

Avertissement : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 13 juin 2017

Hôpital cantonal de Genève

La révolution par thérapie ciblée dans la leucémie myéloïde chronique a-t-elle tenu ses promesses à long terme ?

Prof. Y. Chalandon

L'article c'est « Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia, Andreas Hochhaus N Engl J Med 2017; 376:917-927 ».

Historiquement, on situe la découverte de cette maladie en 1845, année où John Bennett et Rudolf Virchow firent chacun la description de patients présentant une splénomégalie associée à une hyperleucocytose sévère.

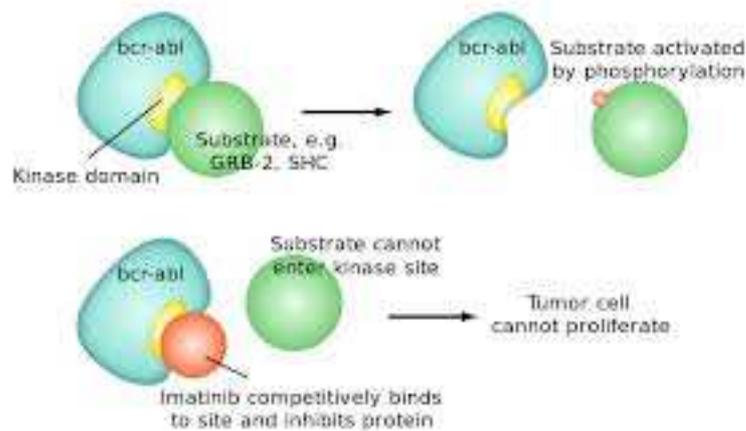


En 1960 Peter Nowell, David Hungerford et Janet D. Rowley décrivaient le chromosome de Philadelphie qui est une anomalie chromosomique acquise des cellules souches hématopoïétiques associée à la leucémie myéloïde chronique (LMC).

Le chromosome de Philadelphie, aussi appelé $t(9;22)(q34;q11)$; il est le résultat d'une translocation réciproque (ou d'un échange de matériel génétique) entre les chromosomes 9 et 22 aboutissant à la fusion des gènes BCR (Breakpoint Cluster Region) et ABL1 (Abelson), ce qui forme le gène de fusion BCR-ABL1.

La protéine de fusion issue de ce gène BCR-ABL1 est une protéine intracellulaire ayant une activité tyrosine kinase constitutionnelle dérégulée, contrairement à celle de la protéine ABL1 normale, avec pour conséquence une **augmentation de la prolifération cellulaire** et une **inhibition de l'apoptose** et, en plus une **inhibition de la réparation de l'ADN**, causant une forte instabilité génomique à l'origine de la crise blastique de la LMC qui en est l'évolution inéluctable si la maladie n'est pas traitée (Wiki).

Alors que les 1^{er} traitements consistaient en administration d'arsenic, puis d'irradiation splénique, puis hydroxyurée et Busulfan...depuis 2001, on a le Glivec® ou Imatinibe, inhibiteur de la tyrosine kinase, qui va bloquer toute la cascade de phosphorylation responsable des défauts cités plus haut et empêcher le développement de la LMC.



Depuis 2003, le Glivec a montré sa supériorité par rapport au traitement standard, mais qu'en était-il de l'effet à long terme de cette molécule ? C'est la question à laquelle répond l'article du jour...en comparant Glivec à l'autre traitement à disposition consistant en Interféron alpha et Cytarabine, sur 10 ans.

C'est là que ça commence à devenir compliqué...car si au départ il y a 2 groupes de patients de 553 (Glivec) et de 533 (IFN alpha + Cytarabine), il y a eu un grand nombre de patient (65.6%) initialement sous IFNa et Cytarabine qui ont passé dans le groupe Glivec pour réponse insuffisante...et qui n'ont finalement été traité que 0.8 an avec ce traitement.

Tout ça a rendu la comparaison des 2 traitements difficiles et l'étude ne s'est intéressée finalement qu'aux patients sous Glivec...

Dans le groupe Glivec la survie à 10 ans était de 83.3%...

Les effets secondaires sévères étaient aux alentours de 9.5% avec 7.1% d'effets secondaires cardiovasculaires (?) et 11.5% de cancers (?)...ces effets secondaires avaient lieu surtout lors de la 1^{ère} année de traitement, et plus du tout après 5 ans de traitement.

La conclusion c'est que le Glivec est efficace à long terme, et que l'administration à long terme ne présente pas d'effets toxiques rédhibitoires.

La limite de l'étude c'est qu'elle n'était pas en double aveugle et qu'il y a eu beaucoup de passages du groupe IFNa/Cytarabine vers le groupe Glivec limitant ainsi la possibilité de bien comparer les 2 traitements.

Il semble que d'autres études sont en train de montrer que la durée de vie des patients avec LMC se rapproche de plus en plus de celle de la population non malade...donc c'est clairement une révolution...et ça annonce de plus en plus les traitements hématologiques de demain...

Yes it is a revolution...



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@bluewin.ch

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch