

Les inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myeloïde chronique chez l'adulte : Du Glivec® aux traitements de deuxième génération. Conséquence de la sortie de la réserve hospitalière pour le pharmacien d'officine.

Sophie Herlet

▶ **To cite this version:**

Sophie Herlet. Les inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myeloïde chronique chez l'adulte : Du Glivec® aux traitements de deuxième génération. Conséquence de la sortie de la réserve hospitalière pour le pharmacien d'officine.. Sciences pharmaceutiques. 2010. hal-01738807

HAL Id: hal-01738807

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738807

Submitted on 20 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2010

FACULTE DE PHARMACIE

LES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE DANS LE TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE CHEZ L'ADULTE :

Du GLIVEC® aux traitements de deuxième génération Conséquence de la sortie de la réserve hospitalière pour le pharmacien d'officine

Présentée et soutenue publiquement

Le 11 mars 2010

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Sophie HERLET**
née le 12 août 1983 à Nancy (54)

Membres du Jury

Président :	Monsieur Jean-Louis MERLIN,	Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy.
Juges :	Madame Monique DURAND,	Présidente du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens de Lorraine.
	Madame Béatrice FAIVRE,	Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy.
	Madame Agnès GUERCI-BRESLER,	Hématologue, Centre Hospitalier Régional de Nancy.

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2009-2010

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Président du Conseil de la Pédagogie
Bertrand RIHN
Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Mobilité ERASMUS et Communication
Francine KEDZIEREWICZ
Hygiène Sécurité
Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement : Pharmaceutique Hospitalier	Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE
Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Marie-Madeleine GALTEAU
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES
Roger BONALY
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES
Gérald CATAU
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE
Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER ..... Pharmacie clinique
Alain BAGREL ..... Biochimie
Jean-Claude BLOCK ..... Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON ..... Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE ..... Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL ..... Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER ..... Microbiologie environnementale
Max HENRY ..... Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU ..... Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE ..... Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD ..... Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR ..... Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER ..... Biochimie
Pierre LEROY ..... Chimie physique générale
Philippe MAINCENT ..... Pharmacie galénique
Alain MARSURA ..... Chimie thérapeutique
Patrick MENU ..... Physiologie
Jean-Louis MERLIN ..... Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS ..... Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN ..... Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON ..... Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Monique ALBERT ..... Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS ..... Parasitologie
Mariette BEAUD ..... Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT ..... Communication et santé
Isabelle BERTRAND ..... Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN ..... Chimie thérapeutique
François BONNEAUX ..... Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER ..... Chimie Physique
Cédric BOURA ..... Physiologie
Jean-Claude CHEVIN ..... Chimie générale et minérale
Igor CLAROT ..... Chimie analytique
Joël COULON ..... Biochimie
Sébastien DADE ..... Bio-informatique
Dominique DECOLIN ..... Chimie analytique
Béatrice DEMORE ..... Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU ..... Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY ..... Chimie thérapeutique
François DUPUIS ..... Pharmacologie
Raphaël DUVAL ..... Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE ..... Hématologie - Génie Biologique
Adel FAIZ ..... Biophysique-acoustique
Luc FERRARI ..... Toxicologie
Stéphane GIBAUD ..... Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT ..... Chimie organique

Frédéric JORAND ..... Santé et environnement
Olivier JOUBERT ..... Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ ..... Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT ..... Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI..... Hématologie biologique
Christophe MERLIN ..... Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU ..... Pharmacognosie
Maxime MOURER..... Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS ..... Informatique
Christine PERDICAKIS ..... Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO ..... Pharmacologie
Virginie PICHON ..... Biophysique
Anne SAPIN..... Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER ..... Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY ..... Santé publique
Gabriel TROCKLE ..... Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER..... Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIOU ..... Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI ..... Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER ..... Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD ..... Anglais

Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois (Pharmacie - Odontologie)

Anne-Pascale PARRET ..... Directeur

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A notre Président du jury et Directeur de Thèse,

Monsieur Jean-Louis MERLIN,

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Nancy,

Laboratoire de Biologie Cellulaire Oncologique.

Vous nous avez fait le très grand honneur d'accepter la direction de notre thèse ainsi que la Présidence de notre jury. Nous vous remercions pour vos conseils avisés et votre écoute.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

A notre juge,

Madame Monique DURAND,

Docteur en Pharmacie,

Présidente du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens de Lorraine.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude et de notre profonde estime.

A notre juge,

Madame Béatrice FAIVRE,

Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy,

Laboratoire d'Hématologie - Génie Biologique.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

A notre juge,

Madame Agnès GUERCI-BRESLER,

Docteur en médecine,

Praticien hospitalier au CHU de Nancy,

Service d'Hématologie.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

A mes parents,

Pour votre soutien et votre amour. Merci pour vos bons conseils et votre disponibilité.

A Thomas,

Pour ta gentillesse, ton écoute. A notre complicité et aux belles années à venir.

A ma famille, mes oncles et tantes, mes cousines et cousins et plus particulièrement

A ma grand-mère Eugénie, à mes grands-parents Jeanne et André.

A Claire, bien plus qu'une cousine.

A ma marraine Ginou, à mon parrain Claude.

A mes filleuls, Alexandre et Victor.

A Odile, qui aurait été fière d'être là.

A Amèl,

Pour ton altruisme, tes conseils avisés et ton franc-parler.

A Chloé,

Pour tes bons cafés, tes bons mots et nos épopées ferroviaires.

A Fanny,

Pour ta simplicité, ton entrain et ta désorganisation.

Que les « doigts de la main » restent toujours soudés.

A Manue,

Pour ton élégance, notre connivence, et ta fièvre du jeu (de société).

A mes « jumelles », Sophie et Chloé.

A mes camarades,

Guillaume, Louis, Clément, Julien, Paul, Claire, Alban, Séverine, Guillaume, Charline, Marion, Damien, Edouard, Agathe, Edouard, Ludovic, Julie, Ariane, Kévin.

A mes chères amies et consœurs,

Audrey, pour ta bienveillance, tes qualités artistiques et ta gouaille (la maison « ChouféThomas » sera toujours ravie de t'accueillir).

Puce, pour ton érudition, tes mots bien sentis et ta grande habileté manuelle.

Amé (et sa chenille), pour tous ces moments passés ensemble à réviser, s'amuser, petit-déjeuner, se cultiver et converser. J'espère que nous trouverons encore bien d'autres occupations.

Pauline, pour ton sens de l'observation, nos discussions et ta passion des fraises et des bananes.

Ségo, pour ton sens de l'organisation, ton héliotropisme et ton entrain qui m'est communicatif en soirée.

Mélou, pour ta créativité, ta détermination et ton énergie débordante.

A mes camarades et confrères,

Charles, Juju, Jibou, Bru, Pouf, Caro, Anto, Guichon, Manu, Flo, Boubou, Jean-Phil, Douch, Stéfan.

A tous les bons moments passés ensemble, je les espère encore nombreux.

A Mathieu, Viviane et Jean-Claude.

A tous les camarades que j'aurais pu oublier.

TABLE DES MATIERES

Première partie : présentation de la leucémie myéloïde chronique chez l'adulte

1. Introduction p 12
2. Epidémiologie p 14
3. Etiologie p 15
4. Physiopathologie p 15
   - 4.1. Réarrangement chromosomique de la leucémie myéloïde chronique p 15
     - 4.1.1. Prolifération monoclonale p 15
     - 4.1.2. Chromosome Philadelphie p 16
     - 4.1.3. Biologie moléculaire du chromosome Philadelphie p 17
       - 4.1.3.1. Gène ABL et sa protéine p 17
       - 4.1.3.2. Gène BCR et sa protéine p 19
     - 4.1.4. Réarrangement BCR-ABL p 20
     - 4.1.5. Oncogenèse induite par BCR-ABL p 20
       - 4.1.5.1. Dérégulation de l'activité tyrosine kinase p 21
       - 4.1.5.2. Voies de signalisation intracellulaire conduisant à la leucémogenèse p 22
5. Description de la pathologie p 27
   - 5.1. Phase chronique p 28
     - 5.1.1. Symptômes p 28
     - 5.1.2. Hémogramme p 29
     - 5.1.3. Myélogramme p 30
     - 5.1.4. Manifestations extramédullaires p 32
     - 5.1.5. Autres manifestations p 32
     - 5.1.6. Données moléculaires et cytogénétiques p 32
   - 5.2. Phase d'accélération p 33
   - 5.3. Phase blastique p 34

6. Diagnostic de la leucémie myéloïde chronique p 36
6.1. Méthodologie diagnostique p 36
6.1.1. Diagnostic clinique p 36
6.1.2. Diagnostic cytologique p 37
6.1.3. Diagnostic cytogénétique p 37
6.1.4. Diagnostic moléculaire p 37
6.1.5. Autres examens biologiques p 38
6.2. Techniques d'identification de la translocation t (9 ; 22) p 38
6.2.1. Caryotype p 38
6.2.2. Hybridation in situ fluorescente (FISH) p 39
6.2.3. Le Southern-blot p 40
6.2.4. RT-PCR (Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction) en temps réel ou quantitative p 41
7. Evolution et scores pronostiques p 43
7.1. Score de Sokal p 43
7.2. Autres scores p 45
7.3. Valeur pronostique de la cytogénétique et de la biologie moléculaire p 46

Deuxième partie : les traitements de la leucémie myéloïde chronique

1. Historique p 47
2. Objectifs thérapeutiques et définition des critères de réponse aux traitements p 48
3. Avant la découverte des inhibiteurs de tyrosine kinase p 51
   - 3.1. Chimiothérapie p 51
   - 3.2. Interféron alpha p 53
4. La greffe de moelle osseuse p 56
   - 4.1. Autogreffe p 56
   - 4.2. Allogreffe p 57
     - 4.2.1. Indications p 57
     - 4.2.2. Choix du donneur p 58
     - 4.2.3. Choix des cellules souches hématopoïétiques p 59
     - 4.2.4. Le conditionnement p 61
5. Les inhibiteurs de tyrosine kinase p 63
   - 5.1. Mésylate d'imatinib : GLIVEC® p 63
     - 5.1.1. Mécanisme d'action p 63
     - 5.1.2. Pharmacocinétique p 64
     - 5.1.3. Monographie p 65
       - 5.1.3.1. Contre-indication p 65
       - 5.1.3.2. Posologie p 65
       - 5.1.3.3. Effets indésirables p 66
       - 5.1.3.4. Interactions médicamenteuses p 67
       - 5.1.3.5. Terrains particuliers p 68
     - 5.1.4. Suivi thérapeutique p 68
     - 5.1.5. Réponses au traitement p 69
     - 5.1.6. Résistance primaire et secondaire et stratégies thérapeutiques p 71
       - 5.1.6.1. Généralités p 71
       - 5.1.6.2. Mécanismes de résistance p 72
       - 5.1.6.3. Stratégies thérapeutiques p 75

5.2. Dasatinib : SPRYCEL® p 76
5.2.1. Mécanisme d'action p 76
5.2.2. Pharmacocinétique p 77
5.2.3. Monographie p 77
5.2.3.1. Contre-indication p 77
5.2.3.2. Posologie p 78
5.2.3.3. Effets indésirables p 78
5.2.3.4. Interactions médicamenteuses p 79
5.2.3.5. Terrains particuliers p 80
5.2.4. Suivi thérapeutique p 80
5.2.5. Réponses au traitement p 80
5.3. Nilotinib : TASIGNA® p 82
5.3.1. Mécanisme d'action p 82
5.3.2. Pharmacocinétique p 82
5.3.3. Monographie p 83
5.3.3.1. Contre-indication p 83
5.3.3.2. Posologie p 83
5.3.3.3. Effets indésirables p 83
5.3.3.4. Interactions médicamenteuses p 84
5.3.3.5. Terrains particuliers p 85
5.3.4. Suivi thérapeutique p 86
5.3.5. Réponses au traitement p 86
6. Futures approches thérapeutiques p 88
6.1. Dasatinib et nilotinib en première intention p 89
6.2. Les nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase de seconde génération p 89
6.2.1. Bosutinib (SKI-606) p 90
6.2.2. INNO-406 (NS-187) p 91
6.3. Les inhibiteurs de la mutation T315I et autres molécules p 91
6.4. Autres voies p 93
6.5. Vaccins p 94

Troisième partie : délivrance des inhibiteurs de tyrosine kinase à l'officine

1. Gestion des stocks p 96
2. Stockage des médicaments à l'officine p 97
3. Conditions de délivrance p 98
4. Conseils aux patients p 100
   - 4.1. Modalités de prise des inhibiteurs de tyrosine kinase p 101
   - 4.2. L'automédication et les interactions médicamenteuses p 103
   - 4.3. Prévention des effets secondaires p 105
   - 4.4. Grossesse et allaitement p 108
5. Résultats et analyses du questionnaire p 109
6. Conclusion p 115

Bibliographie p 117

Annexes p 122

Abréviations

ABL : Abelson

ADN : acide désoxyribonucléique

ADNc : ADN complémentaire

AEG : altération de l'état général

ALAT : alanine aminotransférase

Ara-C : cytarabine

ARNm : acide ribonucléique messager

ASAT : aspartate aminotransférase

ASCO : American Society of Clinical Oncology

ASH : American Society of Hematology

AVC : accident vasculaire cérébral

BCR : breakpoint cluster region

BOM : biopsie ostéo-médullaire

Cp : comprimé

Cpl : concentration plasmatique

CSH : cellule souche hématopoïétique

CSP : cellule souche périphérique

DCI : dénomination commune internationale

DLI : injection de lymphocytes T du donneur

DNA : desoxyribo nucleic acid

EI : effet indésirable

FAK : focal adhésion kinase

FISH : hybridation in situ fluorescente

GAP : GTPase activating protein

GDP : guanosine diphosphate

GTP : guanosine triphosphate

GVHD : graft versus host disease

GvL : greffon versus leucémie

HDAC : histone-désacétylase

HHT: homoharringtonine

HU: hydroxyurée

IBMTR : International Blood and Marrow Transplant Research

IFN-α : interféron-alpha

IFT : inhibiteurs de farnésyl tranférase

IM : imatinib mesylate

INR : international normalized ratio

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité

ITK : inhibiteur de tyrosine kinase

IV : intraveineuse

JAK : janus kinases

Kda : kilo dalton

LAL : leucémie aiguë lymphoblastique

LAM : leucémie aiguë myéloïde

LDH : lactates déshydrogénases

LMC : leucémie myéloïde chronique

MAP-kinase : mitogene activator protein kinase

M-BCR : major breakpoint cluster region

m-BCR : minor BCR

μ-BCR : micro-BCR

MDR : multi-drug resistance

MUI : million d'unités internationales

N : valeurs biologiques de référence

NFS : numération-formule sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAL : phosphatases alcalines leucocytaires

PCR : polymerase chain reaction

PDGF : platelet-derived growth factor

Ph : chromosome Philadelphie

PI3K : phosphatidyl inositol-3 kinase

RCC : réponse cytogénétique complète

RIC : conditionnement d'intensité réduite

RMM : réponse moléculaire majeure

RMC : réponse moléculaire complète

RT-PCR : reverse transcriptase- polymerase chain reaction

SC : sous-cutanée

STAT : signal transducer and activator of transcription

TK : tyrosine kinase

TSH : tyroïd stimulating hormone

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

Figure 1 La cellule souche hématopoïétique est encore peu différenciée. Elle a la capacité de se multiplier en d'autres cellules souches pluripotentes ou de se différencier en cellules spécialisées. Contrairement à la cellule progénitrice. p16
Figure 2 Translocation réciproque équilibrée entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 qui aboutit à la formation du chromosome Philadelphie. p16
Figure 3 Gène ABL. L'emplacement des deux points de cassure (breakpoints) possibles : au niveau de l'intron séparant les exons 1A et 1B ou entre les exons 1A et a2. .....p17
Figure 4 Représentation schématique de la protéine ABL. La forme 1B possède un groupement myristoyl (Myr), qui joue un rôle important dans l'auto-inhibition de la protéine. NLS est un domaine de localisation nucléaire, DB (DNA binding) est un domaine de fixation de l'ADN et AB (actin binding) de fixation de l'actine. p18
Figure 5 Gène BCR et les différents points de cassure. Chez la plupart des patients, ils sont localisés en M-BCR. p19
Figure 6 Représentation schématique de la protéine BCR. La région 1B correspond aux 63 premiers acides aminés de BCR et elle est nécessaire à la dimérisation de la protéine. p20
Figure 7 Sont figurés ici les ARNm résultant de la fusion entre les gènes BCR et ABL et les protéines obtenues à partir de ces deux ARNm. p20
Figure 8 Représentation schématique du domaine kinase d'une protéine tyrosine kinase.....p21
Figure 9 Superposition des structures des protéines Src, ABL et BCR-ABL. SH pour Src homology, D-B pour DNA binding et A-B pour actin binding p22
Figure 10 Voies de signalisation cellulaire. La protéine BCR-ABL active différentes voies de signalisation. Pour simplifier, les principales conduisant à la leucémogenèse sont représentées ici. Cependant, de très nombreux substrats protéiques ont été identifiés comme étant directement ou indirectement phosphorylés par l'activité kinase de BCR-ABL. p23
Figure 11 Voie Ras et son activation [35] p24
Figure 12 Voie de signalisation JAK/STAT p25
Figure 13 Voie PI3K et son activation par CBL/CRKL [61].....p26
Figure 14 Myélémie à prédominance myélocytaire dans une leucémie myéloïde chronique. p30
Figure 15 Envahissement médullaire par la lignée granuleuse sur un frottis de myélogramme dans une LMC. p31
Figure 16 Comparaison d'une biopsie ostéomédullaire provenant d'un sujet sain et d'un sujet atteint de LMC: on constate la disparition des adipocytes. p31

Figure 17 Caryotype d'une personne saine à gauche. Caryotype d'une personne atteinte de LMC à droite avec mise en évidence de la translocation t (9 ; 22) : bras long du chromosome 9 rallongé, chromosome 22 raccourci avec présence du gène de fusion BCR-ABL. p39
Figure 18 Photo d'une FISH sur une cellule en interphase, à gauche : localisation du gène ABL sur les chromosomes 9 (spot rouge), localisation du gène BCR sur les chromosomes 22 (spot vert). Photo d'une FISH à droite : localisation du chromosome Philadelphie dans une cellule d'une personne atteinte de LMC. La fusion du spot rouge et du spot vert donne une couleur jaune, signe de la fusion des gènes BCR et ABL [63]. p40

TABLEAU

Tableau 1 Incidence des symptômes de la LMC en phase chronique. p29
Tableau 2 Définition de la progression de la maladie selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) [62].....p34
Tableau 3 Critères du diagnostic de la phase blastique selon l'OMS [62].....p35
Tableau 4 Récapitulatif de la symptomatologie clinique de la LMC. p36
Tableau 5 Récapitulatif des trois phases de la LMC en fonction de l'hémogramme et du myélogramme. p37
Tableau 6 Score de Gratwohl p46
Tableau 7 Informations et comparaison des traitements par busulfan, hydroxyurée et cytarabine p52
Tableau 8 Score de Gratwohl et résultats obtenus à long terme après allogreffe selon ce score : plus le score donc les risques liés à la greffe sont faibles, plus la survie globale et la survie sans maladie sont importantes, et plus la mortalité et le taux de rechutes sont faibles. Ainsi, en dehors de la phase avancée, la greffe est essentiellement proposée aux patients jeunes ayant un score de Gratwohl faible [36]. p58
Tableau 9 Lors d'une allogreffe, la survie globale diminue avec le temps, contrairement au taux de rechute et à la mortalité liée à la greffe. Le taux de mortalité important a entraîné une diminution franche des greffes en phase chronique, surtout depuis l'introduction des ITK dans l'arsenal thérapeutique. p58
Tableau 10 Résultats comparatifs de l'étude Iris à 12 mois et à 60 mois dans le bras traité par IM 400 mg/j d'emblée [33]. p70
Tableau 11 Actuellement l'objectif thérapeutique est défini par la réponse optimale. Lorsque ce n'est pas le cas, on observe une réponse suboptimale ou l'échec qui correspond à un patient résistant à l'IM. A tout moment, les résultats hématologiques, cytogénétiques et moléculaires peuvent montrer une situation d'échappement [33].....p70
Tableau 12 Comparaison de l'efficacité en phase chronique, après deux ans de traitement, du dasatinib (70 mg 2X/j) vs l'imatinib (400mg 2X/j) chez des patients ayant été préalablement traités par imatinib 400 mg ou 600 mg.....p81
Tableau 13 Réponses au dasatinib en fonction de la progression de la maladie. p81
Tableau 14 Anomalies hématologiques de grade 3-4. Les effets indésirables hématologiques de grade 3-4 les plus fréquents sous TASIGNA® dont la neutropénie et la thrombopénie. p84

Tableau 15 Suivi thérapeutique d'un patient atteint de la LMC et traité par dasatinib [71]. p86
Tableau 16 Réponse dans la LMC selon l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) en 2006. L'étude porte sur 132 patients résistants (69 %) ou intolérants (31 %) à l'imatinib, traités par le nilotinib pendant 226 jours [30]. p87
Tableau 17 Réponses hématologiques, cytogénétiques majeures et complètes de patients résistants ou intolérants à l'imatinib sous bosutinib. L'activité du bosutinib diminue avec l'avancement de la maladie et la prise d'autres ITK de seconde génération en plus de l'imatinib, avant ce traitement [8, 21]. p90
Tableau 18 Nouvelles molécules à l'essai, actives sur les mutants résistants à l'imatinib, dont la mutation T315I p92
Tableau 19 Modalités de délivrance du GLIVEC®, SPRYCEL®, TASIGNA®....p98
Tableau 20 Suivi thérapeutique des ITK p99
Tableau 21 Les principales interactions médicamenteuses des ITK présents sur le marché en 2009....p104

Première partie : présentation de la leucémie myéloïde chronique chez l'adulte

1. Introduction

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne, et plus précisément un syndrome myéloprolifératif chronique. Cela se traduit par la prolifération clonale de cellules anormales de la lignée granuleuse, issues d'un précurseur pluripotent. On constate donc une augmentation de la population des polynucléaires neutrophiles, accompagnée d'un maintien de la différenciation.
La maladie est associée à un réarrangement chromosomique récurrent appelé chromosome Philadelphie. Cette anomalie génétique correspond à une translocation réciproque équilibrée entre les chromosomes 9 et 22. Elle aboutit à un gène de fusion puis à une protéine anormale responsable de la transformation leucémique.

La LMC évolue en trois phases : phase chronique, phase d'accélération et progresse constamment vers la forme aiguë, ou phase blastique, fatale.
Les premiers traitements étaient essentiellement constitués de chimiothérapies. Puis l'interféron alpha a fait son entrée dans l'arsenal thérapeutique. Cette molécule a permis d'obtenir des réponses hématologiques, cytogénétiques et de prolonger significativement la survie. Cependant, cette avancée s'est vue entachée d'effets indésirables importants tels qu'un syndrome pseudo-grippal ou dépressif. Aujourd'hui l'interféron n'est plus prescrit en première intention.
En parallèle, la greffe de moelle osseuse a été envisagée. A ce jour, elle reste le seul traitement curatif de la leucémie myéloïde chronique.

L'arrivée récente sur le marché de l'imatinib, a révolutionné la prise en charge de la maladie. En effet, les très bons résultats obtenus avec cette molécule ont permis de créer une alternative chez les patients ne pouvant bénéficier de la greffe de moelle osseuse.

Néanmoins l'apparition de résistances a motivé le développement d'inhibiteurs de tyrosine kinase de seconde génération, dont certains (dasatinib, nilotinib) sont déjà disponibles en officine de ville, et de thérapies ciblées prometteuses.

Ainsi, les pharmaciens d'officine sont impliqués dans la délivrance de traitements de la LMC. Dans le but de répondre au mieux aux besoins du patient, ils doivent donc développer leurs connaissances sur la maladie elle-même mais aussi sur une thérapeutique en rapide et constante évolution.

2. Epidémiologie

La leucémie myéloïde chronique (LMC) a une incidence de près d'une personne sur 100 000 habitants en France et n'a pas évolué depuis les cinquante dernières années [80, 85]. Bien que l'incidence de la LMC augmente de façon continue avec l'âge, toutes les tranches d'âges peuvent être touchées.
Sa prévalence est de 1 sur 17 000 français.
Sa fréquence représente 15% des leucémies de l'adulte, inférieure à celle des leucémies aiguës [4, 51].
L'âge médian au diagnostic est de 50 ans et chez l'adulte elle concerne en moyenne les personnes de 30 ans à 60 ans avec un pic de fréquence entre 50 et 60 ans [80, 50].

Cette maladie touche préférentiellement les hommes : entre 1,4 et 2,2 hommes sont touchés pour une femme. On note une surmortalité supérieure pour les hommes durant les quatre premières années puis l'évolution devient similaire pour les deux sexes [85].

La survie relative à 5 ans des patients de la cohorte Eurocare (1992-1994) pour les huit pays retenus pour l'étude en Europe est de 43,9 %. Elle serait passée à 80%, selon ASH (American Society of Hematology) au congrès annuel en 2008, depuis l'introduction des nouveaux traitements. Néanmoins, en l'absence de greffe de moelle osseuse, la surmortalité annuelle reste élevée à distance du diagnostic en relation avec la transformation de la LMC en leucémie aiguë.

Il n'existe pas de spécificité géographique prouvée à ce jour. Il semble y avoir peu de spécificité ethnique même si la race blanche apparaît légèrement plus touchée que la race noire [39].
L'ensemble des leucémies dans le monde représente 2,8% de tous les nouveaux cas de cancer et 222 000 décès chaque année.

Le taux de survie dans les pays développés est deux fois plus important que celui dans les pays en voie de développement. Cela peut être imputé au manque d'accès aux soins complexes dans ces pays.

3. Etiologie

L'étiologie de la leucémie myéloïde chronique semble inconnue. Néanmoins il ne paraît pas y avoir de prédispositions génétiques.

L'exposition aux radiations ionisantes est le seul facteur de risque confirmé par différentes études [9, 16]. De plus la LMC est inscrite au tableau des maladies professionnelles (n° 6 du régime général et n° 20 du régime agricole) : « affections provoquées par les rayonnements ionisants » [84].

Il faut préciser néanmoins aux patients qu'aucune donnée scientifique n'établit de lien entre les radiographies médicales ou dentaires et un risque élevé de LMC [75].
L'exposition au benzène pourrait également faire partie des facteurs de risques mais cette étiologie est actuellement discutée. Quoi qu'il en soit c'est l'exposition professionnelle qui est mise en cause. Les autres agents pétrochimiques ne semblent pas avoir de lien avec la LMC [7].

4. Physiopathologie

4.1. Réarrangement chromosomique de la leucémie myéloïde chronique

4.1.1. Prolifération monoclonale

La LMC est due à une prolifération monoclonale provenant d'une mutation de cellule souche hématopoïétique pluripotente, donc une cellule encore peu différenciée (figure 1) [37].

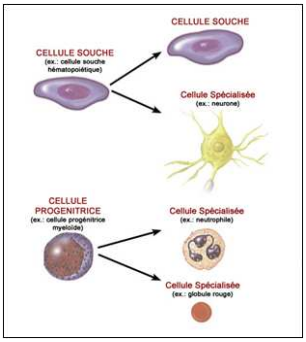


Figure 1 La cellule souche hématopoïétique est encore peu différenciée. Elle a la capacité de se multiplier en d'autres cellules souches pluripotentes ou de se différencier en cellules spécialisées. Contrairement à la cellule progénitrice.

En conséquence, le chromosome Philadelphie (Ph), marqueur de la maladie, est retrouvé dans toutes les cellules d'origine monocytaire, granuleuse, érythroblastique, mégacaryocytaire mais aussi lymphocytaire (B, T, NK).
Il est par contre absent des fibroblastes et des cellules extra-hématopoïétiques [51].

4.1.2. Chromosome Philadelphie

Son nom provient de la ville où Nowell et Hungerford l'ont découvert en 1970 [38].
Il correspond en fait à un chromosome 22 raccourci qui résulte d'une translocation réciproque équilibrée. Elle a lieu entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 (figure2) [37].

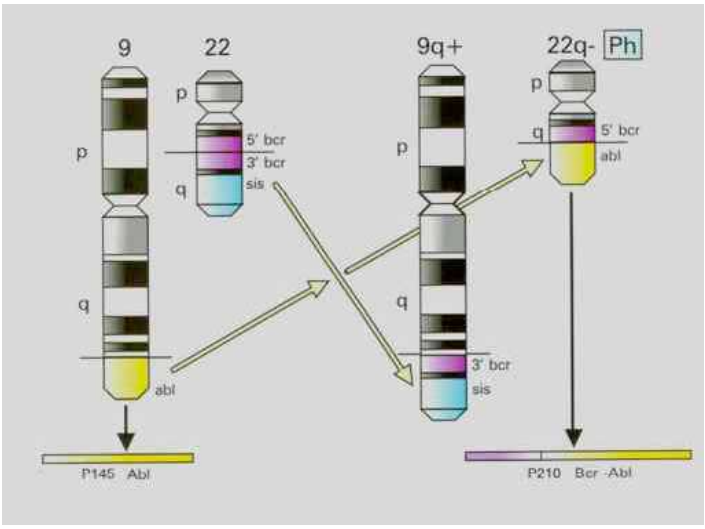


Figure 2 Translocation réciproque équilibrée entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 qui aboutit à la formation du chromosome Philadelphie.

Le point de cassure sur le chromosome 9 est localisé en 9q34 au niveau de l'oncogène abelson (ABL) que nous détaillerons dans le prochain paragraphe. Quant au chromosome 22, le point de cassure se situe au niveau du gène BCR (breakpoint cluster region) du bras long, soit en 22q11 [51].

C'est une anomalie cytogénétique acquise présente dans 95% des LMC [51]. Des cellules n'ayant subi aucune translocation persistent cependant chez tous les patients atteints, mais celles-ci ne sont guère apparentes dans l'étude du caryotype.
Dans les autres cas (5%), la LMC est dite Philadelphie négative ou montre l'existence de translocations mettant en jeu 3, 4 ou plusieurs chromosomes partenaires. On appelle ces translocations des variants [37].

4.1.3. Biologie moléculaire du chromosome Philadelphie

4.1.3.1. Gène ABL et sa protéine

L'oncogène Abelson a été isolé par Abelson sous la forme v-ABL dans le génome du rétrovirus leucémogène murin, responsable de la leucémie chez la souris.
Il comporte onze exons dont deux exons 1 alternatifs (1A et 1B) séparés par un intron de 2OOkb et dix autres exons qui sont moins espacés. Le locus ABL occupe 230kb. Ce gène est transcrit en deux ARNm de 6 ou 7kb selon que la transcription se fait à partir de l'exon 1A ou 1B (figure 3).

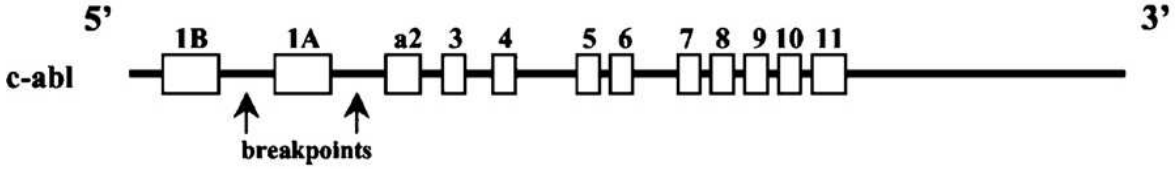


Figure 3 Gène ABL. L'emplacement des deux points de cassure (breakpoints) possibles : au niveau de l'intron séparant les exons 1A et 1B ou entre les exons 1A et a2.

La protéine ABL qui en dérive, contenant l'exon 1A (majoritaire), a une localisation nucléaire prédominante et celle contenant l'exon 1B une localisation membranaire car myristoylée [36]. Elle est exprimée dans la plupart des cellules de l'organisme [12].

C'est une protéine kinase constituée de plusieurs domaines jouant un rôle complexe dans sa localisation [85]. On note que, comme la plupart des protéines induisant un signal cellulaire, elle possède des domaines d'homologie SH (Src homology). Le domaine SH1 est le support de l'activité tyrosine kinase. Le domaine SH2 permet l'interaction avec des protéines comportant des résidus tyrosine phosphorylés. Il est également un régulateur positif du domaine SH1. Le domaine SH2 est lui-même régulé négativement par le domaine SH3, qui est à l'origine d'interactions avec des séquences riches en proline [36, 12].

La partie N-terminale de la protéine participe à la machinerie cellulaire de transmission du signal et il existe une zone variable de myristoylation permettant à la protéine ABL myristoylée, de type 1B, de se fixer à la membrane.

La partie C-terminale contient des domaines lui permettant de se fixer aux filaments d'actine (donc au cytosquelette) et d'ADN, ainsi qu'une séquence de localisation nucléaire : NLS pour nuclear localization signal (figure 4).

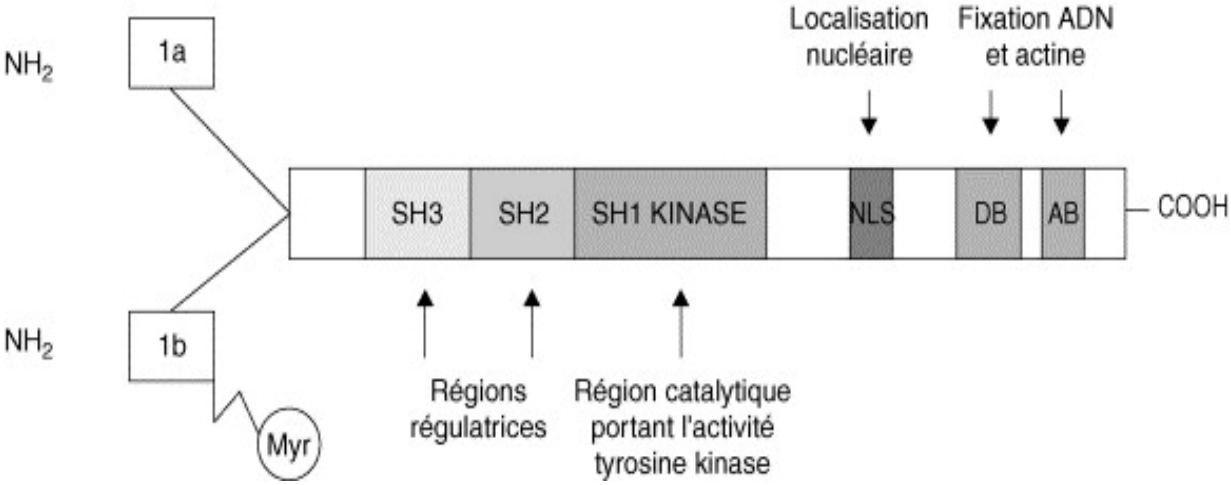


Figure 4 Représentation schématique de la protéine ABL. La forme 1B possède un groupement myristoyl (Myr), qui joue un rôle important dans l'auto-inhibition de la protéine. NLS est un domaine de localisation nucléaire, DB (DNA binding) est un domaine de fixation de l'ADN et AB (actin binding) de fixation de l'actine.

On peut remarquer que la protéine ABL est dotée d'une dualité structurale et fonctionnelle, avec des domaines de régulation qui lui permettent de jouer un rôle à la fois dans le noyau et dans le cytoplasme de la cellule et de transiter entre les deux compartiments. Son action dépend de cette localisation nucléaire ou cytoplasmique.On ne connaît pas avec précision son rôle mais de nombreuses études font ressortir l'action de régularisation négative du cycle cellulaire pour la protéine

ABL à localisation nucléaire. ABL à localisation cytoplasmique serait plutôt impliquée dans la transduction du signal pour la croissance et la différenciation cellulaire, initiée par certains récepteurs aux facteurs de croissance [36].

La protéine ABL participerait également à la réponse cellulaire relative aux dommages causés sur l'ADN par des radiations ionisantes.

4.1.3.2. Gène BCR et sa protéine

Il a été découvert en clonant la région appelée M-BCR (major breakpoint cluster region) où sont situés la majorité des points de cassures (figure 5).
Il s'étend sur 135kb et comprend 23 exons. Il est transcrit en ARNm de 4,5 ou 6,7kb qui codent une protéine cytoplasmique de 160kb d'expression ubiquitaire [36].



Figure 5 Gène BCR et les différents points de cassure. Chez la plupart des patients, ils sont localisés en M-BCR.

Tout comme la protéine ABL, la protéine BCR possède plusieurs domaines importants. On connaît la partie N-terminale, où se situe le domaine 1B, permettant plus tard la dimérisation de la protéine BCR-ABL conduisant à l'ouverture de l'activité tyrosine kinase. Le domaine 2B comprend deux sites de liaison aux domaines SH2 comme ceux portés par la protéine ABL et à Grb2. La partie centrale de BCR présente un domaine d'homologie avec les protéines Dbl : facteur d'échange GTP (guanosine triphosphate)/GDP (guanosine diphosphate).
Et enfin, la partie C-terminale a une fonction GAP (GTPase activating protein) et joue un rôle dans la bactéricidie des polynucléaires [36]. Néanmoins cette partie est absente dans la protéine de fusion (figure 6).
Cette protéine, de localisation cytoplasmique lorsque la cellule n'est pas en cycle, est exprimée de manière péri-chromosomique lors de la mitose, ce qui suggère qu'elle joue un rôle dans le cycle cellulaire [23].

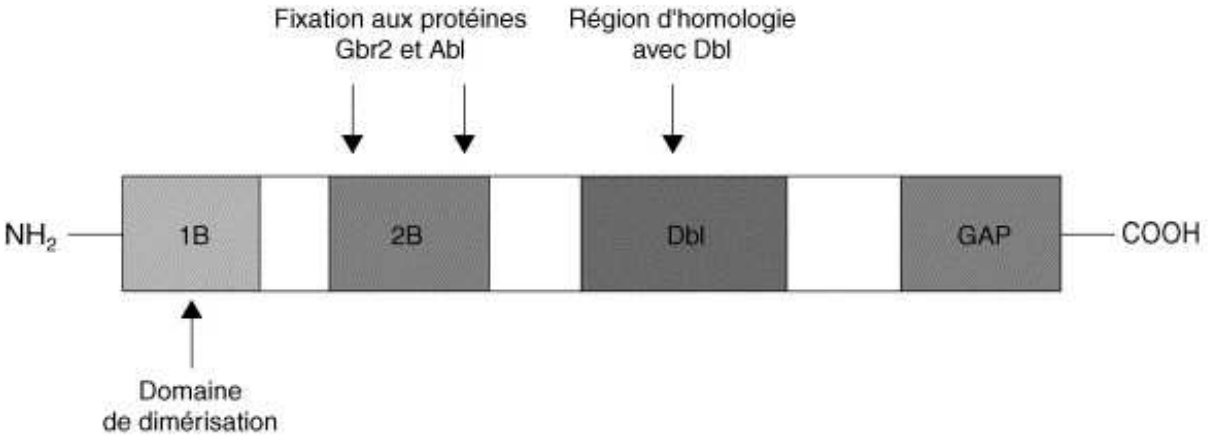


Figure 6 Représentation schématique de la protéine BCR. La région 1B correspond aux 63 premiers acides aminés de BCR et elle est nécessaire à la dimérisation de la protéine.

4.1.4. Réarrangement BCR-ABL

La translocation t (9 ; 22) entraîne un réarrangement des gènes situés au voisinage des points de cassure et la constitution, sur le chromosome 22, d'un gène de fusion hybride comportant la partie 5' (N-terminale) du gène BCR et la partie 3' (C-terminale) du gène ABL. La fusion se fait entre l'exon b2 ou b3 de BCR et l'exon a2 d'ABL, entraînant une jonction b2a2 ou b3a2 (figure 7).

Ce gène BCR-ABL hybride est transcrit en ARNm de 8,5kb, lequel est traduit en une protéine hybride p210 (appelée également oncoprotéine P210 ou $P210^{BCR-ABL}$) avec deux variants différant de 25 acides aminés selon que l'exon b3 est incorporé ou non dans le gène hybride [51].

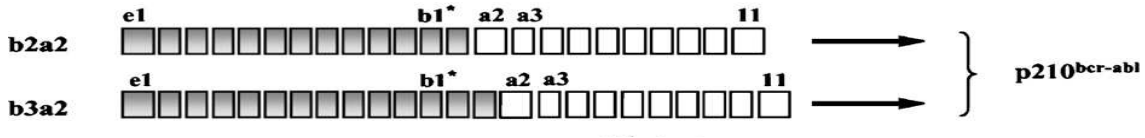


Figure 7 Sont figurés ici les ARNm résultant de la fusion entre les gènes BCR et ABL et la protéine obtenue à partir de ces deux ARNm.

4.1.5. Oncogenèse induite par BCR-ABL

La protéine P210 est responsable de la majeure partie des phénomènes qui mènent à la transformation leucémique.

Elle possède une activité tyrosine kinase. Les kinases sont des enzymes qui catalysent la réaction d'attachement d'un groupement phosphate sur une protéine.

Elles sont elles-mêmes souvent activées par phosphorylation. L'ajout d'un phosphate sur ce segment entraîne un changement de conformation de la protéine kinase : ouverture de la boucle d'activation, le substrat peut à son tour être phosphorylé (figure 8). Ces enzymes sont essentielles aux cascades de signalisations intracellulaires et vitales pour l'organisme. Elles sont donc très régulées.

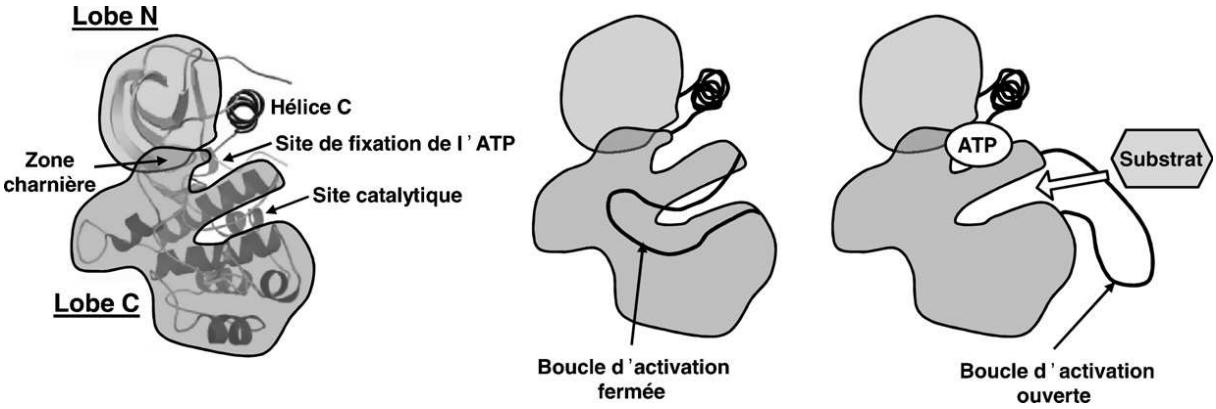


Figure 8 Représentation schématique du domaine kinase d'une protéine tyrosine kinase.

4.1.5.1. Dérégulation de l'activité tyrosine kinase

Tout d'abord, la conséquence de la fusion entre BCR et ABL est la dérégulation de l'activité tyrosine kinase caractérisée par une augmentation d'activité, une absence de rétrocontrôle et une capacité d'autophosphorylation. Plus précisément, la protéine BCR-ABL comprend les trois domaines SH1, SH2 et SH3 et tous les autres domaines d'ABL. En ce qui concerne BCR, le motif de dimérisation (noté 1B dans la figure 6) est la partie la plus importante (figure 9). Elle est à l'origine de dimères ou tétramères BCR-ABL qui facilitent l'autophosphorylation de l'oncoprotéine et son activation. De plus la perte de la partie N-terminale d'ABL supprime son auto-inhibition.
C'est ainsi que la juxtaposition de BCR à ABL a pour conséquence majeure l'activation de manière permanente de la fonction tyrosine kinase [45].

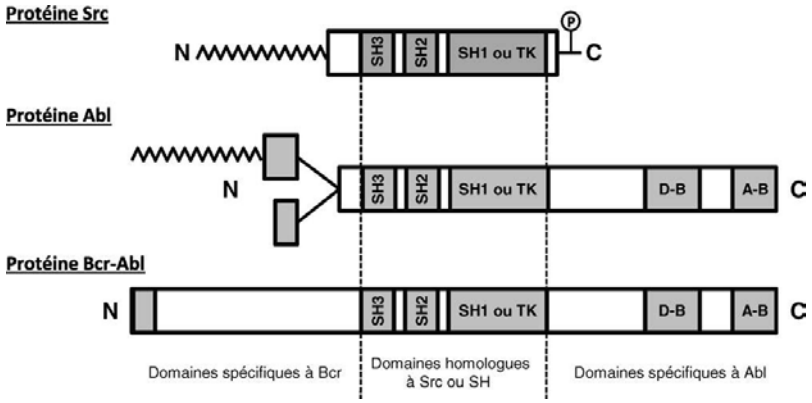


Figure 9 Superposition des structures des protéines Src, ABL et BCR-ABL. SH pour Src homology, D-B pour DNA binding et A-B pour actin binding

4.1.5.2. Voies de signalisation intracellulaire conduisant à la leucémogenèse

La dérégulation de l'activité tyrosine kinase interfère avec les signaux cellulaires normaux impliqués dans le processus de prolifération, d'adhésion cellulaire, de différenciation et d'apoptose en phosphorylant différents complexes protéiques.

Ceci a pour conséquences :

- L'altération des propriétés d'adhésion des cellules tumorales immatures, ou progéniteurs leucémiques, au stroma médullaire
- L'activation de signaux mitotiques induisant un signal prolifératif et, selon la voie de signalisation impliquée un signal antiapoptotique
- Une inhibition de l'apoptose
- La dégradation des protéines Abi-1 et Abi-2 par le protéasome entraînant une levée de l'inhibition de l'activité tyrosine kinase d'ABL. On peut citer également la dégradation de protéines participant à la réparation de l'ADN, ce qui peut expliquer en partie l'instabilité génétique des cellules Ph+ conduisant vers la crise blastique [36].

Les effets cellulaires de BCR-ABL sont donc réalisés grâce à leurs interactions avec des complexes protéiques impliqués dans les processus d'activation et de répression des gènes. La plupart de ces interactions sont réalisées via des

protéines adaptatrices. Les principales voies de signalisation affectées sont les voies Ras, JAK/STAT, PI3K (figure 10).

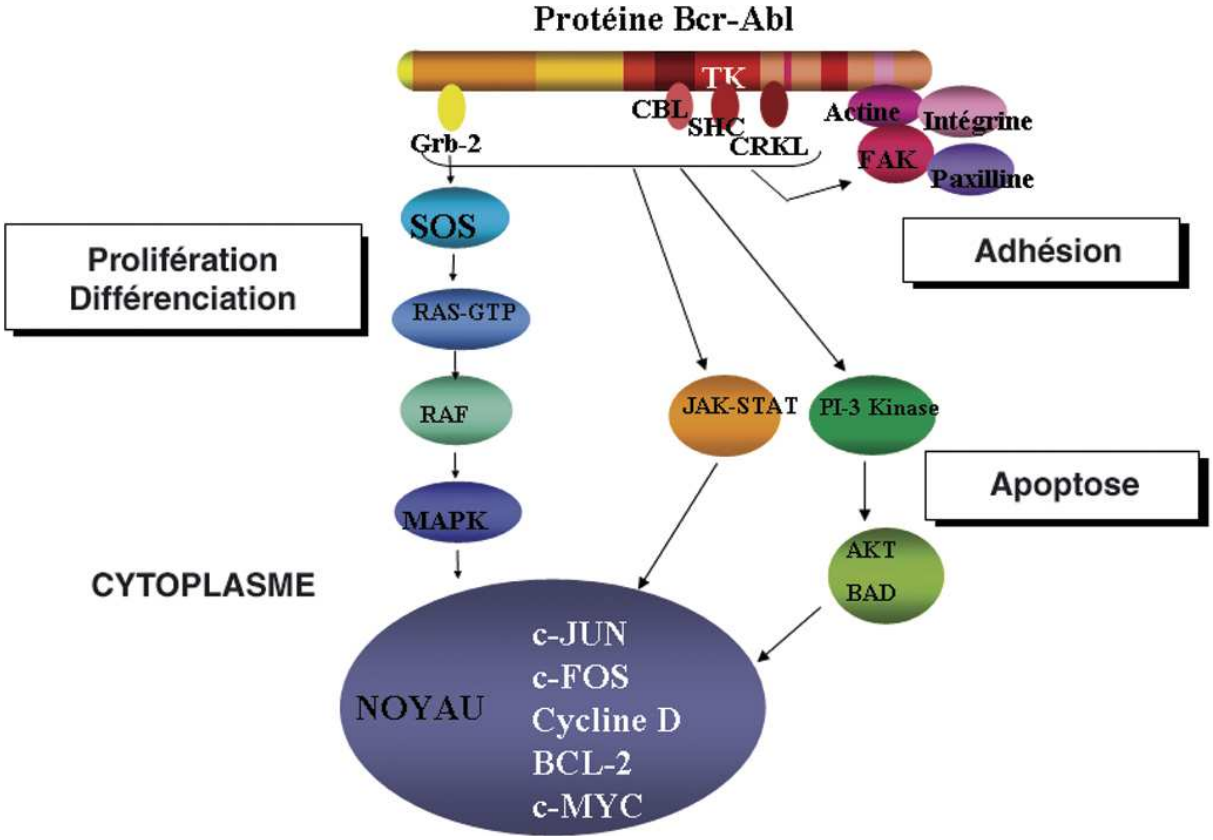


Figure 10 Voies de signalisation cellulaire. La protéine BCR-ABL active différentes voies de signalisation. Pour simplifier, les principales conduisant à la leucémogenèse sont représentées ici. Cependant, de très nombreux substrats protéiques ont été identifiés comme étant directement ou indirectement phosphorylés par l'activité kinase de BCR-ABL.

- **<u>Voie Ras</u>**

L'activation de la voie a deux conséquences :

1. L'expression anormalement élevée de gènes indispensables pour la prolifération cellulaire, tels que c-Fos (un facteur de transcription induisant la réplication de l'ADN), c-Myc (nécessaire pour la transcription de l'ARN ribosomale), ou c-Jun.
2. L'activation de la synthèse protéique en favorisant la traduction au niveau des ribosomes.

Il y a tout d'abord autophosphorylation du résidu tyrosine situé en position 177 de BCR qui permet la fixation de la protéine adaptatrice Grb2 par l'intermédiaire d'un domaine SH2 de Grb2.

Les deux domaines SH3 de Grb2 s'associent alors à un domaine riche en proline d'une autre protéine : SOS, qui est un facteur d'échange GDT/GTP. Cette dernière stabilise Ras dans sa forme active GTP [61]. Il s'en suit une cascade de phosphorylation mettant en cause Raf-1 puis la protéine MEK et enfin ERK (une protéine de la famille des MAP-kinase : Mitogene Activator Protein kinase, donc activant la mitose). Après translocation dans le noyau du dimère ERK-P (forme active), il va phosphoryler des facteurs de transcription et donc activer la transcription des gènes suscités indispensables à la prolifération cellulaire : c-Fos, c-Myc, c-Jun (figure 11).

Cependant, deux autres protéines, substrats de BCR-ABL, peuvent aussi activer Ras : SHC se liant à SH2 et CRKL se liant à SH3, qui est médiateur essentiel dans l'adhésion cellulaire [43, 58].

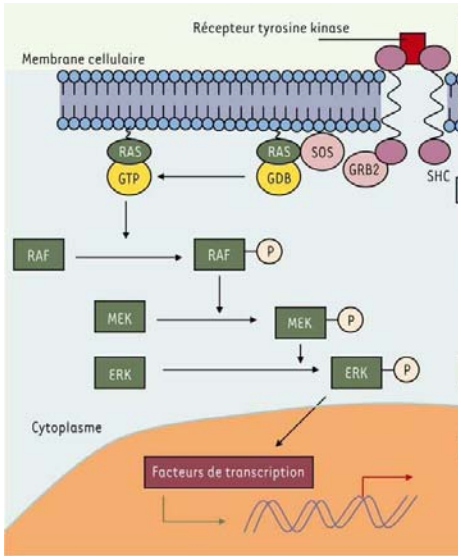


Figure 11 Voie Ras et son activation [35]

- **<u>Voie JAK/STAT</u>**

La protéine de fusion BCR-ABL se sert de cette voie pour influer sur des gènes favorisant le développement de cellules cancéreuses : c'est une des voies antiapoptotique.

La famille des JAK (Janus kinases) est composée de tyrosines kinases intracellulaires. En réponse à la stimulation par une cytokine, JAK est phosphorylée. Ceci provoque le rapprochement de STAT qui est phosphorylée à son tour, se dimérise et rentre dans le noyau pour y jouer le rôle de facteur de transcription et donc inhiber

l'apoptose (figure 12). L'activation continue des STAT, observée dans de multiples tumeurs solides et syndromes prolifératifs, est en relation avec la prolifération et la survie incontrôlée de ces cellules [18].

STAT a également un rôle dans les mécanismes de mitose et de différenciation cellulaire [36, 12].

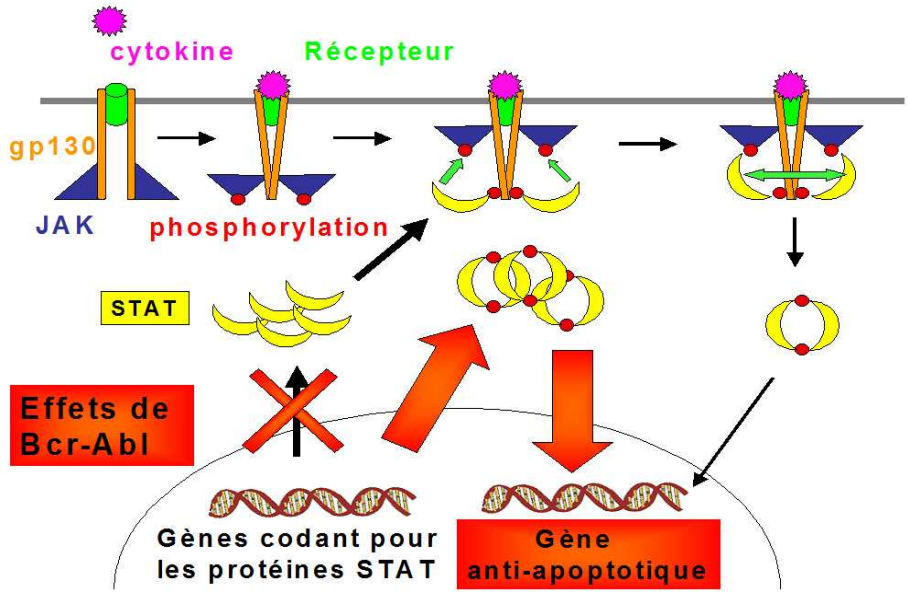


Figure 12 Voie de signalisation JAK/STAT

- **<u>Voie PI3K/AKT</u>** (phosphatidyl inositol-3 kinase)

C'est une des voies responsables de la prolifération des cellules cancéreuses et de la survie cellulaire. Le signal de la voie PI3K passe, entre autre, par la protéine AKT. Celle-ci a la capacité de réguler la survie cellulaire et l'apoptose (via son action sur des facteurs de transcription importants et sur les caspases 9), la croissance cellulaire (via la protéine mTor), le métabolisme cellulaire (via la glycogène synthase kinase 3), le cycle cellulaire et le contrôle de la traduction (via la cycline D1, p27, NF-κB et p70), ainsi que l'angiogenèse et l'adhésion cellulaire [41].

La voie de la PI3-kinase est activée par la stimulation d'un facteur de croissance ou par surexpression des récepteurs tyrosine kinase. Cette voie conduit à la prolifération et la migration cellulaire.

Les PI3 kinases constituent une famille de protéines de signalisation intracellulaire cytosolique. BCR-ABL forme des complexes avec PI3K, par l'intermédiaire de protéines adaptatrices comme Grb2/Gab2, CBL et CRKL.

L'implication de Grb2/Gab2 semble importante car les cellules de moelle osseuse présentant un déficit en Gab2 sont résistantes au pouvoir transformant de BCR-ABL [1]. Via Grb2, la voie des PI3K activée mène à un signal prolifératif.

Par une autre voie, BCR-ABL phosphoryle le résidu tyrosyl de CBL qui peut alors se lier au domaine SH2 de CRKL.

PI3K ainsi activée va phosphoryler à son tour son substrat : une sérine thréonine kinase AKT. Celle –ci inactive le facteur BAD pro-apoptotique qui ne peut plus se lier aux protéines anti-apoptotiques BCLX (figure 13). La balance penche donc en faveur de l'inhibition de l'apoptose et donc de la survie cellulaire [36, 61].

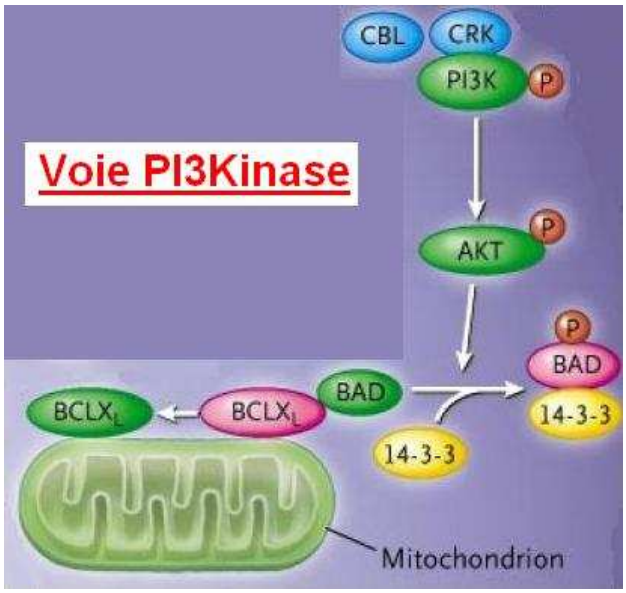


Figure 13 Voie PI3K et son activation par CBL/CRKL [61]

- **Protéines du cytosquelette**

L'adhésion cellulaire est médiée par différentes familles de molécules comme les intégrines. Ce n'est pas l'expression de ces molécules qui est déréglée mais leur fonction et le signal qu'elles induisent.

BCR-ABL phosphoryle des protéines du cytosquelette comme la paxilline, la taline, la vinculine ou la protéine FAK (Focal Adhésion Kinase), impliquées dans les phénomènes d'adhésion cellulaire. FAK est physiologiquement activée par les facteurs de croissance comme les cytokines ou les intégrines. Grâce à cette activation FAK autophosphorylée libère un site de liaison pour la protéine Src. Cette liaison active les complexes d'adhérence et il s'en suit la transmission de signaux régulateurs

pour la migration, la survie, la prolifération. Ainsi FAK est une protéine anti-apoptotique car son inhibition entraine la perte d'adhérence et l'apoptose.
La protéine CRKL jouerait également un rôle important dans la dérégulation responsable de la perte d'adhésion cellulaire via la voie Ras entre autre.

5. Description de la pathologie

Les manifestations cliniques et biologiques de la LMC ont été décrites avec précision ces dernières années. Elles varient avec les trois phases successives de la maladie et correspondent à une symptomatologie relativement bien définie :

1) la phase chronique, paucisymptomatique
2) puis la phase d'accélération ou phase accélérée de la maladie
3) et enfin la phase blastique (crise blastique) ou phase de transformation en leucémie aiguë secondaire, résistante ou réfractaire au traitement, conduisant au décès du patient.

De ce fait, il y a donc progression d'une phase d'hyperproduction d'éléments hématologiques matures vers une phase de production rapide d'éléments immatures par arrêt de la différenciation [36].
Chez certains patients, la phase d'accélération est quasi inexistante et peut ne pas être détectée. Seulement deux-tiers des malades présenteront une phase d'accélération.

Les signes menant à la découverte d'une leucémie sont, comme nous allons le voir, peu caractéristiques. Elle est, dans 40% des cas, découverte fortuitement à l'occasion d'un examen hématologique de routine telle qu'une prise de sang prescrite par le médecin du travail dans le cadre d'un bilan de santé ou par le généraliste, tout du moins dans les pays développés. De manière plus rare, la LMC est diagnostiquée lors de la découverte de complications telles que la thrombose veineuse, la crise de goutte, l'infarctus splénique ou encore des troubles visuels ou une insuffisance respiratoire par leucostase [25, 51, 55].

5.1. Phase chronique

Cette première phase d'installation progressive et insidieuse dure en moyenne 3 à 5 ans. Elle répond très bien aux thérapeutiques peu ou pas intensives. Elle reste sous contrôle de celles-ci [52].

5.1.1. Symptômes

De nombreux patients sont asymptomatiques ou peu symptomatiques à ce stade (tableau 1). Néanmoins, trois grands syndromes peuvent se rencontrer :

- Une altération de l'état de général, liée à l'hypermétabolisme, associant une fièvre, une pâleur et une asthénie pouvant aller jusqu'à la léthargie. On note qu'une importante fatigue croissante représente un des symptômes les plus fréquents. On peut également rencontrer une perte plus ou moins importante de poids.
- Un syndrome tumoral, largement caractérisé par une splénomégalie (augmentation du volume de la rate), est retrouvé chez 50% à 70% des patients [25]. La splénomégalie entraîne une sensation de lourdeur dans l'hypochondre gauche, une sensation de satiété plus rapide pouvant expliquer en partie la perte de poids, une légère hyperacidité gastrique, voire des douleurs abdominales. C'est le signe clinique prédominant à l'examen. La taille de la rate est un élément important du pronostic, la longueur de la rate au-delà de la marge costale sur la ligne mamelonnaire doit être mesurée précisément. Il faut noter qu'une rate de taille normale n'est pas palpable [86].

  Le syndrome tumoral hématopoïétique est composé dans sa globalité d'adénopathies (hypertrophie des ganglions lymphatiques), de douleurs osseuses, de splénomégalie ou d'hépato-splénomégalie. A part ces deux derniers symptômes, les autres ne sont pas encore présents au stade chronique de la LMC.

Les signes d'une leucostase, une hyperviscosité ou des symptômes dus à une hyperuricémie (stupeur, priapisme, acouphènes, confusion mentale due à l'hypoxie cérébrale, AVC, crise de goutte…) font partie désormais des rares complications.

Tableau 1 Incidence des symptômes de la LMC en phase chronique.

Symptômes	**Incidence**
Signes généraux	
Asthénie	83%
Amaigrissement	61%
Fièvre	11%
Signes en rapport avec la splénomégalie	
Splénomégalie	50% à 70%
Hépatomégalie	48%
Apesanteur abdominale	38%
Douleurs abdominales (ballonnement)	33%

Moins de 10% des malades se plaignent également de maux de tête ou infections [36, 51, 55].

5.1.2. Hémogramme

L'hémogramme ou numération-formule sanguine (NFS) est l'examen biologique de référence qui permet à lui seul d'évoquer une LMC et au moyen duquel, comme nous l'avons vu précédemment, est très souvent détectée la maladie.
Une hyperleucocytose, une anémie et une thrombocytose sont les anomalies sanguines les plus souvent rencontrées.

- L'hyperleucocytose est franche, comprise entre 20.10^9 et 500.10^9 leucocytes/L. Elle peut donc monter très haut. Elle est en moyenne de 120.10^9 leucocytes/L (N : 4-10 G/L ou $4\text{-}10.10^9$ leucocytes/L).
  Celui-ci repose alors sur la formule leucocytaire particulière et caractéristique de LMC. Elle fait état d'un pourcentage élevé d'éléments granuleux (entre 90% et 95% de la formule leucocytaire sont représentés par des éléments

granuleux) avec une polynucléose neutrophile (30% à 40%), une éosinophilie plus discrète (5% à 10%) et une basophilie plus marquée (3% à 10%) [51].

- La morphologie des éléments granuleux est normale.
- On observe constamment une myélémie, c'est-à-dire le passage dans le sang de cellules myéloïdes à tous les stades de différenciation (figure 14). Celle-ci est nulle chez le sujet sain. Plus la leucocytose est élevée, plus elle est importante. Elle représente alors entre 10 et 50% des éléments [25]. Elle est constituée de métamyélocytes, de myélocytes et quelques promyélocytes, plus rarement de myéloblastes (< 5%). Il n'y a pas de hiatus de maturation, tous les éléments précurseurs de la lignée sont présents [87].

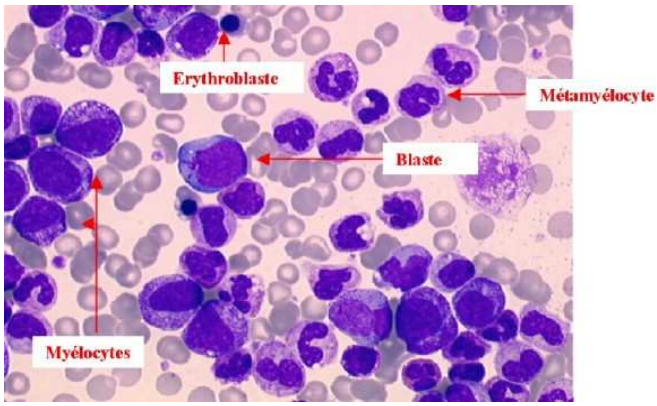


Figure 14 Myélémie à prédominance myélocytaire dans une leucémie myéloïde chronique.

- Le reste de la formule est composé de quelques lymphocytes et monocytes.
- L'anémie est absente ou très modérée. Si c'est le cas, elle est normochrome, normocytaire et peu régénérative [36].
- On constate une hyperplaquettose modérée de l'ordre de 500 à 800.10^9 thrombocytes/L (N : 150-400.10^9 thrombocytes/L). La thrombopénie est rare.

5.1.3. Myélogramme

La ponction est réalisée au niveau du sternum, ou de l'os iliaque si le sternum est contre-indiqué, sous anesthésie locale à l'aide d'un trocart de Mallarmé. Le geste est d'ordinaire peu douloureux mais les patients peuvent se plaindre d'une sensation très désagréable lors de l'aspiration [86].

Cet examen est indispensable, non pas au diagnostic, mais il permet de définir le pourcentage de blastes, afin de déterminer le stade de la LMC et de réaliser le caryotype initial dont nous verrons par la suite l'intérêt.

La moelle apparaît comme très riche avec une hyperplasie granuleuse pouvant aller jusqu'à 95% des éléments mais où toute la lignée est représentée. Les blastes représentent moins de 5% en phase chronique (figure 15).

On peut trouver, comme dans le sang, une basophilie, voire une éosinophilie. Les mégacaryocytes sont souvent en nombre augmenté et de petite taille.

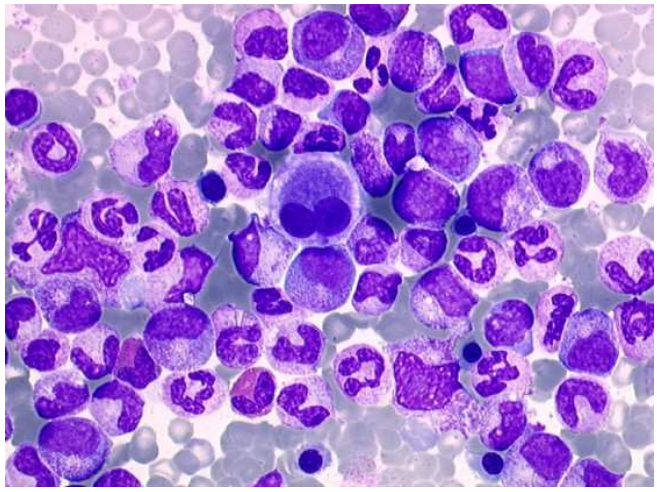


Figure 15 Envahissement médullaire par la lignée granuleuse sur un frottis de myélogramme dans une LMC.

