toxicité excessive et d'optimiser les résultats pour les patients (**Tableau 1**). Nous passerons ici en revue les points pratiques permettant d'administrer en toute sécurité les régimes à base de vénétoclax aux patients atteints de LMA inadmissibles à une chimiothérapie intensive.

Sélection des patients appropriés
Définir l'admissibilité à la chimiothérapie intensive peut s'avérer difficile. Pour définir les patients inadmissibles à une chimiothérapie intensive, nous utilisons habituellement les facteurs liés au patient qui sont associés à un risque élevé de complications graves ou de décès pendant l'induction. Les critères d'inclusion utilisés dans l'essai VIALE-A étaient les suivants : un âge de 75 ans

ou plus; une insuffisance cardiaque congestive (ICC) symptomatique ou fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) ≤ 50 %; une angine stable chronique; un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) ou une capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) ≤ 65 %; et un statut de performance selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 2 ou 3[6]. Ces critères sont utilisés pour le remboursement du vénétoclax en association avec l'azacitidine pour la LMA nouvellement diagnostiquée chez les patients inadmissibles à une chimiothérapie intensive. Outre les facteurs liés au patient, des facteurs liés à la maladie peuvent également peser dans la décision de choisir des schémas thérapeutiques de moindre intensité à base de vénétoclax. Les patients présentant un risque génétique défavorable (p. ex., un caryotype complexe, une monosomie 5 ou 7, une mutation du gène *TP53*) répondent mal à la chimiothérapie intensive, avec des taux de rémission complète (RC) de l'ordre de 30 à 50 %[8]. D'autres facteurs, tels qu'un antécédent de néoplasie hématologique comme le syndrome myélodysplasique (SMD) ou les néoplasies myéloprolifératives (NMP), ainsi qu'une exposition antérieure à la chimiothérapie ou à la radiothérapie (une LMA liée à la thérapie), sont également associés à des taux plus faibles de RC[9]. En présence de ces caractéristiques de risque défavorables, les régimes de moindre intensité à base de vénétoclax pourraient être aussi efficaces qu'une chimiothérapie intensive pour atteindre la RC, mais avec moins de toxicité. Par conséquent, les régimes de moindre intensité pourraient constituer des options thérapeutiques plus appropriées chez les patients plus âgés (60 à 75 ans) ou chez ceux qui présentent des comorbidités non sévères, pour lesquels la tolérance à la chimiothérapie intensive est incertaine, mais dont les chances d'obtenir une RC avec une chimiothérapie intensive sont faibles. En revanche, une chimiothérapie intensive avec des ajustements posologiques selon les besoins est probablement l'option de traitement optimale chez les patients âgés ou présentant des comorbidités, diagnostiqués avec des sous-types de LMA chimiosensibles tels que la LMA avec une inv(16)/t(16;16) ou une t(8;21) ou avec une maladie extramédullaire.

Un critère d'exclusion important à souligner dans l'essai VIALE-A est l'exposition antérieure à un AHM ou à une chimiothérapie pour des antécédents de SMD. Ces patients pouvaient cependant participer à l'essai VIALE-C évaluant l'association de la LDAC et du vénétoclax. Malheureusement, les patients atteints de LMA issue d'une progression d'un SMD traité par un AHM ou par chimiothérapie sont confrontés à un mauvais pronostic en raison de l'absence de thérapies approuvées, financées et efficaces[10]. Malgré des données limitées dans ce sous-groupe de patients, l'ajout hors indication du vénétoclax à un AHM ou son utilisation en association avec la LDAC peut aider à obtenir une rémission et apporter un bénéfice à long terme, en particulier chez les patients en rémission qui peuvent par la suite procéder à une GCSH[11].

D'autres facteurs importants sont à prendre en compte dans le choix du traitement de première ligne pour les patients atteints de LMA, tels que les préférences du patient et ses objectifs de soins, la distance qui le sépare d'un centre de référence en leucémie pour subir une chimiothérapie d'induction, et l'admissibilité potentielle à une GCSH ultérieure.