La biopsie ostéo-médullaire quant à elle n'est pas indispensable au diagnostic. Elle est habituellement réservée aux sujets jeunes susceptibles de bénéficier d'une allogreffe, permet d'évaluer le pronostic et de faire une étude histo-cytologique (architecture de la moelle). Il en ressort une moelle très riche avec disparition des adipocytes et absence de fibrose (figure 16) [51, 87].

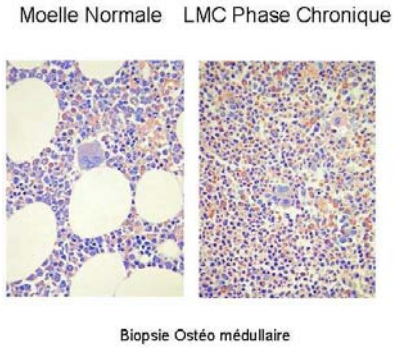


Figure 16 Comparaison d'une biopsie ostéomédullaire provenant d'un sujet sain et d'un sujet atteint de LMC: on constate la disparition des adipocytes.

5.1.4. Manifestations extramédullaires

Pendant la phase chronique de la LMC, les cellules tumorales sont peu invasives et restent confinées au niveau des tissus hématopoïétiques, de la rate et des sinusoïdes hépatiques. Mais lorsque la maladie évolue, les cellules leucémiques quittent leurs localisations initiales et peuvent aller infiltrer d'autres tissus. C'est alors que se forment des lymphadénopathies qui doivent être sérieusement prises en compte car elles sont souvent associées au début de la crise blastique.

5.1.5. Autres manifestations

La phase chronique s'accompagne souvent d'une hyperuricémie avec uraturie en raison du turn-over augmenté des cellules. La formation de cristaux d'urates peut amener les malades à développer une néphropathie ou une crise de goutte.
La destruction cellulaire massive due à la chimiothérapie entraîne l'excrétion massive de purine qui, sous forme de cristaux, peut causer également une néphropathie.
Le taux de lactates déshydrogénases (LDH) dans le sérum est très élevé.
La concentration en vitamine B12 peut atteindre jusqu'à 10 fois la normale alors que son transporteur physiologique n'est pas augmenté, d'où accumulation.
Il existe une hyperhistaminémie directement liée à l'augmentation des basophiles.
Des artéfacts liés à l'hyperleucocytose peuvent être constatés : une fausse hypoxémie ou une pseudohypoglycémie due à l'utilisation d'oxygène ou de glucose par les globules blancs. On peut également observer une fausse hyperkaliémie du fait du relargage de potassium par les cellules lors de la coagulation [25].
Les phosphatases alcalines leucocytaires (PAL) sont très basses mais la mesure des PAL n'est actuellement plus réalisée.

5.1.6. Données moléculaires et cytogénétiques

Nous verrons par la suite que des examens complémentaires seront utilisés pour détecter et quantifier le réarrangement BCR-ABL : la réalisation d'un caryotype

initial pour conserver un point de repère dans l'évolution de la maladie et pour la recherche d'autres modifications génétiques, la technique FISH pour la recherche du gène BCR-ABL mais également une RT-PCR (Polymérase Chain Reaction) qui détecte les transcrits BCR-ABL ou le Southern-blot. Toutes ces données permettent de suivre l'évolution de la LMC et l'impact des traitements.

5.2. Phase d'accélération

La phase d'accélération se caractérise par une résistance croissante aux traitements et précède la survenue de la transformation aiguë.

Sa durée est de 12 à 18 mois maximum. Chez certains patients, cette phase passe inaperçue ou est inexistante. La phase blastique n'en est alors que plus intense voire « explosive » [36, 55].

La symptomatologie clinique se traduit en général par une aggravation des signes cliniques de la phase chronique avec majoration notoire de la fièvre et du volume de la rate.

L'évolution cytogénétique clonale, augmentation du nombre de chromosomes Philadelphie dans l'organisme, est l'élément clé de cette phase. Elle touche pratiquement une moitié des patients.

C'est un marqueur de progression de la maladie et elle est généralement évocatrice de mauvais pronostic. Le caryotype peut montrer des anomalies surajoutées, telles que des trisomies des chromosomes 8 ou 19 ou des doubles chromosomes Philadelphie.

L'hémogramme et le myélogramme sont aussi modifiés : augmentation de l'hyperleucocytose.

On note, selon l'International Bone Marrow Transplantation Registry, la présence de :

- plus de 10 % de blastes sanguins ou médullaires
- Taux de blastes + promyélocytes ≥ 20 % dans le sang ou dans la moelle osseuse mais taux de blastes < 20 % selon l'OMS

- Tous les stades de maturation des cellules sont encore représentés
- Plus de 20 % de polynucléaires basophiles ou éosinophiles sanguins

La myélémie est donc toujours présente.

On constate une thrombocytose de plus en plus difficile à contrôler ou, à l'inverse, une anémie et/ou une thrombopénie qui ne se corrigent pas malgré les réductions de doses du traitement ainsi qu'une myélofibrose (tableau 2) [48].

Tableau 2 Définition de la progression de la maladie selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) [62].

Caractéristiques	**OMS**
Blastes sanguins ou médullaires (%)	10-19
Basophilie sanguine (%)	≥ 20 %
Plaquettes (x10⁹/L)	< 100 (thrombopénie non liée au traitement) ou > 1000 (thrombocytose persistante, non sensible au traitement)
Cytogénétique	Evolution clonale
Autres	↑ splénomégalie et ↑ nombre de leucocytes non sensibles au traitement

5.3. Phase blastique

La phase blastique ou phase d'acutisation survient dans un délai médian de 4 ans. C'est la dernière phase de LMC dont l'espérance moyenne de vie est de 3 à 6 mois. En l'absence de traitement ou en cas d'échappement ou d'inefficacité du traitement, tous les patients atteignent cette phase de pronostic très sombre puisqu'elle mène au décès du patient. C'est dans cette phase que l'on observe le plus de résistance aux traitements.

La transformation aiguë s'effectue en transformation myéloïde, c'est-à-dire transformation en leucémie aiguë myéloïde chez 70% des patients et en transformation lymphoïde chez les autres [62]. On constate alors un hiatus : toutes les cellules hématopoïétiques n'arrivent plus à maturation.

Cette phase se définit par la présence de plus de 20 % de blastes médullaires ou plus de 30 % de blastes et promyélocytes sanguins ou médullaires (tableau 3).

Comme toute leucémie aiguë, il est possible qu'elle soit accompagnée d'un syndrome tumoral et de signes d'insuffisance médullaire dus à l'envahissement de la moelle osseuse par des cellules bloquées à différents stades de maturation.

De manière plus précise, elle s'accompagne en général d'une majoration des signes cliniques d'accélération : altération de l'état général avec perte de poids et sueurs nocturnes, splénomégalie, anémie, thrombopénie, fibrose médullaire, complications infectieuses. Mais aussi parfois d'une symptomatologie propre : fièvre, hépatomégalie, adénopathies, nodules sous-cutanés, lésions hémorragiques et douleurs osseuses.

La probabilité d'obtenir une seconde phase chronique est faible et celle-ci est de courte durée. Il y a systématiquement rechute [36].

Une étude basée sur la RT-PCR quantitative (mesure du nombre de transcrit BCR-ABL) a montré que l'augmentation de l'expression du transcrit semble précéder de quelques mois le passage de la phase chronique vers l'accélération et la transformation [19].

Comme cela peut avoir débuté pendant la phase d'accélération, on constate de nombreuses anomalies moléculaires portant sur le nombre de chromosomes (trisomie des chromosomes 8, 19, Philadelphie).

En plus de cela de nombreuses autres anomalies ont été relevées telles que la mutation du gène de l'oncoprotéine p53 apoptotique et anti-prolifération et du gène Ras impliqué dans la signalisation cellulaire. La multiplicité de ces anomalies suggère que les cellules acquièrent une instabilité génétique croissante au cours de l'évolution de la phase chronique vers la transformation aiguë comme nous l'avions déjà vu précédemment [36].

Tableau 3 Critères du diagnostic de la phase blastique selon l'OMS [62].

Caractéristiques	**OMS**
Blastes sanguins ou médullaires (%)	> 20 %
Prolifération blastique	Extra-médullaire
Biopsie ostéomédullaire	Larges foyers de blastes
Remarques	70 % LAM et 30 %de LAL

6. Diagnostic de la leucémie myéloïde chronique

6.1. Méthodologie diagnostique

La démarche diagnostique de la LMC s'effectue généralement selon les quatre étapes résumées ci-dessous :

6.1.1. Diagnostic clinique

Cet examen consiste à évaluer les symptômes cliniques et en une mesure très précise de l'importance de la splénomégalie à des fins diagnostiques et pronostiques. La mesure est indispensable au diagnostic selon un consensus d'expert de l'European Leukemia Net (tableau 4) [64].

Tableau 4 Récapitulatif de la symptomatologie clinique de la LMC.

Symptômes/ phase de la LMC	**Phase chronique**	**Phase d'accélération**	**Phase blastique**
Altération de l'état général (AEG)	• Fièvre • Pâleur • Asthénie • Perte de poids	• ↑ fièvre • ↑ ± marquée des autres signes	• AEG +++ • ↑fièvre • sueurs nocturnes
Syndrôme tumoral	• Splénomégalie	• ↑splénomégalie	• splénomégalie +++ • hépatomégalie • adénopathies • douleurs osseuses
Remarques	• Leucostase pulmonaire ou cérébrale • Hyperviscosité : confusion mentale, AVC • Hyperuricémie : crise de goutte	• Début de l'évolution cytogénétique • Début de la résistance au traitement	• Lésions hémorragiques • Proliférations blastiques extramédullaires

6.1.2. Diagnostic cytologique

L'hémogramme et le myélogramme sont indispensables au diagnostic (tableau 5)

Tableau 5 Récapitulatif des trois phases de la LMC en fonction de l'hémogramme et du myélogramme.

Phases de la LMC en fonction de l'hémogramme et du myélogramme	**Phase chronique**	**Phase d'accélération**	**Phase blastique**
Taux de blastes dans le sang et la moelle osseuse	< 5%	10% ≤ taux de blastes≤ 20%	≥ 20%
Taux de basophiles sanguins	< 20%	≥ 20%	
Thrombocytémie	> 500. 10^9 plaquettes/L (soit 500 G/L)	< 100 G/L ou > 1000 G/L	
Remarque		Evolution clonale.Prolifération mégacaryocytaire, fibrose	Envahisse-ment médullaire

6.1.3. Diagnostic cytogénétique

Cela consiste en la recherche du chromosome Philadelphie, présent chez 95% des patients, au niveau de la moelle osseuse. Dans les autres 5%, on pense qu'il s'agit d'un Ph masqué par translocation complexe ou d'autres anomalies [55]. Deux techniques sont utilisées :

- L'hybridation in situ (FISH), recommandée mais non obligatoire
- ou une technique plus conventionnelle : le caryotype, indispensable. Il permet de détecter le chromosome Ph ou d'autres anomalies chromosomiques éventuelles.

Ces techniques seront décrites ultérieurement.

6.1.4. Diagnostic moléculaire

Cet examen va permettre d'identifier et de quantifier les transcrits BCR-ABL présents dans la moelle osseuse et dans le sang, par RT-PCR-quantitative. Il est absolument

nécessaire de réaliser cette étape. Cela permet également, par évaluation par rapport aux taux initiaux, d'apprécier l'évolution de la LMC.
La technique du Southern-blot permet également la détection de la translocation BCR-ABL mais elle n'est plus guère utilisée.

6.1.5. Autres examens biologiques

Prise de sang pour analyser :

- Hyperuricémie
- Lactates déshydrogénases
- Vitamine B12

6.2. Techniques d'identification de la translocation t (9 ; 22)

6.2.1. Caryotype

Il est réalisé sur le produit d'une aspiration de moelle osseuse. Cependant il est possible de l'effectuer sur une prise de sang en cas de myélémie importante [47].
C'est l'examen de référence pour mettre en évidence le chromosome Ph. De plus, la quantification du nombre de métaphases Ph positives est un critère majeur de la réponse au traitement.
Le caryotype permet aussi de détecter les anomalies cytogénétiques additionnelles, témoin d'une évolution clonale (trisomie 8...).
Cette technique comporte quand même quelques inconvénients : elle nécessite dans la plupart des cas le prélèvement médullaire et elle est longue.

En pratique, on observe le bras d'un chromosome 22 plus court et un des bras long du chromosome 9 de dimension plus importante (figure 17). Lors de cet examen, l'interprétation se base uniquement sur des anomalies chromosomiques clonales qui doivent être retrouvées à l'identique sur plusieurs mitoses.

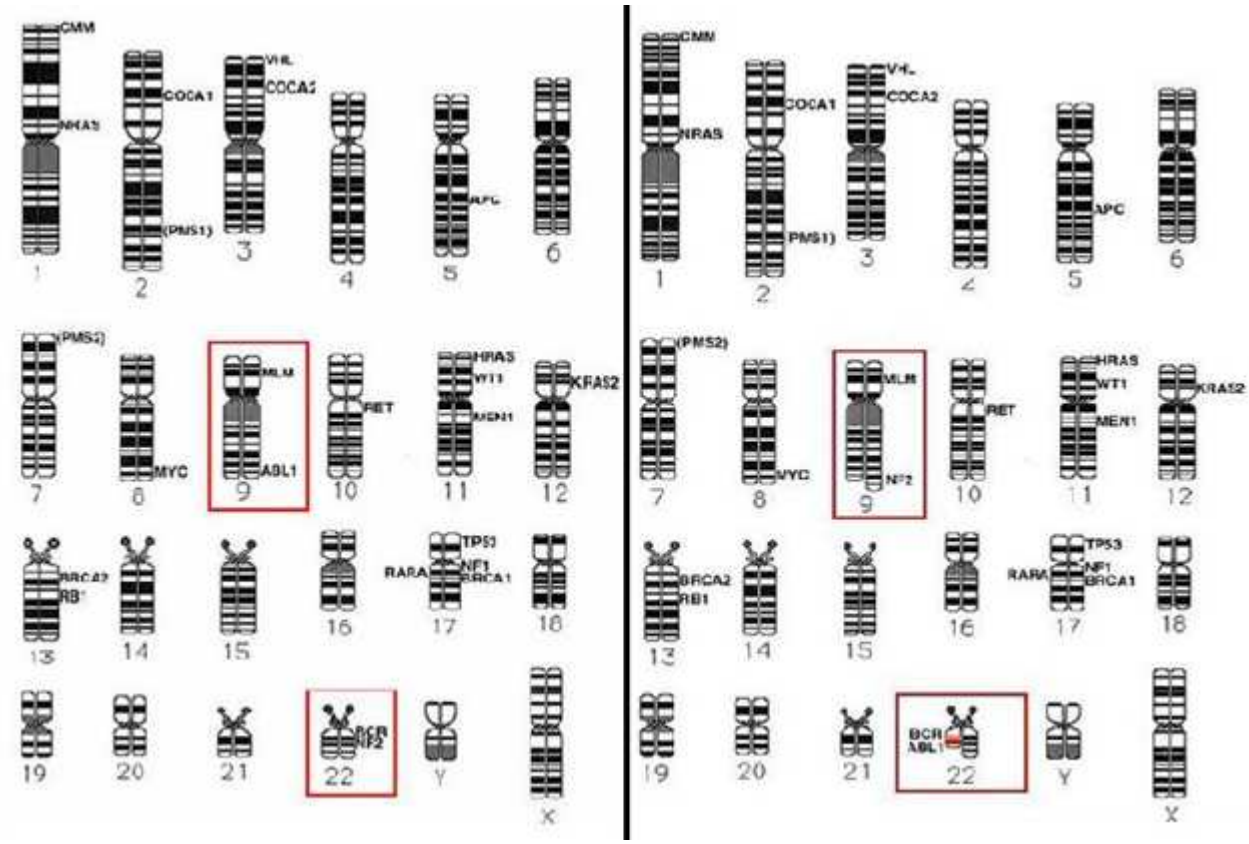


Figure 17 Caryotype d'une personne saine à gauche. Caryotype d'une personne atteinte de LMC à droite avec mise en évidence de la translocation t (9 ; 22) : bras long du chromosome 9 rallongé, chromosome 22 raccourci avec présence du gène de fusion BCR-ABL.

6.2.2. Hybridation in situ fluorescente (FISH)

Ce n'est pas un examen obligatoire mais elle permet de détecter les chromosomes «masqués» non détectés par le caryotype conventionnel. Elle est plus rapide et plus sensible que celui-ci mais ne permet pas de mettre en évidence d'autres anomalies cytogénétiques additionnelles [47, 55]. Le principal avantage de la FISH est la possibilité d'analyser rapidement un grand nombre de cellules même dans les échantillons présentant un nombre insuffisant de métaphase [54].

Cette technique consiste à hybrider sur une coupe tissulaire une séquence spécifique d'acides nucléiques (ADN ou ARN) et une séquence complémentaire d'acides nucléiques marquée, ici par fluorescence. Elle a une très forte spécificité mais elle est peu sensible du fait des difficultés d'accessibilité de la sonde vers sa cible.

Dans la LMC, on utilise des sondes spécifiques des gènes BCR (chromosome 22) et ABL (chromosome 9). La sonde de BCR est verte et celle d'ABL rouge-rosé [47].
Dans une cellule normale, on observe deux couleurs distinctes à deux endroits différents du génome. Cependant, en raison de la fusion de la séquence chromosomique appartenant aux gènes lors de la translocation t (9 ; 22), les deux sondes se retrouvent l'une à côté de l'autre. On observe alors une superposition de couleur tirant vers le jaune (figure 18) (Berthou C. Leucémie myéloïde chronique. Image google fluorescence in situ).

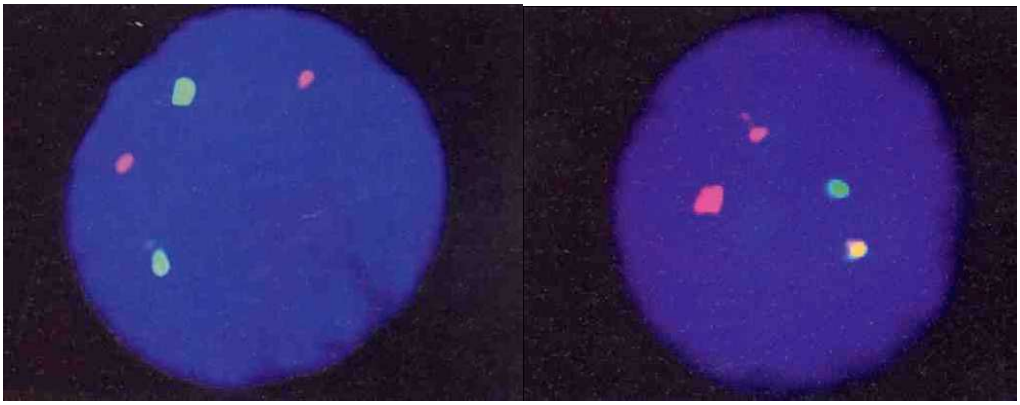


Figure 18 Photo d'une FISH sur une cellule en interphase, à gauche : localisation du gène ABL sur les chromosomes 9 (spot rouge), localisation du gène BCR sur les chromosomes 22 (spot vert). Photo d'une FISH à droite : localisation du chromosome Philadelphie dans une cellule d'une personne atteinte de LMC. La fusion du spot rouge et du spot vert donne une couleur jaune, signe de la fusion des gènes BCR et ABL [63].

6.2.3. Le Southern-blot

Cette méthode a été la première disponible pour l'analyse moléculaire de la translocation BCR-ABL. Elle permet la mise en évidence des réarrangements chromosomiques de BCR-ABL sous forme de modifications des fragments obtenus après digestion enzymatique et hybridation avec une sonde BCR. Cette technique consiste tout d'abord à digérer l'ADN par des enzymes de restriction, le fragmenter puis le colorer.

On effectue une électrophorèse pour séparer les fragments, une dénaturation de l'ADN bicaténaire, puis on réalise le transfert de l'ADN sur une membrane en nitrocellulose. On met en contact l'échantillon avec une sonde marquée (composés radioactifs, fluorescents) spécifique, ici le gène BCR. Après hybridation, la sonde en excès est éliminée et l'hybridation est visualisée sur un film autoradiographique.

Cette technique est actuellement peu employée en pratique quotidienne et a été largement supplantée par la RT-PCR [47].

6.2.4. RT-PCR (Polymerase Chain Reaction) en temps réel ou quantitative

La réaction en chaîne par polymérase permet de copier en grand nombre une séquence d'ADN ou d'ARN à partir d'un échantillon de base. C'est une méthodologie hautement sensible et spécifique pour la détection des acides nucléiques [9].
La RT-PCR (Reverse Transcriptase- Polymerase Chain Reaction) met en évidence le transcrit BCR-ABL à partir de cellules médullaires ou plus facilement, à partir d'un prélèvement sanguin [36]. C'est une variante de la PCR classique qui permet de visualiser en temps réel l'augmentation du taux de transcrit que l'on cherche à quantifier, après avoir synthétisé de l'ADN complémentaire à partir d'ARNm.

Le principe de la PCR est basé sur un cycle dont chaque étape possède sa propre température qui dépend de la séquence à détecter :

- La dénaturation de l'ADN
- L'hybridation entre la matrice d'ADN et les amorces spécifiques du gène à étudier
- La polymérisation où s'effectue la synthèse de l'ADN complémentaire à partir de l'amorce

Les produits issus du cycle d'amplification servent de matrice pour le cycle suivant.
Il y a répétition de ce cycle de synthèse-dénaturation de sorte à obtenir une amplification exponentielle du gène cible.

Compte tenu de la grande dispersion des points de cassure sur l'ADN lors d'une LMC, l'amplification directe de celui-ci est impossible. Il faut donc utiliser une enzyme : la Reverse Transcriptase qui convertit l'ARNm en ADNc (ADN complémentaire, plus stable que l'ARNm). La réaction d'amplification peut alors avoir lieu en utilisant une sonde complémentaire de la séquence BCR et une d'ABL.

L'intérêt de la RT-PCR dans la LMC est de pouvoir quantifier de manière précise le taux de transcrit BCR-ABL et donc de suivre le taux résiduel de la maladie des patients sous traitement.
Le système de détection des molécules amplifiées repose sur deux techniques : les agents intercalants se fixant directement à l'ADN double brin ou par une sonde fluorégénique s'hybridant de manière spécifique sur le fragment amplifié.