Prévention du syndrome de lyse tumorale

Le vénétoclax peut provoquer un syndrome de lyse tumorale (SLT) en induisant rapidement l'apoptose des cellules leucémiques. Le risque rapporté de SLT avec les traitements à base de vénétoclax dans la LMA est de 1 % à 5 % environ. Heureusement, le SLT cliniquement significatif avec insuffisance rénale sévère est rare[6,7]. Les facteurs de risque du SLT comprennent une insuffisance rénale chronique (IRC) initiale, une insuffisance rénale aiguë (IRA) toujours en cours, une hyperleucocytose (nombre de globules blancs [GB] > 50 x 10^9/L) et une LMA avec des mutations *NPM1* et/ou *IDH1/2* qui sont plus sensibles au vénétoclax. Il est important de noter que les faibles taux de SLT rapportés dans les essais cliniques ont été observés avec la mise en œuvre de mesures préventives pour le SLT qui sont décrites ici (**Tableau 1**).

Tout d'abord, le SLT étant associé à une leucocytose, la numération des globules blancs doit être inférieure à 25 x 10^9/L avant l'amorce du traitement à base de vénétoclax. Une réduction du nombre de globules blancs peut se faire avec de l'hydroxyurée ou par des doses intermédiaires de cytarabine (500 à 1000 mg IV). Deuxièmement, l'hydratation est extrêmement importante pour prévenir un SLT cliniquement significatif. Pour les patients hospitalisés, une hydratation intraveineuse (IV) avec une solution saline normale à 100 mL/h est une bonne stratégie, mais une hydratation orale d'au moins 2 000 mL par jour est adéquate chez les patients capables d'y adhérer. Il est également important de traiter et de contrôler toute insuffisance rénale aiguë (IRA) présente avant d'initier un traitement à base de vénétoclax et d'éviter l'administration de médicaments néphrotoxiques. Troisièmement, tous les patients doivent se voir prescrire de l'allopurinol avant d'instaurer le traitement, et certains patients présentant un SLT spontané ou à haut risque de SLT doivent se voir administrer de la rasburicase. Lors de la prescription de la rasburicase, je choisis généralement une dose unique de 3 mg en intraveineux, qui peut être répétée si nécessaire en fonction des taux d'acide urique et de l'état du patient. Finalement, le vénétoclax doit être instauré à faible dose et augmenté graduellement jusqu'à la dose cible sur une période de quelques jours pour minimiser le risque de SLT. Les doses recommandées de vénétoclax, en association

Prévention du syndrome de lyse tumorale
• Instaurer le traitement en milieu hospitalier pour les patients à haut risque • Avoir un nombre de globules blancs ≤ 25 x 10^9/L avant l'instauration du traitement • Assurer une hydratation IV (solution saline normale à 100 mL/h) ou hydratation orale (2 000 mL PO/ jour) • Prescrire des agents antihyperuricémiques : de l'allopurinol pour tous et de la rasburicase chez les patients à haut risque • Instaurer le traitement par vénétoclax avec une période d'augmentation graduelle de la dose (**Figure 1**) • Surveiller le SLT en analysant les paramètres biochimiques du sang avant chaque dose et de 6 à 8 heures après chaque nouvelle dose.
Prévention des complications infectieuses
• Prophylaxie antibactérienne (p. ex., lévofloxacine à 500 mg PO 1 fois par jour) • Prophylaxie antivirale (p. ex., valacyclovir à 500 mg PO 2 fois par jour) • Prophylaxie antifongique (p. ex., posaconazole à 300 mg PO 1 fois par jour) • Prophylaxie contre la réactivation du VHB • Considérer d'arrêter les prophylaxies antibactérienne et antifongique lorsque le NAN est ≥ 1,0 x 10^9/L
Évaluation de la réponse et prise de charge des cytopénies
• Faire une évaluation médullaire par PMO à la fin du cycle 1 (entre le jour 21 et le jour 28) et à la fin de chaque cycle jusqu'à l'obtention d'une RC/RCi • Passer au cycle suivant au jour 29 en cas de persistance de la maladie • Passer au cycle suivant lorsque le NAN est ≥ 1,0 x 10^9/L et le nombre de plaquettes est ≥ 100 x 10^9/L • En cas de cytopénie persistante ≥ 42 jours, réduire la durée du vénétoclax (à 21,14 ou 7 jours) • Éviter de retarder le prochain cycle de plus de 4 semaines • Utiliser le G-CSF chez les patients qui ont une RC/RCi et une neutropénie légère/modérée (NAN > 0,5 x 10^9/L)
Ajustements posologiques de vénétoclax
• Réduire la dose de 50 % avec les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p. ex., fluconazole, isavuconazole, ciprofloxacine, diltiazem, etc.) – Dose cible de 200 mg avec l'azacitidine. • Réduire la dose de 75 % avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., posaconazole, voriconazole, ritonavir, etc.) – Dose cible de 100 mg avec l'azacitidine. • Éviter les inducteurs du CYP3A4 et utiliser des médicaments alternatifs