Les stratégies de quantification sont nombreuses car il est difficile d'obtenir des résultats fiables et reproductibles. La PCR en temps réel permet une détection en « tube fermé » des produits de PCR formés après chaque cycle d'amplification et non plus des produits finaux. Cette technique est donc plus précise car contient beaucoup plus de mesures. La mesure s'effectue à l'aide d'une molécule reporter fluorescente. L'intensité de la fluorescence émise par la molécule reporter augmente à chaque cycle de PCR. Il est alors possible de tracer une courbe et de repérer les différentes phases de la cinétique PCR.

Une relation entre le niveau de la réponse au traitement, le nombre de cellules leucémiques et la valeur du ratio BCR-ABL/ABL a été clairement établie (figure 19). La quantification des ARNm est effectuée en présence d'une gamme de standards (plasmides BCR-ABL et ABL). Afin de standardiser les résultats, les conditions opératoires ont été fixées au niveau européen et des facteurs de conversion propres à chaque laboratoire ont été déterminés [12].

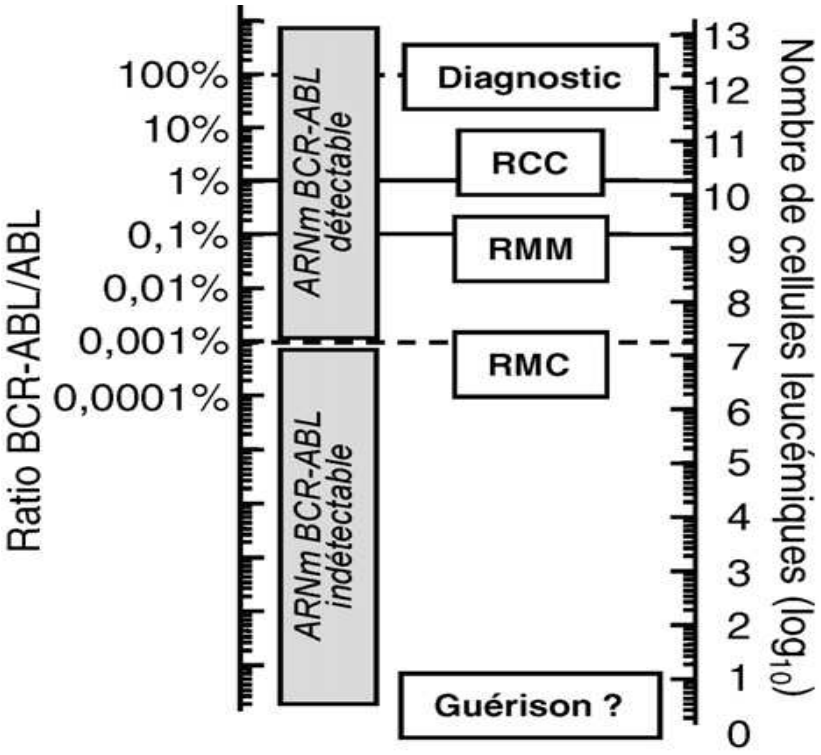


Figure 19 Correspondance entre le ratio BCR-ABL/ABL, le nombre de cellules leucémiques et la réponse au traitement. RCC : réponse cytogénétique complète, RMM : réponse moléculaire majeure, RMC : réponse moléculaire complète.

7. Evolution et scores pronostiques

Les statistiques montrent que les patients atteints de LMC ont une moyenne de survie comprise entre 58 et 69 mois, soit environ 5 ans et même plus depuis l'avènement des inhibiteurs de tyrosine kinase. Cependant, l'évolution de la maladie est très différente d'un patient à l'autre. De plus, on constate de nombreuses variations concernant la durée respective des différentes phases de la LMC.

Pour une meilleure évaluation du pronostic vital et afin de choisir le traitement le mieux adapté au patient, il a été instauré un certain nombre de grilles d'évaluation. Elles permettent d'établir des scores pronostiques ou index pronostiques.

7.1. Score de Sokal

Cet indice, bien qu'il ait été défini à partir de résultats cliniques obtenus sous hydroxyurée ou sous busulfan en 1984 par Sokal et al., est toujours utilisé, comme

reflet de la masse tumorale et du potentiel évolutif de la maladie. Il doit être effectué au diagnostic et avant tout traitement.

Après avoir observé de nombreux paramètres biologiques et cliniques, quatre paramètres majeurs sont ressortis :

- L'âge exprimé en année
- La taille de la rate en centimètres du rebord costal
- Le taux de plaquettes en $N.10^9/L$
- Le pourcentage de blastes circulants

Un calcul logarithmique complexe à partir de ces facteurs pronostiques indépendants permet, pour chaque malade, d'avoir une valeur appelée indice de Sokal.

Indice = exp {0,0116 (âge - 43,4) + 0,0345 (rate - 7,51) + 0,188 [(plaquettes/700) x2 - 0,563] +0,0887 (blastes -2,1)}

Cet indice permet de séparer la population des malades en trois groupes dont la médiane de survie est significativement différente : un groupe à faible risque avec un indice inférieur à 0,8 et une survie médiane de 60 mois, un groupe à risque intermédiaire avec un indice compris entre 0,8 et 1,2 et une survie médiane de 44 mois et enfin, un groupe à haut risque avec un indice supérieur à 1,2 et une médiane de survie de 32 mois [36].

Le score de Sokal a été par la suite légèrement modifié pour les patients de moins de 45 ans :

Indice = exp {0,0255 (rate - 8,14) + 0,0324 (blastes - 2,22)
+ 0,1025 [(plaquettes/700) 2 - 0,627] - 0,0173 (hématocrite - 34,2) - 0,2682 (sexe -1,40)}

Il prend en compte en plus l'hématocrite (pourcentage du volume occupé par les globules rouges dans un échantillon de sang entier) et le sexe du patient (noter 1 pour le sexe masculin et 2 pour le sexe féminin), mais ne dépend plus de l'âge.

Le score de Sokal est l'indice le plus utilisé à l'heure actuelle, car le plus discriminant concernant l'indication de l'imatinib, même si d'autres scores ont été proposés

depuis. On cherche aussi à évaluer la valeur pronostique de la cytogénétique et de la biologie moléculaire.

7.2. Autres scores

Hasford et al. ont montré, en 1998, que l'indice de Sokal n'était pas suffisamment adapté au traitement par l'interféron. Ils ont donc proposé un nouvel indice (Indice de Hasford ou Euroscore) permettant de séparer, à nouveau, les malades en trois groupes statistiquement différents en ce qui concerne la survie globale. Cet indice est calculé à partir de l'âge, de la taille de la rate, du pourcentage de blastes circulants, de l'éosinophilie, de la basophilie et du taux de plaquettes. Le score de Sokal restera cependant plus discriminant pour les inhibiteurs de tyrosines kinases [57].

Trois groupes sont ainsi formés : le groupe à bas risque, avec un index inférieur ou égal à 780, la médiane de survie est de 98 mois ; dans le groupe à risque intermédiaire, d'index compris entre 780 et 1 480, elle est de 65 mois ; dans le groupe à haut risque, d'index strictement supérieur à 1480, elle est de 42 mois.

$$\text{Indice} = [(0{,}6666 \times \text{âge}) + (0{,}0420 \times \text{rate}) + (0{,}0584 \times \text{blastes}) + (0{,}0413 \times \text{éosinophiles}) + (0{,}2039 \times \text{basophiles}) + (1{,}0956 \times \text{plaquettes})] \times 1\,000$$

Age : âge en années
Rate : taille en cm sous le rebord costal
Blastes : pourcentage de blastes circulants
Éosinophiles : pourcentage d'éosinophiles circulants
Basophiles : 0 si basophilie < 3 % et 1 dans les autres cas
Plaquettes : 0 si taux de plaquettes < 1 500 109/l et 1 dans les autres cas

Le score de Gratwohl permet d'estimer la survie à 5 ans des patients qui sont proposés pour une allogreffe de moelle osseuse.

Il dépend de l'âge, du stade de la LMC, l'intervalle entre la greffe et le diagnostic, le sexe du receveur, le type de donneur (tableau 6). Sept cotes ont été ainsi établies de 0 à 6, sachant que 0 représente le pronostic le plus favorable [6].

Tableau 6 Score de Gratwohl

Score	**0**	**1**	**2**
Age	< 20 ans	20 à 40 ans	> 40 ans
Stade	Phase chronique	Phase d'accélération	Crise blastique
Délai diagnostic/greffe	< 1 an	> 1 an	
Sexe du receveur	Autre	Femme ou homme	
Type de donneur	Géno-identique	Non apparenté	

Les scores de Sokal, Hasford et Gratwohl sont les plus utilisés mais il en existe d'autres comme le score défini par Tura de l'Italian Cooperative Study of CML (comprenant de manière originale la taille du foie et la myélémie), ou Kantarjian qui intègre la race ou le modèle de COX, spécifique pour les patients de moins de 45 ans.
Selon le type de traitement envisagé, on n'utilisera pas le même score mais ils sont complémentaires. Les scores de Sokal et Hasford seront utilisés pour les protocoles comprenant l'IFN-α (interféron-alpha) associés à une chimiothérapie ou à l'imatinib par exemple [6].

7.3. Valeur pronostique de la cytogénétique et de la biologie moléculaire

Des anomalies chromosomiques additionnelles associées au chromosome Ph sont classiquement retrouvées chez les malades lors de la crise blastique. Comme nous l'avons déjà mis en avant, elles marquent le début de l'évolution de la maladie et sont signe de mauvais pronostics. La survie des patients est significativement plus courte chez les patients porteurs d'anomalies cytogénétiques supplémentaires.
De plus, la survie des patients atteints de LMC Ph - est plus courte mais il paraît y avoir un biais d'analyse car l'absence de Ph ne semble qu'apparente, de mieux en mieux détectée par les méthodes moléculaires d'analyse.

Deuxième partie : les traitements de la leucémie myéloïde chronique

Lorsqu'une LMC est suspectée chez un patient, il est toujours orienté vers un centre hospitalier spécialisé en hématologie ou en cancérologie. Après confirmation du diagnostic, le médecin hospitalier choisit la thérapie la plus adaptée au stade de la maladie et au patient.

1. Historique

En dehors de la greffe de moelle osseuse, dont l'indication reste limitée, la LMC a longtemps été une pathologie sans traitement curatif, la chimiothérapie n'étant qu'à visée symptomatique.

La splénectomie et l'arsenic ont constitué les tout premiers traitements.

Le busulfan en 1953 puis l'hydroxyurée (HYDREA®) dans les années 1970 ont fait leur apparition dans l'arsenal thérapeutique. Le traitement reposait alors sur une cytoréduction grâce à ces agents alkylants. La durée moyenne de la phase chronique était de l'ordre de 3 ans et la LMC était une affection constamment mortelle.

Ce n'est qu'en 1980 que l'interféron-alpha (IFN-α) a permis une amélioration de la survie globale des patients avec obtention de rémissions cytogénétiques complètes et durables [57].

Au début des années 1980 également, il a été établi que la greffe de moelle allogénique était un traitement curatif permettant la disparition du chromosome Ph mais applicable chez une minorité de patients en raison de leur âge avancé ou de l'absence de donneur. La possibilité de faire disparaître le chromosome Ph a permis alors d'envisager des stratégies d'autogreffe avec ou sans mobilisation de cellules souches avec une amélioration de la survie démontrée dans une méta-analyse (démarche consistant à rassembler les résultats de plusieurs essais cliniques conduits séparément) [40]. Néanmoins le taux de rechute étant plus important, l'allogreffe classique ou non-myéloablative ou encore à conditionnement d'intensité réduite est aujourd'hui la référence en matière de greffe.

La démonstration de l'effet synergique entre l'IFN-α et l'aracytine par le groupe d'études de la LMC en France a représenté, jusqu'à l'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), le traitement standard hors greffe [57].

La découverte récente des ITK, plus spécifiques, tel que le mésylate d'imatinib (IM) a réellement bouleversé la prise en charge des malades en modifiant leur médiane de survie mais également la surveillance du traitement (figure 20). Néanmoins certains patients sous IM présentent des résistances ou une absence de réponse thérapeutique en dépit de l'expression avérée de la molécule cible. Même si cette proportion reste faible, celles-ci font actuellement l'objet de recherches, ce qui a mené à la seconde génération d'ITK : dasatinib et nilotinib, et de bien d'autres molécules encore à l'essai.



Figure 20 Frise retraçant les grandes étapes de l'évolution des traitements de la LMC.

2. Objectifs thérapeutiques et définition des critères de réponse aux traitements

Le traitement en phase chronique a pour objectif la rémission hématologique rapide et surtout l'éradication la plus complète possible des cellules porteuses du chromosome Ph.

Nous allons tout d'abord définir les critères de réponse hématologique et cytogénétique mais aussi moléculaire, qui ont permis de comparer l'impact des traitements entre eux.

Ce sont les caractéristiques cliniques et biologiques et surtout le chromosome Philadelphie, marqueur de la maladie, et son équivalent moléculaire, qui ont permis de définir les différents critères de réponse au traitement [36].

- La réponse hématologique complète

Elle se définit comme la normalisation de la NFS avec leucocytes < 10 G/L, pas de myélémie, thrombocytémie < 450 G/L et la disparition de tous les symptômes et signes cliniques de la maladie, surtout la splénomégalie.

Il existe cependant des critères définissant une réponse hématologique partielle : la diminution de la moitié des leucocytes jusqu'à une leucocytose inférieure à 200 G/L, ou normalisation de la NFS avec thrombocytose > 450 G/L ou myélémie ou splénectomie [12].

- La réponse cytogénétique

Elle a été répartie en quatre sous-groupes selon la proportion de cellules portant le chromosome Ph lors de l'analyse du caryotype médullaire :

1. Réponse cytogénétique complète (RCC) : 0% de chromosome Ph
2. Réponse cytogénétique partielle (RCP) : entre 1 et 35%
3. Réponse cytogénétique mineure (RCm) : entre 35 et 95%
4. Pas de réponse cytogénétique : 100%

Vient s'ajouter à cela la définition de la réponse cytogénétique majeure (RCM) : tous les patients < 35% de chromosomes Ph, c'est-à-dire la somme des réponses complètes et partielles.

- La réponse moléculaire

Grâce à la très sensible technique de la RT-PCR, on peut évaluer le ratio de transcrits BCR-ABL/ABL.

Il y a réponse moléculaire complète lorsque l'on constate une négativation du rapport sur une période donnée c'est-à-dire une réduction d'au moins 3log par rapport aux valeurs initiales, pour atteindre un rapport de 10^{-4} ou moins [57].

On ne recommande l'hospitalisation du patient qu'en cas d'hyperleucocytose symptomatique, pour cytoréduction rapide**.** En règle générale, le patient repart chez lui et revient uniquement en consultation, il n'y a pas d'hospitalisation.

Le traitement de première intention en phase chronique est l'imatinib (IM), lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée. En cas d'échec ou d'intolérance majeure à ce traitement, on préconise l'augmentation de posologie ou les ITK de deuxième génération.

Pour aiguiller ce choix, un arbre décisionnel a été créé (figure 21). Il prend en compte la phase du traitement et les différentes réponses aux traitements.

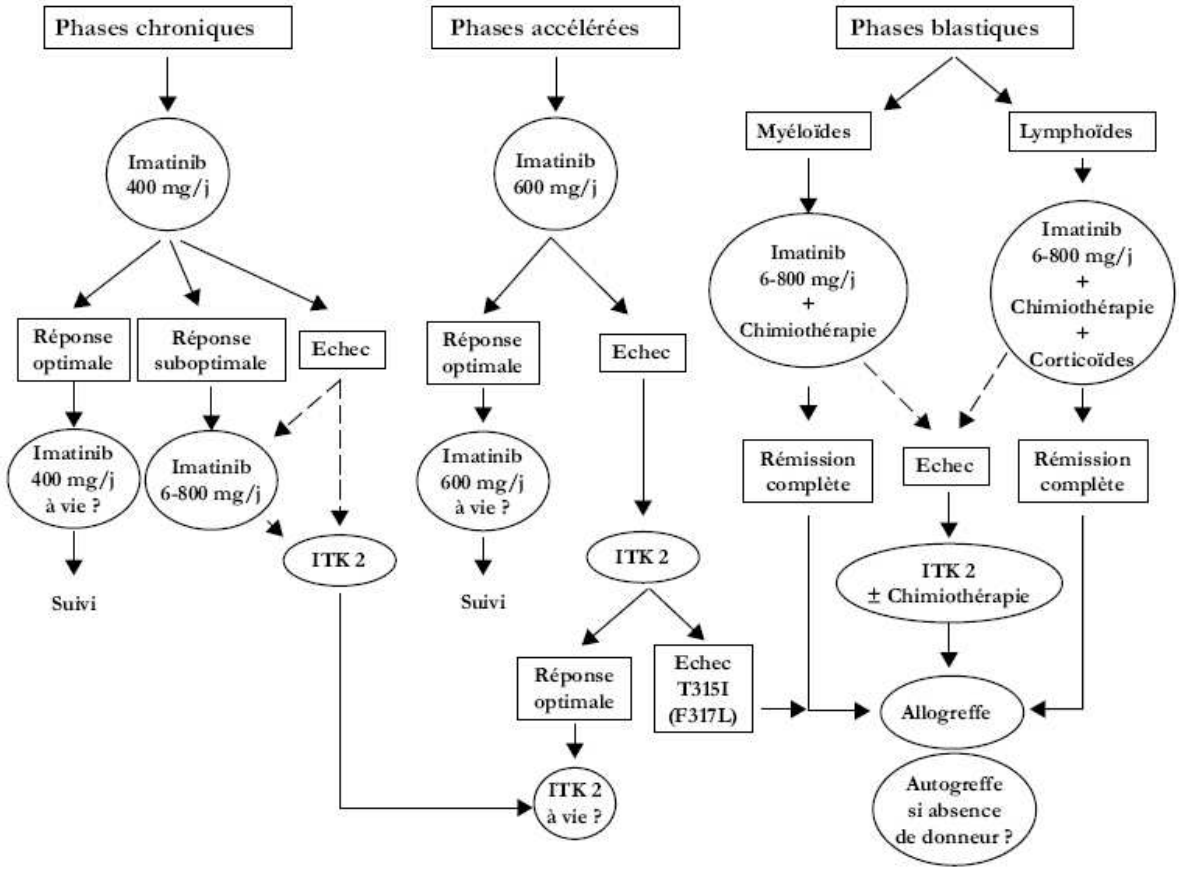


Figure 21 Arbre décisionnel des différents choix thérapeutiques de la LMC.

3. Avant la découverte des inhibiteurs de tyrosine kinase

3.1. Chimiothérapie

Elle ne fait pas disparaître le Ph mais permet le contrôle de la masse leucémique en réduisant la leucocytose, elle améliore la qualité de vie.
Comme nous l'avons déjà vu, la cytoréduction massive due à la chimiothérapie entraîne l'excrétion en quantité de purine qui, sous forme de cristaux, peut causer également une néphropathie. Il faut donc conseiller aux patients sous busulfan, HU et Ara-C de s'hydrater correctement pour éviter l'hyperuricémie et/ou l'hyperuricosurie. L'hydratation alcaline à base de bicarbonate ou d'eau de Vichy (plus pratique) est recommandée. De plus un traitement à base d'allopurinol est prescrit quasiment systématiquement [82].

Pour chacun de ces trois médicaments, on effectue un traitement d'induction ou traitement d'attaque à fortes doses dans le but de normaliser l'hémogramme puis un traitement d'entretien à doses plus faibles (tableau 7).

Tableau 7 Informations et comparaison des traitements par busulfan, hydroxyurée et cytarabine

	Busulfan	Hydroxyurée (HU)	Cytarabine (Ara-C)
Princeps et formes galéniques	MYLERAN® cp 2mg (DO) BUSILVEX® inj 6mg/mL [81]	HYDREA® gélule 500mg (DO) [83]	ARACYTINE® inj en flacon de 100mg (DO), 500mg, 1000mg, 2000mg
Mécanisme d'action	Agent alkylant déprimant surtout la lignée myéloïde par sa fixation à l'ADN entraînant l'apoptose des CSH [82]	Antagoniste de la synthèse d'ADN par inhibition de la ribonucléotide réductase [22, 37] (enzyme de la synthèse ou réparation de l'ADN)	Antimétabolite pyrimidique : s'incorpore dans la chaîne d'ADN et bloque l'élongation + inhibition directe de l'ADN polymérase
Indications	• Résistance ou CI aux autres traitements, personnes âgées • Préparation à la transplantation de CSH	• Espérance de vie limitée ou intolérance aux autres traitements car facile à utiliser • Hyperleucocytose symptomatique ou thrombocytose >1000G/L	• Phase blastique de la LMC • Administration avec l'IFN en seconde intention après résistance à l'imatinib
Contre-indications (en + de l'hypersensibilité)	• Phénytoïne (busulfan proconvulsivant) • Vaccination antiamarile (maladie vaccinale généralisée)	• Vaccination contre la fièvre jaune • Grossesse • Allaitement	• Vaccination antiamarile • Aplasie médullaire préexistante • Encéphalopathie dégénérative et toxique • Grossesse • Allaitement
Interactions médicamenteuses	• Déconseillées : vaccins vivants atténués et itraconazole et métronidazole (↑ clairance busulfan donc ↑ toxicité) • A prendre en compte : ciclosporine, tacrolimus (immunodépression excessive)	• Déconseillées : vaccins vivants atténués, phénytoïne • A prendre en compte : immunosuppresseurs	• Déconseillée : vaccins vivants atténués • Ne pas mélanger d'autres médicaments lors de l'injection [88]
Effets secondaires notoires	• Aplasie médullaire, toxicité hématologique retardée et durable • Fibrose pulmonaire pouvant → arrêt définitif du traitement • Stérilité (homme, femme) • Pigmentation cutanée • cataracte	• Sécheresse cutanée • Aphtes buccaux • Noircissement du lit des ongles • Photosensibilisation • Ulcères de la jambe • Toxicité hématologique réversible à l'arrêt du traitement [88] • Alopécie et fibrose pulmonaire + rares	• Leucopénie, thrombopénie, aplasie médullaire • Nausées, vomissements • Alopécie • Elévation des transaminases • Stérilité • Hyperuricémie • Phénomène immuno-allergique : fièvre avec myalgie, douleurs osseuses, rashs cutanée, douleurs thoraciques, conjonctivite et malaise dans les 6 à 12h suivant l'injection
RHC	23% à 54% [36]	39 à 53%	Voir paragraphe sur IFN : intérêt d'Ara-C en association
RCC	Absente à très rare (1 à 2.5%)	Absente	
Survie	45.4 mois [63]	56.2 mois	
Suivi thérapeutique	NFS hebdomadaire puis à espacer en fonction de la tolérance au traitement		Uricémie
		Bilan rénal clinique et biologique	Bilans hépatique et rénal
Remarques	Radiosensibilisation → espacer la radiothérapie. Contraception efficace car effet tératogène		
	Prévenir les convulsions par benzodiazépines	Effet myélosuppresseur → ↓ posologie chez la personne âgée	Associer des anti-émétisants, ↓ posologie en cas d'insuffisance hépatique

DO : disponible en officine, cp : comprimés, inj : injectable, CSH : cellules souches hématopoïétiques, CI : contre-indication, IFN :interféron, RHC : réponse hématologique complète, RCC : réponse cytologique complète, → : entraîner, ↓ : diminution

Aucun de ces traitements n'est plus utilisé en première intention mais chacun d'eux garde une place dans l'arsenal thérapeutique, surtout en cas de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase.

3.2. Interféron alpha

Chez l'humain, les IFN sont des molécules produites et sécrétées par les cellules en réponse à des infections virales ou à différents inducteurs synthétiques et biologiques.

Talpaz et al. ont été les premiers à montrer en 1983 l'efficacité de l'IFN-α leucocytaire puis recombinant. Les IFN-α 2a et 2b recombinants, utilisés aujourd'hui dans le traitement de la LMC sont des cytokines obtenues par génie génétique. Ils étaient utilisés en phase chronique chez les patients qui ne pouvaient pas bénéficier d'une greffe mais les ITK sont désormais le traitement de première intention et l'IFN est quelquefois associé à l'imatinib en cas de résistance [27].

L'IFN-α possède une action antivirale, immunomodulatrice et antiproliférative. En se fixant à la membrane cellulaire, il déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment, il active certaines enzymes. On pense que cette action sur les voies de signalisation est responsable de son activité [89].

Cette cytokine permet d'obtenir des réponses hématologiques dans 50 à 80% des cas [34] et de prolonger significativement la survie (60 à 66 mois) par rapport à la chimiothérapie (figure 22) comme l'ont prouvé cinq grandes études menées de 1993 à 1998 [27].

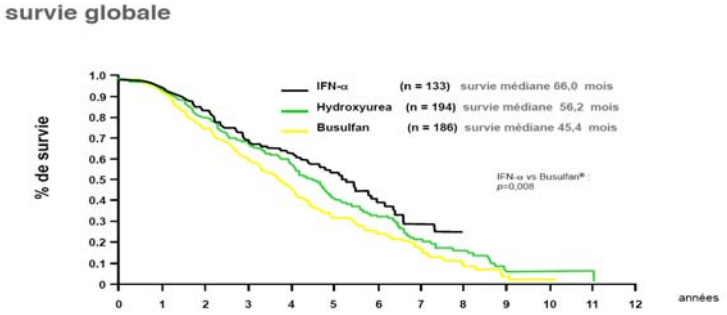


Figure 22 Pourcentage de survie globale des patients atteints de LMC traités par busulfan, hydroxyurée ou IFN-α en fonction des années. On note que la survie médiane sous IFN > HU > busulfan [63].

De plus, de nombreuses études ont prouvé l'efficacité de l'IFN-α en soulignant sa capacité d'induire des réponses cytogénétiques dans 20 à 50% des cas [34]. Leurs résultats sont assez variables et les chiffres moyens sont : 20 à 40% de réponses cytogénétiques majeures et environ 10% de réponses cytogénétiques complètes [36].

Le groupe français d'étude de la LMC a montré que l'adjonction de cytarabine (20 mg/m²/j, 10 jours par mois) à l'IFN-α (5 MU/m²/j) allonge la survie des patients et améliore la réponse cytogénétique par rapport à ceux traités par IFN-α seul (figure 23) [26].

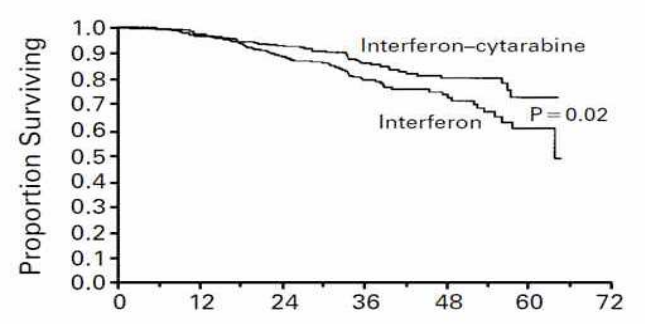


Figure 23 Pourcentage de survie des patients traités par IFN+cytarabine et IFN seul en fonction du temps en mois. Taux de survie à 3 ans : 85% IFN+Ara-C contre 79% IFN seul, taux de RCC à 12 mois : 41% contre 24.

Néanmoins ces résultats n'ont pas été confirmés par les autres études randomisées et une autre étude a été menée sur l'association plus prometteuse d'IFN et de cytarabine par voie orale.

Les deux types d'IFN-α utilisés sont l'IFN alpha-2a (ROFERON-A®) et l'IFN alpha-2b (INTRONA®). Les IFN-α pégylés n'ont pas l'AMM dans la LMC, même si l'utilisation d'IFN pégylé à 6 µg/kg permet une seule injection par semaine et une relativement bonne tolérance.

L'IFN-α est disponible sous forme injectable par voie sous-cutanée ou intramusculaire en flacons, seringues et stylos pré-remplis ou multidoses.

La posologie de ROFERON-A® est de 3 MUI/j pendant 3 jours puis 6 MUI/j pendant 3 jours, ensuite 9 MUI/j jusqu'au 84^{éme} jour et enfin 9 MUI en une prise par jour, 3 fois par semaine. L'INTRONA® est utilisé entre 4 à 5 MUI/m² une fois par jour.

Les **contre-indications** outre l'hypersensibilité sont

- Une affection cardiaque sévère persistante ou une insuffisance cardiaque non compensée
- Insuffisances rénales, hépatiques ou médullaires sévères
- Antécédents d'épilepsie et/ou atteinte du système nerveux central, dépression
- Troubles thyroïdiens non contrôlés
- Grossesse et allaitement

Il n'y a pas **d'interactions médicamenteuses** contre-indiquées mais seulement à prendre en compte : les salicylés et corticoïdes, le fluorouracile.

Les nombreux **effets secondaires** de l'interféron conduisent à une diminution de posologie dans 30 à 50% des cas voire à un arrêt du traitement pour 15 à 20% des patients (atteintes cardiaques, troubles hépatiques, cytolyse et une toxicité neurologique). Ces effets sont dose-dépendants et la tolérance est médiocre au-delà de 70 ans [51].
L'effet indésirable qui apparaît dans presque 100% des cas est le syndrome pseudo-grippal : fatigue, fièvre, frissons, myalgies, arthralgies, céphalées. Il a lieu pendant les 72h après l'injection mais s'atténue après un mois environ. Il est prévenu par la prise systématique de paracétamol 2h avant et après l'injection.
Un syndrome dépressif est présent dans 40 à 50% des cas, il faut donc évaluer l'état psychologique du patient avant et pendant le traitement.
Troubles visuels réversibles, anorexie, diarrhée, nausée, vomissement sont pour plus de la moitié des patients des effets secondaires gênants. On note également une élévation des transaminases et de la glycémie.
Des manifestations « immunologiques » constituent également les effets secondaires classiques : hémolyse, thrombopénie, atteinte rénale, hypothyroïdie.

Un bilan préalable puis régulier pendant tout le traitement est nécessaire étant donné les effets secondaires relativement importants : examen neurologique, tension artérielle, hémogramme tous les 15 jours, bilan biologique mensuel (hémostase, bilan

rénal et hépatique, glycémie, calcémie) ECG et bilan thyroïdien tous les 3 mois, bilan ophtalmologique préalable puis régulier.

4. La greffe de moelle osseuse

Il existe deux types de greffe selon que le receveur est le donneur lui-même (autogreffe) ou une tierce personne (allogreffe).

4.1. Autogreffe

On utilise des cellules souches hématopoïétiques (CSH) pour constituer le greffon. L'autogreffe à partir de cellules souches périphériques (CSP : CSH présentes dans le sang circulant) utilisée aujourd'hui dans la LMC, repose sur le fait que le patient possède des progéniteurs normaux (cellules Ph -) détectables qui vont être utilisés pour reconstituer sa moelle osseuse.
Il faut effectuer la greffe lorsque le volume tumoral est le plus faible. On effectue alors une mobilisation afin d'élever le nombre de CSP : en phase de récupération de l'aplasie induite par la chimiothérapie ou par l'association à cette dernière de facteur de croissance comme G-CSF. Puis on prélève des cellules à partir du sang périphérique (cytaphérèse). De là, on extrait les cellules Ph – grâce à un séparateur puis celles-ci sont cryopréservées pour être enfin réinjectées au patient par une voie veineuse centrale.

Du fait de son taux de rechute important, de l'absence de l'effet Greffon versus Leucémie (GvL) et du risque de contamination du greffon par des cellules malignes, l'autogreffe n'est pratiquement plus du tout utilisée dans le traitement de la LMC, malgré son taux de mortalité inférieur à celui de l'allogreffe. Néanmoins, l'administration d'IM seul ou combiné permet une meilleure éradication de la maladie résiduelle et pourrait donc être envisagée pour obtenir une purification du greffon plus poussée [49].

4.2. Allogreffe

Aujourd'hui, la greffe de moelle osseuse allogénique ou bien de cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement éradicateur de la LMC quel que soit le stade de la maladie. Grâce au conditionnement et à l'effet greffon versus leucémie, elle permet l'élimination des cellules leucémiques et la reconstitution d'une hématopoïèse normale. Cependant, malgré les progrès qui ont permis de réduire la mortalité et la toxicité liées à la greffe (immunosuppresseurs, anti-infectieux, conditionnements moins agressifs, nouvelles sources de CSH), elle s'accompagne toujours d'un taux de mortalité non négligeable qui limite ses indications.

4.2.1. Indications

Il existe un consensus général qui vise à limiter l'allogreffe en première intention dans la phase chronique naïve de tout traitement, et ce, depuis l'avènement des ITK. En effet, l'allogreffe en phase chronique à bon pronostic a un taux de survie inférieur à l'imatinib. On note que le taux de cette greffe a chuté de 20% à 5% en France et dans la plupart des centres européens.
Néanmoins l'allogreffe conserve une place de choix chez les patients jeunes de moins de 20 ans, à score de risque de greffe bas (score de Gratwohl). La survie à long terme est estimée à 70% contre 40 % pour les plus de 40 ans [25].
Chez les patients de moins de 45 ans, la recherche de donneurs HLA-compatibles est également recommandée dès le diagnostic en mettant en place en parallèle le traitement par IM [57].
L'allogreffe conserve également sa place dans la thérapeutique en cas de résistance aux ITK chez les patients de moins de 60 ans en phase avancée de la LMC [33].

La décision de pratiquer une allogreffe se base donc sur le score de Gratwohl (tableau 8), on prend aussi en compte l'existence de co-morbidités et l'évaluation de la maladie résiduelle [44].

Tableau 8 Score de Gratwohl et résultats obtenus à long terme après allogreffe selon ce score : plus le score donc les risques liés à la greffe sont faibles, plus la survie globale et la survie sans maladie sont importantes, et plus la mortalité et le taux de rechutes sont faibles. Ainsi, en dehors de la phase avancée, la greffe est essentiellement proposée aux patients jeunes ayant un score de Gratwohl faible [36].

Score	0	1	2
Stade	1e phase chronique	Phase accélérée	Transformation aiguë
Âge	< 20 ans	Entre 20 et 40 ans	> 40 ans
Sexe donneur/receveur	Identique ou homme/femme	Femme/homme	
Donneur	Géno-identique	Non apparenté	
Diagnostic-greffe	< 1an	> 1an	

Score	Nombre de patients	Survie sans maladie	Survie globale	Mortalité liée à la greffe	Rechute
0-1	634	60 %	72 %	20 %	23 %
2	881	47 %	62 %	31 %	32 %
3	867	37 %	48 %	46 %	31 %
4	485	35 %	40 %	51 %	28 %
5-7	275	18 %	20 %	72 %	35 %

Au niveau de la progression dans le temps, les résultats de survie à long terme tirés du registre de l'IBMTR (International Blood and Marrow Transplant Research) concernant plus de 10000 transplantations peuvent être résumés dans le tableau 9 qui suit [49] :

Tableau 9 Lors d'une allogreffe, la survie globale diminue avec le temps, contrairement au taux de rechute et à la mortalité liée à la greffe. Le taux de mortalité important a entraîné une diminution franche des greffes en phase chronique, surtout depuis l'introduction des ITK dans l'arsenal thérapeutique.

	5 ans	**10 ans**	**15 ans**
Survie globale	52%	45%	39%(42% pour un donneur HLA-identique)
Taux de rechute	21%		27%
Mortalité liée à la greffe	38%	40%	43%

4.2.2. Choix du donneur

Il existe deux sortes d'allogreffe selon que le donneur est apparenté : greffe géno-identique, ou non : greffe phéno-identique. Dans les deux cas, la greffe a de meilleurs résultats quand elle est effectuée dans l'année du diagnostic, chez un sujet jeune, en phase chronique.

Le choix du donneur repose tout d'abord sur la compatibilité parfaite avec le receveur des antigènes majeurs d'histocompatibilité (HLA), pour diminuer le risque de Graft Versus Host Disease: GVHD, c'est-à-dire la réaction du greffon contre l'hôte. La GVHD résulte d'un conflit immunologique où les cellules immunocompétentes du donneur attaquent le receveur immunodéprimé par le conditionnement pré-greffe. Elle est initiée par les lymphocytes T. Cet effet indésirable chronique ou aigu survient dans 30% des greffes géno-identiques et dans 80% des greffes phéno-identiques et elle est responsable d'une mortalité de 15% la première année [57].
Le traitement préventif de la GVHD repose évidemment sur le respect de l'histocompatibilité HLA, sur la ciclosporine ou le méthotrexate, et le traitement curatif sur des immunosuppresseurs.

Dans certains cas, une moindre compatibilité entre système HLA peut être acceptée : « greffe mismatch ». La compatibilité des groupes sanguins (ABO-Rhésus) n'est pas absolument nécessaire.
On prend également en compte le sexe, l'âge, les grossesses et les contacts infectieux.
La probabilité de trouver un donneur dans la fratrie est d'environ 25 à 35% selon les sources [44]. Pour les autres patients, le médecin peut se tourner vers le fichier de donneurs de cellules souches hématopoïétiques, contenant plus de 10 millions de personnes et qui permet d'augmenter à plus de 50% la proportion de patients ayant un donneur. Des informations sur le don de moelle osseuse sont disponibles sur le site : http://www.dondemoelleosseuse.fr .

4.2.3. Choix des cellules souches hématopoïétiques

A l'heure actuelle, il existe 3 sources de cellules souches :

- **La moelle osseuse** : source la plus ancienne, nécessite une anesthésie générale. Il faut recueillir $2x10^8$ cellules nuclées par kg de poids du receveur (600 ml à 1000 ml).

- **<u>Les cellules souches périphériques (CSP</u>)** : il faut recueillir seulement 4 à $6x10^6$ CD34+/ kg de poids du receveur. CD34+ est un cluster de différenciation marqueur des CSH, donc de la qualité du greffon [11]. Elles sont utilisées dans les allogreffes à conditionnement d'intensité réduite (RIC) ou lors d'un conditionnement non-myéloablatif où la dose de CSP doit être importante. On les utilise également quand le risque d'une aplasie trop prolongée est trop important : sortie d'aplasie en 14 jours contre 21 jours pour la moelle osseuse. Cependant les allogreffes de CSP s'accompagnent d'un risque accru de GVHD chronique extensive. Donc on ne peut substituer systématiquement la greffe de moelle osseuse par les CSP chez les patients à risque standard après conditionnement myéloablatif.

- **<u>Le sang placentaire</u>** : riche en CSP mais moins que les autres sources, ce qui limite son utilisation. Cette source est utilisée essentiellement dans le cadre d'allogreffes non apparentées. Néanmoins elle a de nombreux avantages : alternative en l'absence de « donneur sur pied », exigence de compatibilités moindre, moins pourvoyeurs de GVH et d'infections virales. De ce fait la recherche se tourne vers les greffes multi-cordon ou les greffons amplifiés [44]. Cette source ne cesse d'augmenter (figure 24).

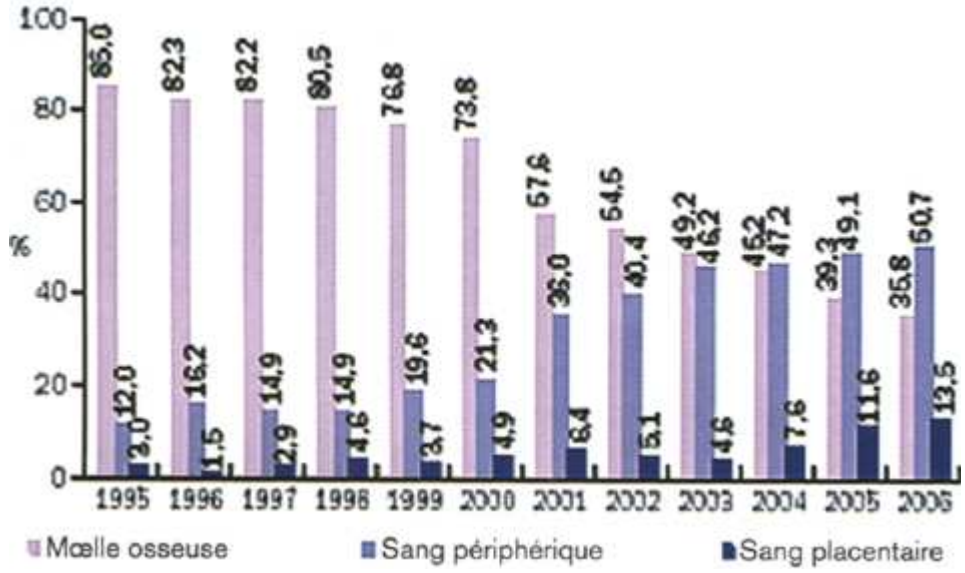


Figure 24 Répartition des sources de CSP en 2006, d'après le rapport d'activité 2006 de l'agence de biomédecine. On constate que les cellules issues de la MO sont de moins en moins employées au profit de celles issues du sang périphérique ou placentaire.

4.2.4. Le conditionnement

Il comporte deux objectifs principaux :

- **Effet immunosuppresseur** : pour empêcher le rejet du greffon par l'hématopoïèse résiduelle de l'hôte. Cet effet oblige le patient, alors extrêmement sensible aux différentes infections, à être en chambre stérile et recevoir différents traitements antifongiques et antiviraux.
- **Une action anti-tumorale** : dans les années 80, on se basait sur le principe dose-intensification. Afin de diminuer le risque de rechute, on utilise alors soit une chimiothérapie très intensive avec une irradiation corporelle totale soit une chimiothérapie très intensive seule. Cependant l'intensification du conditionnement pour limiter la rechute et le rejet s'accompagne d'une augmentation de la mortalité.

Dans les années 90, la meilleure compréhension de l'effet GvL et la découverte d'injections de lymphocytes T du donneur (DLI) nous orientent alors vers des conditionnements réduits pour diminuer la mortalité liée à la greffe et développer l'effet immunologique allogénique de la greffe. De plus, l'âge moyen du diagnostic étant supérieur à 50 ans il est apparu important de développer de nouvelles techniques de greffe pour en élargir les indications.

On utilise alors les termes de « microgreffe », « minigreffe » ou greffe non-myéloablative lorsque le conditionnement repose sur des doses très faibles à effet très peu myélosuppresseur et une injection de lymphocytes T. Lorsque les doses sont plus fortes (même si réduites par rapport à l'allogreffe classique) on parle de greffe à conditionnement d'intensité réduite (figure 25) [60].

L'effet antitumoral ne dépend donc plus des cytotoxiques, dont on peut alors diminuer les doses, mais de l'effet immunitaire des lymphocytes du greffon en favorisant l'effet GvL [44]. La mortalité liée à la greffe est diminuée mais la survie à long terme n'augmente pas. On note que la greffe non-myéloablative ne permet pas d'éliminer la maladie résiduelle, il paraît intéressant d'utiliser l'imatinib avant la greffe [13].

L'effet GvL a été mis en évidence lorsque les chercheurs ont eu l'idée de faire des greffes dépourvues de lymphocytes T pour diminuer la GVHD. Ils ont constaté une élévation du risque de rechute avec ces greffes « T-déplétées », ce qui témoigne de l'importance de la présence des lymphocytes dans le greffon. Ceux-ci s'attaquent aux cellules leucémiques du receveur et confirme l'effet anti-tumoral du greffon vis-à-vis de la maladie résiduelle du receveur très marqué dans la LMC.

De plus, on sait actuellement qu'une DLI est suffisante pour induire une rémission complète chez le patient qui rechute après une allogreffe dans 65% des cas [60]. Afin de réduire le risque de GVHD alors induite par la DLI sans diminuer l'effet GvL, on peut effectuer une manipulation des lymphocytes (déplétion en lymphocytes CD8) ou débuter l'administration à faible dose puis augmenter progressivement.

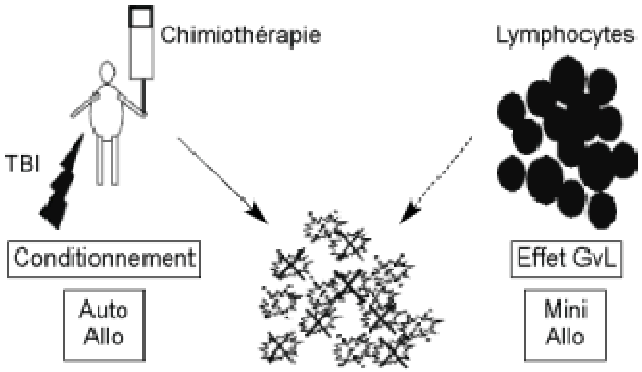


Figure 25 Schéma des mécanismes d'éradication tumorale après autogreffe (Auto), allogreffe (Allo) et mini greffe (Mini). TBI: irradiation corporelle totale. : Cellules tumorales. Lors d'une autogreffe, les cellules tumorales sont détruites grâce à un conditionnement de forte intensité. Lors d'une allogreffe conventionnelle, un effet GvL, qui peut être renforcé par l'administration de lymphocytes du donneur, s'ajoute aux effets du conditionnement. Par contre, lors d'une greffe non-myéloablative ou mini-greffe, l'éradication des cellules tumorales est médiée essentiellement par l'effet GvL.