Tableau 1. *Perles de la pratique clinique pour l'utilisation des schémas de moindre intensité à base de vénétoclax.*
Abréviations : G-CSF = granulocyte colony stimulating factor/facteur de croissance granulocytaire; IV = intraveineux; NAN = nombre absolu de neutrophiles; PMO = ponction de la moelle osseuse; RC = rémission complète; RCi = rémission complète avec récupération hématologique incomplète; SLT = syndrome de lyse tumorale; VBH = virus de l'hépatite B.

Période d'augmentation graduelle de la dose de vénétoclax	**Jour 1**	**Jour 2**	**Jour 3**
Aucun inhibiteur du CYP3A4	100 mg	200 mg	400 mg
Inhibiteur modéré du CYP3A4 (Fluconazole, isavuconazole, ciprofloxacine, diltiazem)	50 mg	100 mg	200 mg
Inhibiteur puissant du CYP3A4 (Posaconazole, voriconazole, ritonavir)	20 mg	50 mg	100 mg

Figure 1. *Instauration du traitement par vénétoclax avec une période d'augmentation graduelle de la dose et les ajustements de doses appropriés en cas d'administration concomitante de médicaments inhibiteurs du CYP3A4.*

avec l'azacitidine, sont de 100 mg au jour 1, 200 mg au jour 2 et de 400 mg au jour 3 et suivants (**Figure 1**). En association avec la LDAC, un quatrième jour est ajouté à la période d'augmentation graduelle de la dose, pour atteindre la dose cible de 600 mg au jour 4. Afin de surveiller le SLT, il est recommandé d'effectuer l'analyse des paramètres biochimiques du sang chaque jour avant l'administration de la dose lors de l'instauration du traitement, de 6 à 8 heures après l'administration de la dose initiale et à chaque augmentation de dose. Dans les essais cliniques VIALE-A et VIALE-C, les patients ont dû être hospitalisés pendant la période d'augmentation graduelle de la dose de vénétoclax afin d'appliquer les mesures préventives et de surveiller étroitement le SLT. Compte tenu de la faible fréquence du SLT dans la LMA, il est raisonnable d'envisager la période d'augmentation de la dose graduelle en ambulatoire pour les patients à faible risque, à condition que les mesures préventives et la surveillance du SLT mentionnées ci-dessus puissent être mises en œuvre et que les patients se conforment à l'hydratation orale[12].

Prévention des complications infectieuses

Les infections demeurent l'une des principales causes de mortalité chez les patients atteints de LMA. Dans l'essai VIALE-A, les infections de tous grades confondus ont été plus fréquentes avec l'association vénétoclax-azacitidine vs azacitidine (84 % contre 67 %), de même que l'incidence de la fièvre neutropénique (42 % contre 19 %). Inversement, l'incidence de la fièvre neutropénique était similaire chez les patients traités par l'association vénétoclax-LDAC ou par placebo dans l'essai VIALE-C (32 % vs 29 %). Pour réduire les risques de neutropénie fébrile et d'infections chez les patients atteints de LMA, il est recommandé d'administrer une prophylaxie antimicrobienne avec une fluoroquinolone pour la prévention des infections bactériennes, et de l'acyclovir ou du valacyclovir pour la prévention des infections par le virus herpès simplex (HSV) ou le virus varicelle-zona (VVZ) (**Tableau 1**)[13].