En résumé, l'allogreffe de CSH est une procédure thérapeutique à risque de mortalité et morbidité, mais elle demeure le seul traitement curatif de la LMC. Les allogreffes à conditionnement atténué ainsi que la possibilité d'utiliser comme source alternative de CSH le sang placentaire, ont permis d'étendre les indications, jusqu'alors restreintes et de repousser les limites de celles-ci.

Cependant les complications à long terme sont identiques et une meilleure compréhension et prise en charge de la GVHD sont nécessaires. Chaque indication nécessite une évaluation du rapport bénéfice/risque pour chaque patient.

5. Les inhibiteurs de tyrosine kinase

Les ITK ont révolutionné le traitement de la LMC et ce depuis le 15 janvier 2002, date de l'AMM du GLIVEC® (figure 26). Ils ont permis l'obtention de réponses hématologiques complètes, de réponses cytogénétiques complètes et même de réponses moléculaires majeures [56].

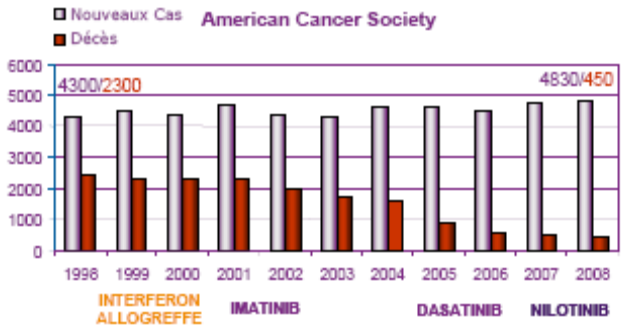


Figure 26 Le nombre de nouveaux cas de LMC de 1998 à 2008 est à peu près stable aux Etats-Unis mais depuis l'introduction des ITK dans l'arsenal thérapeutique, on constate une nette diminution des décès.

Néanmoins, l'apparition de résistances (un petit pourcentage en phase chronique et plus en phases avancées) à ces traitements laisse des questions en suspens et cela nécessite de nouvelles études.

Nous allons tout d'abord étudier le cas du mésylate d'imatinib, l'ITK de première génération puis les ITK de seconde génération avec le dasatinib puis, le plus récent sur le marché, le nilotinib.

5.1. Mésylate d'imatinib : GLIVEC®

5.1.1. Mécanisme d'action

Il repose sur la neutralisation de l'activité tyrosine kinase de la protéine BCR-ABL par inhibition compétitive de l'ATP au niveau du site catalytique de celle-ci.

En effet, au sein du domaine catalytique d'ABL, il existe une poche constituée d'acides aminés dont certains sont impliqués dans les interactions avec l'ATP et d'autres se lient à l'imatinib empêchant ainsi la phosphorylation du substrat [36].

Il en résulte une inhibition de l'autophosphorylation, une inhibition de la prolifération et l'induction de l'apoptose (figure 27).

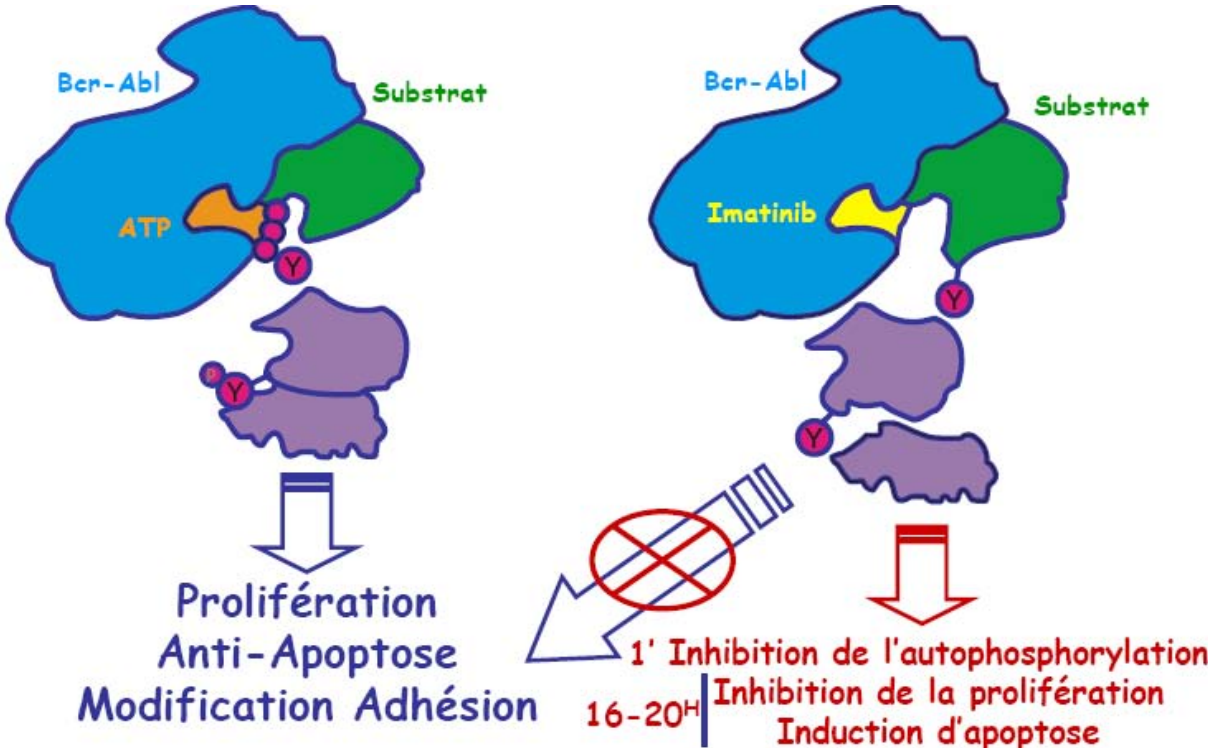


Figure 27 Mécanisme d'action de l'imatinib sur BCR-ABL.

Cependant, l'IM ne permet pas d'éradiquer la totalité des cellules leucémiques donc il ne peut pas entrainer à lui seul la guérison de la LMC [12].

5.1.2. Pharmacocinétique

Sa biodisponibilité par voie orale est de 98 % et permet une absorption quasiment complète. La concentration maximale est obtenue en 2 à 4h [3]. Sa distribution tissulaire est élevée et son métabolisme hépatique intense. Etant donné que l'imatinib et ses métabolites ne sont pas excrétés de manière significative par le rein, l'âge n'altère pas la pharmacocinétique. Il en est de même pour le poids et le sexe.

Son élimination et celle de son métabolite sont majoritairement biliaires avec une grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle multifactorielle [46] qui peut être due à un polymorphisme génétique, des interactions médicamenteuses, une maladie associée ou des facteurs environnementaux. Parmi les facteurs environnementaux, l'observance est probablement le facteur majeur d'inefficacité.

Actuellement, certaines études sont en cours pour modéliser les différents facteurs afin de prédire les concentrations plasmatiques d'imatinib chez chaque patient et de pouvoir alors déterminer des posologies individuelles permettant une meilleure efficacité et une meilleure tolérance (Bardin C, Chast F. Pharmacocinétique de l'imatinib chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique : implications et cliniques. Académie Nationale de Pharmacie : compte rendu de la séance ordinaire du 2 mai 2007).

5.1.3. Monographie

En France, l'imatinib existe sous le nom de GLIVEC®, disponible en officine, depuis avril 2003, et à l'hôpital sous forme de comprimés dosés à 100 mg (sécables) et 400 mg. Il est commercialisé par le laboratoire Novartis. Les informations qui suivent ne sont qu'un résumé de la monographie du GLIVEC®, disponible en annexe.

5.1.3.1. Contre-indication

L'hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients représente la seule contre-indication (absolue).

5.1.3.2. Posologie

Elle varie en fonction du stade de la maladie :

- Phase chronique : 400 mg/j en une seule prise, dès la certitude du diagnostic.
- Phase d'accélération : 600 mg/j en une seule prise.
- Phase blastique : 600 mg/j en une seule prise. La combinaison de l'imatinib à cette posologie avec une chimiothérapie a permis l'amélioration des résultats et si une RCC est obtenue, l'allogreffe de CSH est de nouveau envisagée [33].

En l'absence d'effets indésirables sévères, une augmentation de posologie peut être envisagée en cas d'évolution de la maladie en l'augmentant à 600 mg, voire 800 mg en phase chronique et 800 mg chez les patients en phase accélérée ou blastique [55].

Les données actuellement disponibles sur l'arrêt du GLIVEC® ne sont pas suffisantes pour recommander l'arrêt du traitement, même chez les patients répondeurs.

5.1.3.3. Effets indésirables (EI)

La fréquence et la gravité des EI dépendent du stade de la maladie, car ceux-ci s'intensifient en phase accélérée ou blastique. Les EI graves ont motivé l'arrêt du traitement dans 1 à 5 % des cas, selon la phase de la LMC.
La liste des EI est importante mais il s'agit essentiellement de troubles peu fréquents (entre 0,1 et 1%) ou rares (moins de 0,1 % des cas).
Ainsi, les troubles les plus souvent rapportés ont été des EI gastro-intestinaux (nausées modérées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) concernant tout de même entre 1 à 2 patients sur 4, avec également fatigue, myalgie, crampes musculaires et rash, présents dans plus de 10 % des cas.
Des œdèmes superficiels péri-orbitaux, souvent impressionnants, pénibles, mais rarement graves et touchant 1 malade sur 3, ou œdèmes au niveau des membres inférieurs, ont été également rapportés. Ceci serait dû à une interaction avec le domaine tyrosine kinase de la PDGRF, qui régule la pression d'eau dans les tissus. La rétention hydrique, potentiellement grave et mettant en jeu le pronostic vital chez les patients atteint de maladie cardiovasculaire, rénale ou pulmonaire, peut nécessiter l'arrêt du traitement. Elle se manifeste aussi par des épanchements pleuraux, une ascite, un œdème pulmonaire et une prise de poids. Il est alors utile de peser régulièrement le patient et une prise de poids rapide et inattendue devra faire l'objet d'un examen approfondi [55].

Les autres effets indésirables fréquents sont la neutropénie et la thrombopénie (plus de 10 % des cas), et pour au moins 1 à 10 % des malades : anémie, anorexie, vertiges, céphalées, insomnie, conjonctivite, épistaxis, dyspnée, mucite, reflux gastro-œsophagien, élévation des enzymes hépatiques, fièvre, faiblesse, photosensibilisation et arthralgie.

Au vu de ces EI, on comprend qu'il est difficile de discerner ceux liés au traitement de ceux liés à l'évolution de la maladie. Toutes ces manifestations peuvent être contrôlées par des traitements symptomatiques ou des diminutions de posologie.

5.1.3.4. Interactions médicamenteuses

L'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 est une source d'interaction médicamenteuse :

- Inducteurs enzymatiques, entraînent une diminution des concentrations plasmatiques d'imatinib : déxaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, millepertuis.
- Inhibiteurs enzymatiques, entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques d'environ 40 % : antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole, voriconazole), érythromycine, clarithromycine, télithromycine, ritonavir, le jus de pamplemousse [17].

L'impact clinique de ces interactions reste mal évalué mais ces associations sont à éviter. Des thérapeutiques alternatives entraînant une moindre induction ou inhibition doivent être envisagées.

Le GLIVEC® est également lui aussi responsable d'une inhibition du CYP 3A4 et donc augmente la concentration plasmatique (Cpl) des substrats de cette isoenzyme : simvastatine (Cpl x 3), ciclosporine, alcaloïdes de l'ergot de seigle, bépridil, quinidine, astémizole, terfénadine et pimozide qui ont un index thérapeutique étroit, estazolam et triazolam, inhibiteurs calciques de type dihydropyridine.

Il interagit également avec le CYP 2C9, donc il faut passer sous héparine les patients prenant de la warfarine. De même, l'imatinib inhibe l'activité de CYP 2D6 donc provoque une augmentation de concentration de métoprolol, seul médicament à marge thérapeutique étroite métabolisé par l'isoenzyme et donc nécessitant une surveillance particulière.

Des cas d'hypothyroïdie ayant été rapportés, on surveille étroitement les taux de TSH chez les patients sous lévothyroxine.

In vitro, l'imatinib inhibe le métabolisme hépatique, plus précisément la O-glucuroconjugaison du paracétamol. Il faut donc utiliser avec prudence le paracétamol de manière isolée et à dose modérée sous prescription, le principal problème restant l'automédication.

5.1.3.5. Terrains particuliers

- Grossesse : en l'absence de données spécifiques, le GLIVEC® ne doit pas être utilisé, sauf en cas de nécessité absolue car il existe un risque potentiel pour le fœtus. Chez les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être proposée.
- L'allaitement : par précaution, il est déconseillé.
- Patients âgés : comme nous l'avons vu, aucune recommandation particulière sur la posologie n'est nécessaire.
- Insuffisants rénaux : l'imatinib et ses métabolites sont très peu excrétés par le rein, une diminution totale de la clairance rénale n'est donc pas attendue chez l'insuffisant rénal. Néanmoins il faut être prudent.
- Insuffisants hépatiques : une altération de cette fonction n'augmente pas les concentrations d'imatinib, malgré l'élimination majoritairement hépatique de celui-ci. Cependant, la surveillance des enzymes hépatiques et de la NFS doit être effectuée de manière régulière et on recommande une posologie de 400 mg/j qui sera diminuée en cas de toxicité.

5.1.4. Suivi thérapeutique

Les patients doivent être suivis régulièrement en consultation après 1, 3, 6 et 12 mois de traitement la première année en l'absence d'événements indésirables.

Le suivi a plusieurs objectifs : - apprécier l'efficacité du traitement
- détecter une intolérance au traitement
- en cas de perte d'efficacité, préciser le mécanisme d'échappement et détecter l'évolution de la maladie

Le suivi du traitement repose sur :

- L'examen clinique : disparition de la splénomégalie et des symptômes en rapport avec la maladie
- Le bilan biologique : hebdomadaire avec hémogramme, ionogramme, fonction rénale (créatininémie, uricémie) et fonction hépatique (ASAT, ALAT), réalisé le premier mois puis répété une fois par mois, voire tous les 3 mois. Cela permet de détecter une éventuelle cytopénie ou toxicité hépatique ainsi que des troubles hydroélectrolytiques [33].
- La disparition de chromosome Philadelphie sur caryotype médullaire effectué à 6 mois, 12 mois puis tous les 6 mois jusqu'à obtention d'une RCC. Après, il n'est plus réalisé que tous les ans afin de dépister d'éventuelles anomalies chromosomiques surajoutées [36].
- La maladie résiduelle est évaluée également par RT-PCR de manière trimestrielle jusqu'à une réponse moléculaire majeure puis au minimum annuellement. La RMM est associée à un faible risque de progression de la maladie puisque 99 % des patients ayant atteint ce seuil dans les 18 premiers mois de traitement ont survécu sans progression de la LMC pendant au moins 5 ans [42].

5.1.5. Réponses au traitement

Rappelons tout d'abord que les essais sur l'imatinib ont commencé en 1998. En 2000, un essai randomisé de phase III, connu sous le nom d'étude Iris, a permis de démontrer la supériorité de l'imatinib à 400 mg/j sur le traitement de référence à l'époque : interféron (5 MU/m²/j) + aracytine (20 mg/m²/j) 10 jours par mois.

Ses premiers résultats publiés en 2003 montraient un taux de RHC de 95,3 % pour IM vs 55,5 % pour l'association et un taux de RCM de 85,2 % (dont 69 % de RCC) vs 22,1%. La survie sans progression étant significativement meilleure dans le bras IM.
L'actualisation des résultats après 5 ans de traitement, présentés dans le tableau 10, a renforcé ces résultats :

Tableau 10 Résultats comparatifs de l'étude Iris à 12 mois et à 60 mois dans le bras traité par IM 400 mg/j d'emblée [33].

	Mois 12	Mois 60
RHC (%)	96	98
RCM (%)	85	92
RCC (%)	69	87
RMM (%)	40	70
Survie globale (%)	-	89,4
Survie sans progression (%)	96,6	93
Survie sans événement (%)	-	83

RHC : réponse hématologique complète, RCM : réponse cytogénétique majeure, RCC : réponse cytogénétique complète, RMM : réponse moléculaire majeure.

Toujours d'après cette même étude, le taux de mortalité globale à 6 ans est de 5%. Il semble que le traitement à long terme par l'imatinib soit sûr et efficace.
Néanmoins, malgré ces résultats spectaculaires, il existe plusieurs types de réponse à l'imatinib, plus ou moins complète, définissant son efficacité (tableau 11) :

Tableau 11 Actuellement l'objectif thérapeutique est défini par la réponse optimale. Lorsque ce n'est pas le cas, on observe une réponse suboptimale ou l'échec qui correspond à un patient résistant à l'IM. A tout moment, les résultats hématologiques, cytogénétiques et moléculaires peuvent montrer une situation d'échappement [33].

Temps	Réponse optimale	Réponse suboptimale	Echec	Clignotants d'alarme
Diagnostic (D)	-	-	-	Del 9q+ Anomalies cytogénétiques additionnelles dans les cellules $Ph1^+$
D + 3 mois	RHC obtenue	RHC non atteinte	Pas de RH	-
D + 6 mois		RCP non atteinte	RHC non atteinte pas de RC	-
D + 12 mois	RCC obtenue	RCC non atteinte	RCP non atteinte	RMM non atteinte
D + 18 mois	RMM obtenue	RMM non atteinte	RCC non atteinte	-
A tout moment		Anomalies cytogénétiques additionnelles dans les cellules $Ph1^+$ Perte de RMM, mutations	Perte de RHC Perte de RCC Mutations résistantes à l'imatinib	Elévation du taux de transcrit Anomalies cytogénétiques additionnelles

RH : réponse hématologique ; RHC : réponse hématologique complète, RCP : réponse cytogénétique partielle, RCC : réponse cytogénétique complète, RMM : réponse moléculaire majeure.

En cas de réponse suboptimale, plusieurs stratégies thérapeutiques sont envisageables : l'augmentation de posologie pour récupérer une RMM ou les ITK de deuxième génération si celle-ci n'a pas fonctionné. On se base sur le type et le

moment de la réponse suboptimale, la cinétique de la réponse moléculaire et les facteurs pronostiques associés. Nous verrons le cas des résistances dans le prochain paragraphe.

Désormais, on cherche à déterminer si l'imatinib obtient de meilleurs résultats seuls ou en association avec par exemple l'homoharringtonine ou acide zolédronique. Actuellement l'étude SPIRIT cherche à comparer l'imatinib 400 mg/j ou 600 mg/j seul aux associations imatinib 400 mg/j + IFN pégylé a2 à 90µg/semaine ou imatinib 400 mg/j + aracytine 20 mg/m² 14 jours par mois. Les résultats à un an tendent à montrer la supériorité de l'association IM + PegIFN (taux plus important de RCC et RMM) en dépit d'une toxicité majorée mais sans augmenter la proportion des arrêts de traitement dans ce bras.

5.1.6. Résistance primaire et secondaire et stratégies thérapeutiques

5.1.6.1. Généralités

L'imatinib reste à ce jour le traitement de référence en première ligne de la LMC malgré l'apparition de résistances cliniques primaires et secondaires. Comme citées précédemment, les résistances secondaires sont définies par des critères cliniques, cytologiques (augmentation du nombre de cellules Ph+), et moléculaires (augmentation de 2 log des transcrits BCR-ABL à deux reprises à un mois d'intervalle ou absence de diminution de ce taux à moins de 10^{-2}) [57].

Ces dernières sont observées chez des patients ayant déjà obtenu une réponse à l'imatinib et leur fréquence augmente avec l'évolution de la maladie (figure 28).

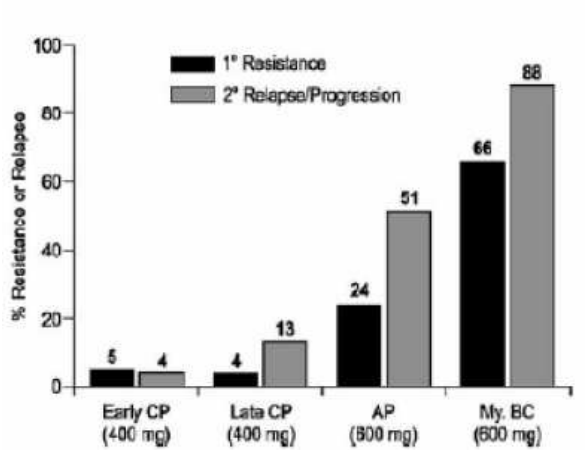


Figure 28 Fréquence des résistances hématologiques primaires et secondaires après 2 ans de traitement par imatinib : en phase chronique précoce, phase chronique tardive, phase accélérée puis crise blastique.

Les résistances primaires, rares, correspondent à une maladie réfractaire d'emblée et aux critères d'échec définis dans le tableau 11.

Les résistances secondaires, beaucoup plus fréquentes, correspondent à un échappement avec perte de la RH, perte de la RCC, acquisition d'anomalies caryotypiques additionnelles, augmentation du taux de transcrit BCR-ABL.

5.1.6.2. Mécanismes de résistance

Le mécanisme de résistance est bien souvent lié à une mutation biologique du gène BCR-ABL, dans le cas contraire, à des causes pharmacologiques.

- **Mécanismes BCR-ABL dépendants :**

1. La mutation du domaine BCR-ABL kinase représente 50 à 90 % des résistances secondaires. 33 mutations, intéressant toutes les régions de l'ABL kinase, ont été identifiées. Néanmoins, 4 régions fonctionnelles ont été mises en avant (figure 29) :

   - la boucle P, site de fixation pour le phosphate de l'ATP, entraine une diminution d'affinité pour l'imatinib.

   - la thréonine 315, ayant un rôle dans la fixation de l'imatinib par formation d'un pont hydrogène. La substitution de la thréonine par une isoleucine rend impossible sa formation et donc provoque une diminution d'affinité pour la drogue. Elle représente 20 % de toutes les mutations [12].

- la méthionine 351, qui maintient la conformation inactive de la protéine et donc sa liaison à l'imatinib, seulement possible dans cette conformation.

- la boucle A, déterminant la conformation active ou non de la TK, les mutations dans cette zone peuvent stabiliser l'enzyme sous sa forme active et donc empêcher la liaison [36].