Il n'existe pas d'essais cliniques randomisés évaluant le bénéfice des antimicrobiens prophylactiques chez les patients atteints de LMA recevant des traitements non intensifs, mais la profondeur et la durée de la neutropénie (généralement < 0,5 x 10^9/L pendant > 7 jours), observées avec les traitements à base de vénétoclax, justifient leur utilisation. Pour la prophylaxie bactérienne, je préfère la lévofloxacine en raison de son administration quotidienne et de son absence d'inhibition du CYP3A4, contrairement à la ciprofloxacine. Les infections fongiques invasives sont malheureusement fréquentes chez les patients traités avec des schémas à base de vénétoclax; une étude clinique ayant rapporté un taux de 12,6 %[14]. Par conséquent, une prophylaxie antifongique avec un triazole ayant une activité fongicide (posaconazole, voriconazole ou isavuconazole) est également recommandée[13,15]. Les triazoles à activité fongicide pour la prophylaxie de l'aspergillose chez les patients atteints de LMA ne sont pas uniformément accessibles dans toutes les provinces, malheureusement en raison de leur du coût élevé et des critères de remboursement restrictifs de ces médicaments. Au minimum, le fluconazole peut prévenir la candidose oropharyngée ou œsophagienne, et la candidémie chez ces patients. Il est important de noter que les antifongiques azolés sont des inhibiteurs du CYP3A4 et que des ajustements de la dose de vénétoclax sont nécessaires en cas d'administration concomitante de ces médicaments, comme décrits ci-dessus (**Figure 1**). Les patients présentant un risque de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) (anti-HBc positif) doivent également recevoir un inhibiteur nucléosidique de la transcription inverse (p. ex., entécavir ou ténofovir). La prophylaxie contre *Pneumocystis jiroveci* n'est pas recommandée de manière systématique, mais elle peut être envisagée chez les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires.

En résumé, je prescris une triple prophylaxie avec la lévofloxacine, le posaconazole et le valacyclovir aux patients traités avec des schémas de moindre intensité à base de vénétoclax, que je poursuis jusqu'à ce qu'ils obtiennent une rémission (**Tableau 1**). Une fois en rémission avec des neutrophiles ≥ 1,0 x 10^9/L, je poursuis généralement le valacyclovir et je suspends la prophylaxie antibactérienne et antifongique tant que les épisodes de neutropénie, s'il y en a, sont brefs (< 7 jours) et non sévères.

Surveillance de la réponse et prise en charge des cytopénies

L'ajout du vénétoclax à la LDAC ou à l'azacitidine est associé à des taux plus élevés de cytopénie sévère et prolongée. Au cours du premier cycle, je surveille la formule sanguine complète (FSC) deux fois par semaine, car la majorité des patients ont besoin de transfusions. À la fin du premier cycle de l'azacitidine + vénétoclax, la plupart des patients auront un nombre absolu de neutrophiles (NAN) < 0,5 x 10^9/L et un nombre de plaquettes < 50 x 10^9/L. Il est donc essentiel de procéder à une ponction de la moelle osseuse (PMO) et à une biopsie à la fin du premier cycle pour déterminer si la cytopénie est liée à la persistance de la maladie ou à l'effet du traitement. Environ 50 % des patients qui obtiennent une rémission avec un traitement à base de vénétoclax y parviendront après le premier cycle, et les autres, généralement après le deuxième cycle. Habituellement, j'effectue une PMO à la fin du 1er cycle vers le jour 21 afin de savoir, au jour 28, si les patients ont obtenu une rémission morphologique (≤ 5 % de blastes dans la moelle osseuse). Chez les patients dont la maladie persiste, il est recommandé de procéder à un deuxième

cycle, sans attendre la récupération des résultats de la FSC. Chez les patients en rémission, mais sans récupération complète de la numération (NAN < 1,0 x 10^9/L et/ou plaquettes < 100 x 10^9/L), il est recommandé d'attendre la récupération de la numération avant de procéder au deuxième cycle. Dans ces situations, j'arrête le vénétoclax dès que j'obtiens les résultats de la PMO, même si le patient n'a pas terminé 28 jours de traitement. Lorsque le NAN se rétablit, c'est-à-dire qu'il est ≥ 1,0 x 10^9/L et que le nombre de plaquettes est ≥ 100 x 10^9/L dans les deux semaines suivant la fin du cycle (jour 42), les patients peuvent passer au cycle suivant sans ajustement de la dose. Chez les patients présentant un certain degré de récupération des résultats de leur FSC avec un NAN ≥ 0,5 x 10^9/L et un nombre de plaquettes ≥ 50 x 10^9/L, je procède généralement au cycle suivant, en ajustant la durée du vénétoclax à 21 ou 14 jours, en fonction de la durée du cycle précédent. Chez les patients dont les résultats de la FSC ne se sont pas rétablis après 42 jours, je refais une PMO pour réévaluer si la leucémie n'est pas en rémission ou si l'aplasie de la moelle osseuse est persistante.
Chez les patients présentant une aplasie persistante sans récupération des paramètres de la FSC, je procède au cycle de traitement suivant, après avoir suspendu le traitement pour un maximum de 3 à 4 semaines. Dans ces circonstances, j'ajuste le traitement en diminuant la durée du vénétoclax à 7 ou 14 jours et parfois de l'azacitidine à 5 jours au lieu de 7 jours. Chez les patients présentant une cytopénie persistante, la rechute est presque garantie en l'absence de traitement pour une période prolongée. Pour les cycles subséquents, j'applique le même algorithme, en passant au cycle suivant chaque fois que le NAN redevient ≥ 1,0 x 10^9/L avec une numération plaquettaire ≥ 100 x 10^9/L (ou au moins un NAN ≥ 0,5 x 10^9/L et des plaquettes ≥ 50 x 10^9/L) sans ajustement de la dose, si la durée des cycles est inférieure à 42 jours. En plus, je diminue la durée du traitement du vénétoclax si la cytopénie persiste au-delà de 42 jours. Bien que les essais cliniques VIALE-A et VIALE-C aient prévu des protocoles d'administration du vénétoclax en continu, la majorité des patients recevront généralement le vénétoclax pendant 14 à 21 jours une fois le traitement établi et auront une durée de cycle d'environ 5 semaines. Les données post hoc de ces essais ont montré que les patients bénéficiant de ces ajustements posologiques ont des résultats similaires à ceux des patients qui peuvent suivre le traitement sans modifications ni retards. Le filgrastim (G-CSF) peut être administré sans inquiétude aux patients présentant une neutropénie légère à modérée après l'obtention d'une rémission complète. Je l'utilise chez les patients qui ont été capables de récupérer spontanément leurs neutrophiles lors des cycles précédents, et qui ont une durée et une longueur de cycle stable de vénétoclax. En fonction des résultats de la FSC des patients et du risque de rechute basé sur les caractéristiques génétiques, je répète la PMO tous les 3 à 6 cycles ou chaque fois qu'il y a de nouvelles cytopénies significatives suggérant une rechute. Si les patients rechutent après leur première réponse, il m'arrive d'augmenter à nouveau la durée du vénétoclax à 28 jours et celle de l'azacitidine à 7 jours pour tenter de sauver leur réponse, ou au moins, de stabiliser leur maladie le temps d'envisager d'autres thérapies, s'il en existe.

Ajustements posologiques de vénétoclax

Le vénétoclax est métabolisé par le CYP3A4 et l'administration concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs du CYP3A4 affectera la concentration plasmatique du vénétoclax. Des ajustements de dose sont donc justifiés chez les patients qui reçoivent des produits pharmaceutiques qui modifient le métabolisme du CYP3A4 afin d'éviter une toxicité excessive, en particulier une myélosuppression sévère et prolongée (**Tableau 1**). Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que le posaconazole, le voriconazole et le ritonavir nécessitent une réduction de la dose de vénétoclax de 75 % à 90 %[16]. Par conséquent, les patients traités par vénétoclax en association avec l'azacitidine doivent instaurer le traitement avec une période d'augmentation graduelle de la dose de vénétoclax à 20 mg au jour 1; 50 mg au jour 2; et 100 mg au jour 3 et suivants. Certaines données suggèrent même une dose stable de 70 mg de vénétoclax avec l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, en particulier le posaconazole (**Figure 1**). La dose de vénétoclax doit être réduite à 50 % de la dose cible avec les inhibiteurs modérés du CYP3A4 tels que la ciprofloxacine, le fluconazole et le diltiazem. Par conséquent, lorsque donné association avec l'azacitidine, le vénétoclax doit être administré à 50 mg le jour 1, 100 mg le jour 2 et 200 mg le jour 3 et suivants, lorsque donné avec un inhibiteur modéré du CYP3A4. (**Figure 1**). Comme mentionné ci-dessus, je préfère utiliser la lévofloxacine pour la prophylaxie antibactérienne, car l'effet additif de la ciprofloxacine et d'un antifongique triazolé sur l'inhibition du CYP3A4 n'est pas connu; il n'est donc pas possible de faire des recommandations éclairées sur les ajustements de la dose de vénétoclax. Le pamplemousse, la carambole et les oranges de Séville contiennent également un inhibiteur du CYP3A4 et doivent être évités par les patients qui prennent du vénétoclax. Les inducteurs du CYP3A4 tels que la carbamazépine, la phénytoïne ou la rifampicine doivent être évités car ils peuvent diminuer l'effet clinique du vénétoclax. Des médicaments alternatifs devraient être utilisés à la place de ceux-ci.

Conclusions et perspective futures

L'ajout du vénétoclax à des schémas thérapeutiques de moindre intensité a considérablement modifié l'approche thérapeutique pour les patients atteints de LMA nouvellement diagnostiquée et inadmissibles à une chimiothérapie intensive. Ces schémas améliorent les taux de rémission et la survie globale par rapport à la LDAC ou aux AHM en monothérapie, mais nécessitent des mesures de surveillance spécifiques afin de minimiser les risques de complications et d'optimiser les résultats pour les patients (**Tableau 1**). Les mesures spécifiques comprennent le recours à l'hydratation et à des agents antihyperuricémiques, à la cytoréduction préalable et une période d'augmentation graduelle de la dose de vénétoclax pour réduire les risques de SLT. Les autres mesures incluent la prophylaxie infectieuse afin de prévenir les épisodes de fièvre neutropénique et les infections; et les ajustements de la dose de vénétoclax pour gérer les interactions médicamenteuses. Également, le temps écoulé avant la réponse (TTR) est plus rapide avec les schémas de moindre intensité à base de vénétoclax, qu'avec la LDAC ou les AHM en monothérapie. Il est essentiel de procéder à une évaluation de la moelle osseuse après le premier cycle, et périodiquement par la suite, pour déterminer si la cytopénie est liée à une leucémie récidivante ou réfractaire, ou à l'effet du traitement, et pour gérer ensuite la cytopénie de manière appropriée. Bien que les résultats soient meilleurs pour les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie intensive, environ un tiers des patients n'obtiendront pas de rémission avec ces schémas et la majorité des patients qui obtiennent une rémission finiront néanmoins par rechuter. Heureusement, l'avenir est prometteur pour les patients, car des combinaisons de triplets comprenant des inhibiteurs de FLT3 et d'IDH1/2 ou des anticorps monoclonaux sont en cours d'évaluation pour améliorer encore l'efficacité et les résultats dans cette population de patients.

Auteur correspondant :
Guillaume Richard-Carpentier
Courriel : Guillaume.Richard-Carpentier@uhn.ca

Divulgations des relations financières :

Guillaume Richard-Carpentier déclare avoir participé à des comités consultatifs pour Astellas, AbbVie, BMS, Pfizer et Taiho, et avoir reçu des honoraires de la part de Astellas, AbbVie et Pfizer.

Références

1. *Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Godley LA, Hasserjian RP, Larson RA. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2022 Sep 22;140(12):1345-77.*
2. *Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, Kumar R, Cavenagh J, Schuh AC, Candoni A, Récher C. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with> 30% blasts. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2015 Jul 16;126(3):291-9.*
3. *Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, Gau JP, Chou WC, Buckstein R, Cermak J, Kuo CY. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. Journal of clinical oncology. 2012 Jul 7;30(21):2670.*
4. *Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, Wheatley K. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2007 Mar 15;109(6):1114-24.*
5. *Richard-Carpentier G, DiNardo CD. Single-agent and combination biologics in acute myeloid leukemia. Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book. 2019 Dec 6;2019(1):548-56.*
6. *DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, Konopleva M, Döhner H, Letai A, Fenaux P, Koller E. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. New England Journal of Medicine. 2020 Aug 13;383(7):617-29.*
7. *Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, Kim I, Stevens DA, Fiedler W, Pagoni M, Samoilova O. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. Blood. 2020 Jun 11;135(24):2137-45.*
8. *Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, Wheatley K, Harrison CJ, Burnett AK, National Cancer Research Institute Adult Leukaemia Working Group. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2010 Jul 22;116(3):354-65.*
9. *Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, Nørgaard M, Andersen MK, Dufva IH, Friis LS, Kjeldsen E, Marcher CW, Preiss B, Severinsen M. Epidemiology and clinical significance of secondary and therapy-related acute myeloid leukemia: a national population-based cohort study. Journal of Clinical Oncology. 2015 Nov 1;33(31):3641-9.*
10. *Montalban-Bravo G, Kanagal-Shamanna R, Class CA, Sasaki K, Ravandi F, Cortes JE, Daver N, Takahashi K, Short NJ, DiNardo CD, Jabbour E. Outcomes of acute myeloid leukemia with myelodysplasia related changes depend on diagnostic criteria and therapy. American journal of hematology. 2020 Jun;95(6):612-22.*
11. *Ball BJ, Famulare CA, Stein EM, Tallman MS, Derkach A, Roshal M, Gill SI, Manning BM, Koprivnikar J, McCloskey J, Testi R. Venetoclax and hypomethylating agents (HMAs) induce high response rates in MDS, including patients after HMA therapy failure. Blood advances. 2020 Jul 14;4(13):2866-70.*
12. *Nanni J, Papayannidis C, Cristiano G, Marconi G, Sartor C, Parisi S, Saed R, Zannoni L, Ottaviani E, Bandini L, Testoni N. An Outpatient Management for First Cycle of Venetoclax and Hypomethylating Agents Results in Reduced Infection Rate and Hospitalizations in Acute Myeloid Leukemia Patients. Blood. 2021 Nov 23;138:2340.*
13. *Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, Langston AA, Nastoupil LJ, Rajotte M, Rolston KV, Strasfeld L. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update. Journal of Clinical Oncology. 2018 Oct 20;36(30):3043-54.*
14. *Aldoss I, Dadwal S, Zhang J, Tegtmeier B, Mei M, Arslan S, Al Malki MM, Salhotra A, Ali H, Aribi A, Sandhu K. Invasive fungal infections in acute myeloid leukemia treated with venetoclax and hypomethylating agents. Blood Advances. 2019 Dec 10;3(23):4043-9.*
15. *Patterson TF, Thompson III GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Nguyen MH, Segal BH. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical infectious diseases. 2016 Aug 15;63(4):e1-60.*
16. *Agarwal SK, DiNardo CD, Potluri J, Dunbar M, Kantarjian HM, Humerickhouse RA, Wong SL, Menon RM, Konopleva MY, Salem AH. Management of venetoclax-posaconazole interaction in acute myeloid leukemia patients: evaluation of dose adjustments. Clinical therapeutics. 2017 Feb 1;39(2):359-67.*