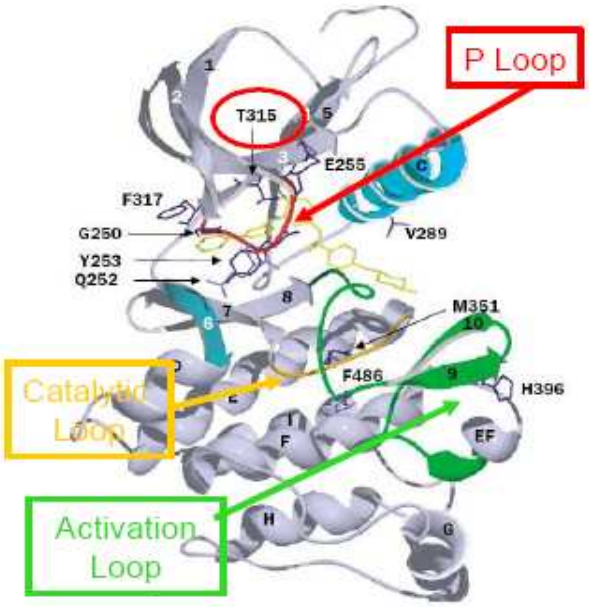


Figure 29 Domaine BCR-ABL kinase et ses principales mutations : PLoop (boucle P), Activation Loop (boucle A), Catalytic Loop (mutation de la méthionine 351), T315 (mutation de la thréonine 315).

Il est par ailleurs établi que les mutations intervenant dans la boucle P sont de très mauvais pronostic avec un taux de progression vers la phase accélérée ou blastique de 100 % [36], et la mutation 315, dite T315I est quasiment toujours associée à une insensibilité complète à l'IM.

Les mutations empêchent la fixation de l'imatinib, sans modifier l'activité tyrosine kinase.

2. <u>Amplification ou la surexpression de BCR-ABL</u> dans 10 % des cas [56].

- **<u>BCR-ABL indépendants</u> : origine pharmacocinétique**

1. <u>Augmentation du transport d'imatinib</u> dépendant du gène MDR1 (Multi-drug Resistance). Si celui-ci est muté ou amplifié, les protéines exprimées ABC1 et BCRP, responsables de l'efflux d'imatinib, vont voir leur activité augmenter et donc diminuer la concentration de GLIVEC®. Il y a également diminution de l'influx d'imatinib dans les cellules par inhibition de la pompe hOCT1.
2. <u>Le taux plasmatique insuffisant</u> par inobservance ou interaction médicamenteuses (mécanisme extracellulaire), souligne l'intérêt du dosage de l'imatinib.
3. <u>Activation d'autres voies de signalisation</u> indépendantes de BCR-ABL (SRC kinases), <u>instabilité génomique</u>.

Il est important de noter que plusieurs mécanismes peuvent être impliqués à la fois dans une même cellule leucémique résistante (figure 30).

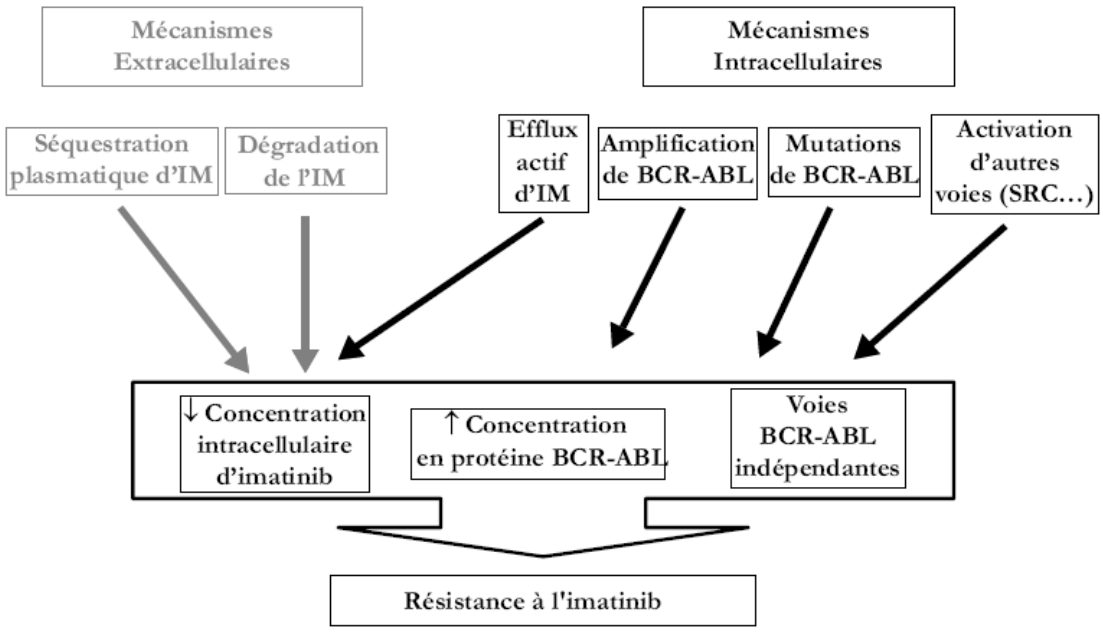


Figure 30 Schéma récapitulatif des mécanismes de résistance à l'imatinib.

5.1.6.3. Stratégies thérapeutiques

La stratégie en cas d'échec est de déterminer son ou ses mécanismes, en commençant par une vérification du niveau plasmatique puis un interrogatoire (inobservance, prise d'autres médicaments), et enfin la recherche biologique de mutation (figure 31). Différentes options sont possibles :

- **Concentration plasmatique d'imatinib < 1 µg/L** : augmentation de la posologie à 600 mg ou 800 mg/j s'il n'y a pas de problème de tolérance.
- **Concentration plasmatique d'imatinib > 1 µg/L**, on recherche les éventuelles mutations et leur résistance aux ITK :

1. Augmentation de la posologie à 600 mg ou 2 X 400 mg/j, à condition de ne pas être en présence de la mutation T315I ou celle de la boucle P, réfractaire à toute augmentation de posologie. De nouvelles études randomisées sont en cours (ex : SPIRIT) pour déterminer l'intérêt de posologies d'emblée élevées en phase chronique, ou l'association à des chimiothérapies telles que l'IFN, l'hydroxyurée ou l'Ara-C [57], entrainant une éradication rapide du clone Ph+, de manière à réduire la survenue de mutations secondaires. L'étude TOPS, comparant l'efficacité du GLIVEC® 400 mg vs GLIVEC® 800 mg chez des patients en phase chronique nouvellement diagnostiquée, ne montre pas de différence significative à un an pour la RCC mais il semblerait qu'à 800 mg, la RMM soit atteinte plus rapidement et apporte un bénéfice pour les patients à score de Sokal élevé. Un suivi prolongé de l'étude est nécessaire.
2. Le recours aux ITK de seconde génération (dasatinib et nilotinib), en dehors du cas d'une mutation T315I, celle-ci étant réfractaire à tous les ITK présents sur le marché. L'allogreffe était le traitement de référence mais l'homoharringtonine [77] représente certainement un atout et de nouvelles recherches sont en cours pour faire aboutir des ITK de troisième génération ou, par exemple, des inhibiteurs de kinases aurora auxquels serait sensible cette mutation.

3. L'allogreffe de CSH n'a plus sa place en première intention mais conserve tout son intérêt en cas de progression de la maladie après obtention d'une réponse aux ITK de deuxième génération.

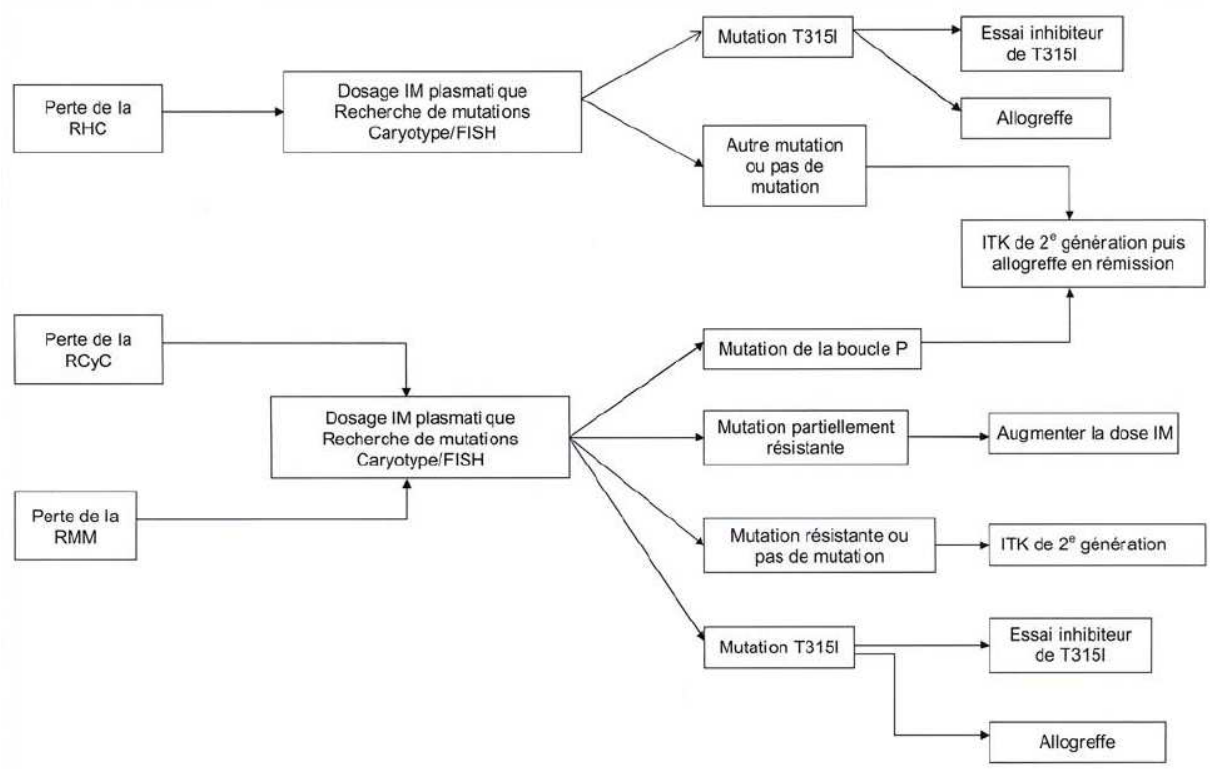


Figure 31 Arbre décisionnel en cas de résistance dans la LMC en phase chronique.

FISH : hybridation in situ en fluorescence, IM : imatinib mésylate, ITK : inhibiteurs de tyrosine kinase, RCH : réponse hématologique complète, RCyC : réponse cytogénétique complète, RMM : réponse moléculaire majeure.

5.2. Dasatinib : SPRYCEL®

Commercialisé en France depuis décembre 2006 par le laboratoire Bristol-Myers Squibb, il est indiqué dans la LMC en phase chronique, accélérée ou blastique, en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib [66, 70].

5.2.1. Mécanisme d'action

C'est un inhibiteur puissant, plus de 300 fois l'activité in vitro de l'imatinib, de BCR-ABL et de la voie Src, constituée de kinases de signalisation pro-oncogéniques. Actif

sur la plupart des mutations de la protéine BCR-ABL, sauf la T315l, il se fixe sur les formes active et inactive de celle-ci [3]. On constate une forte probabilité de résistance pour les mutations F317I/V/S et V299L après échec de l'imatinib. Le dasatinib peut également surmonter les résistances à l'imatinib provoquées par l'hyperexpression de BCR-ABL et du gène MDR.

5.2.2. Pharmacocinétique

Il est actif par voie orale et atteint sa concentration plasmatique maximale en une demi-heure à 3h. Les effets de la prise alimentaire ne sont pas cliniquement significatifs, donc le patient peut le prendre indifféremment pendant ou en dehors des repas.
Le dasatinib est fortement lié à l'albumine et son volume de distribution est très important, ce qui indique une distribution extravasculaire élevée.
Il est fortement métabolisé au niveau hépatique avec un effet de premier passage hépatique, mais les métabolites ne semblent pas jouer de rôle majeur dans l'activité pharmacologique.
L'élimination se fait presque exclusivement par voie biliaire et dans les fèces sous forme métabolisée. La demi-vie d'élimination, plus courte que celle de l'imatinib, est de l'ordre de 5 à 6 h et justifierait une administration toutes les 12h. Néanmoins les études cliniques de phase III ont montré une efficacité comparable entre les schémas d'administration à une ou deux fois par jour [73].

5.2.3. Monographie

Les informations qui suivent ne sont qu'un résumé de la monographie du SPRYCEL®, disponible en annexe.

5.2.3.1. Contre-indication

Comme l'imatinib, la seule contre-indication absolue est l'hypersensibilité au dasatinib ou à l'un des excipients.

5.2.3.2. Posologie

La posologie recommandée est de 100 mg une fois par jour en phase chronique jusqu'à progression de la maladie ou intolérance. Dans les phases accélérée ou blastique, elle est de 140 mg une fois par jour. Cependant des augmentations de dose à 140 mg une fois par jour en phase chronique ou 180 mg une fois par jour en phase accélérée ou blastique sont autorisées chez les patients ne présentant pas de réponse cytogénétique ou hématologique. Comme nous l'avons vu, la dose peut être fractionnée en deux prises par jour [66]. Pour atteindre la posologie recommandée, le SPRYCEL® existe en comprimés pelliculés de 20 mg, 50 mg, 70 mg et 100 mg.

5.2.3.3. Effets indésirables (EI)

Les effets indésirables les plus fréquents consistent en des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) ou une rétention hydrique d'intensité sévère chez 7% des patients, incluant des épanchements pleuraux et péricardiques sévères, des ascites et œdèmes pulmonaires ou généralisés. L'épanchement pleural peut se manifester par une dyspnée ou une toux et nécessiter des ponctions évacuatrices ou la mise sous oxygène. Les rétentions hydriques sont prises en charge par des traitements symptomatiques dont les diurétiques et des cures courtes de stéroïdes.

Anémie, neutropénie et thrombocytopénies font également partie des EI fréquents, d'où une NFS deux fois par semaine les 2 premiers mois puis une fois par mois. La myélosuppression est réversible et cède à l'arrêt du dasatinib ou une diminution de posologie. Les cytopénies et épanchements pleuraux sont responsables de 87 % des arrêts de traitement [56].
Il peut être également responsable d'un allongement de l'espace QT, susceptible d'être à l'origine de troubles du rythme cardiaque.

Des accidents hémorragiques au niveau du système nerveux central ou gastro-intestinaux ont été rapportés respectivement dans 1% et 4% des cas.

Liés à une thrombocytopénie et parfois fatals, on doit conseiller aux patients de signaler au médecin tout saignement anormal, comme une épistaxis par exemple.

L'anorexie, fièvre, asthénie, rash, infections, douleurs musculosquelettiques et céphalée sont également des EI très fréquents. Pour le reste des EI, on se reportera à l'intégralité de la monographie en annexe.

5.2.3.4. Interactions médicamenteuses

Comme l'imatinib, le dasatinib est un substrat du CYP3A4, donc la concentration plasmatique varie avec les inducteurs (↓ Cpl) et inhibiteurs (↑ Cpl) de ce cytochrome.
L'utilisation concomitante du dasatinib et d'un substrat du cytochrome CYP3A4, peut augmenter l'exposition à ces substrats (cf imatinib).
De plus, les données in vitro montrent un risque potentiel d'interaction avec les substrats du cytochrome CYP2C8, tels les glitazones.
Des précautions doivent être prises chez les patients nécessitant un traitement par antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants car on ne dispose pas d'informations suffisantes, ces malades ayant été exclus des études [73].
SPRYCEL® doit être administré avec précaution chez les patients présentant ou susceptibles de développer un allongement de l'espace QT :

- Présentant une hypokaliémie ou une hypomagnésémie, qui doivent être corrigées avant toute administration de dasatinib
- Présentant un syndrome d'allongement congénital du QT
- Traités par des médicaments antiarythmiques ou d'autres médicaments susceptibles d'entraîner un allongement de l'intervalle QT
- Ayant reçu des doses cumulatives d'anthracyclines élevées

La solubilité du SPRYCEL® étant pH-dépendante, l'utilisation prolongée d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), par exemple : famotidine, oméprazole, risque de réduire l'exposition au dasatinib. Il faut donc envisager d'autres solutions thérapeutiques.

La prise simultanée d'antiacides à base d'hydroxyde d'aluminium ou de magnésium diminue la concentration sous la courbe au moment des prises. Il faut donc ici seulement décaler la prise d'antiacide de 2h par rapport au SPRYCEL®.

5.2.3.5. Terrains particuliers

- Grossesse : le dasatinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement.
- Les effets sur le sperme étant inconnus, les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et la patiente doit utiliser avant la mise en route du traitement une contraception efficace.
- Sujets âgés : aucune adaptation de la posologie.
- Insuffisance rénale : aucun essai clinique n'a été mené.
- Insuffisance hépatique modérée à sévère : à utiliser avec précaution

5.2.4. Suivi thérapeutique

Il consiste en un bilan cardiovasculaire avant le traitement, puis en une surveillance clinique, biologique : fonction hépatique (vérifier que les transaminases n'augmentent pas) et rénale, et hématologique : NFS mais également de taux de prothrombine et l'INR du fait des risques d'accidents hémorragiques.

5.2.5. Réponses au traitement

Cinq études cliniques, dont une de phase I et quatre de phase II, ont évalué la tolérance et l'efficacité du dasatinib en se basant sur les réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires.

Il a été comparé à l'imatinib et a montré une certaine efficacité chez les patients en échec avec le GLIVEC® (tableau 12). C'est donc une alternative intéressante chez les patients ne présentant pas de mutations T315I, car les réponses sous dasatinib sont bien meilleures qu'une augmentation de la dose d'imatinib [24].

Tableau 12 Comparaison de l'efficacité en phase chronique, après deux ans de traitement, du dasatinib (70 mg 2X/j) vs l'imatinib (400mg 2X/j) chez des patients ayant été préalablement traités par imatinib 400 mg ou 600 mg.

	Dasatinib	**Imatinib**
RHC	93 %	82 %
RCM	53 %	33 %
RCC	44 %	18 %
RMM	29 %	12 %
Echec : progression de la maladie ou changement de traitement	43 %	82%

Une autre étude a été menée chez des patients intolérants ou résistants à l'imatinib en phase chronique. A deux ans, 88 % des patients ont conservé une RCM et 90 % une RCC. De plus 43 % des patients n'ayant jamais obtenu de RCM antérieure sous imatinib ont obtenu une RCM sous dasatinib. Notons que les taux de RCM étaient semblables quel que soit le statut mutationnel initial : toute mutation BCR-ABL, sauf T315I, ou absence de mutation. Les taux de RMM étaient de 45 % à 24 mois. Là encore le dasatinib montre son efficacité en seconde ligne de traitement [73].

Les réponses varient en fonction de la phase de la LMC avec en général une diminution proportionnelle à l'avancement de la maladie chez les patients intolérants ou résistants à l'imatinib, sauf en crise blastique lymphoïde où les résultats sont bien meilleurs (tableau 13).

Tableau 13 Réponses au dasatinib en fonction de la progression de la maladie.

Réponses	**Phase chronique**	**Phase accélérée**	**Crise blastique myéloïde**	**Crise blastique lymphoïde**
RHC	92 %	45 %	35 %	70 %
RHG	/	82 %	61 %	80 %
RCM	45 %	27 %	35 %	80 %
RCC	35 %	18 %	26 %	30 %

Il n'en demeure pas moins que les ITK de seconde génération représentent une avancée significative et que l'allogreffe de CSH doit être envisagée dès la meilleure réponse obtenue chez les patients de moins de 65 ans. En effet, ces patients sont à risque élevé d'apparition de mutation, notamment T315I, qui effacerait le bénéfice des ITK de seconde génération [33].
Les études cliniques de phase III ont porté sur le fractionnement de la posologie. Elles ont démontré une efficacité comparable entre le schéma à une prise de 140 mg par jour et le schéma à deux prises de 70 mg par jour.

5.3. Nilotinib : TASIGNA®

Disponible depuis le 18 février 2008, il se présente sous forme de gélules dosées à 200 mg. Il est indiqué dans la LMC en phase chronique et accélérée, chez les patients résistants ou intolérants à l'imatinib. Les données d'efficacité chez les patients en crise blastique ne sont pas disponibles [67, 68].

5.3.1. Mécanisme d'action

Le nilotinib est un puissant inhibiteur de l'activité tyrosine kinase, ayant une forte affinité pour le site ATP de la kinase. Il est 25 fois plus puissant in vitro que l'imatinib [3]. Il se fixe uniquement sur la forme active de BCR-ABL et, comme le dasatinib, il est actif sur la plupart des mutants résistants à l'imatinib, à l'exception de la mutation T315I [12].Il inhibe également la PDGFR et la kinase c-kit.

5.3.2. Pharmacocinétique

La concentration maximale est atteinte au bout de 3 h et la prise alimentaire modifie l'absorption du médicament en augmentant sa biodisponibilité.
Très fortement lié aux protéines, il est essentiellement éliminé dans les selles. Les métabolites ne contribuent pas à l'activité pharmacologique.
La concentration plasmatique efficace est atteinte en 8 jours environ [74].

5.3.3. Monographie

Les informations qui suivent ne sont qu'un résumé de la monographie du TASIGNA®, disponible en annexe.

5.3.3.1. Contre-indication

L'hypersensibilité est là encore la seule contre-indication absolue.

5.3.3.2. Posologie

Elle est de 400 mg deux fois par jour à 12h d'intervalle. La prise monoquotidienne n'est pas indiquée car elle diminue l'exposition au nilotinib. On observe aucune augmentation de l'aire sous la courbe à 600 mg deux fois par jour.
Le patient ne doit rien manger pendant les deux heures précédant la prise et pendant au moins une heure après celle-ci.

5.3.3.3. Effets indésirables

Dans 9 à 13 % des cas, les patients sous nilotinib ont dû interrompre leur traitement pour cause d'effets indésirables majeurs [68].
Les effets indésirables très fréquents sont des céphalées, nausées, vomissements, diarrhées, éruptions cutanées, prurit, fatigue, hypophosphatémie et une augmentation des taux de lipases qui amène à surveiller de près les patients ayant des antécédents de pancréatite. On note également une élévation de la bilirubine dans environ 10 % des cas, d'où surveillance de la fonction hépatique. Si ces effets indésirables extra-hématologiques sont cliniquement significatifs, le traitement doit être interrompu jusqu'à leur disparition puis repris à la dose de 400 mg une fois par jour pour être ré-augmenté, en fonction de la tolérance, à 400 mg deux fois par jour [74].

Une myélosuppression justifie une surveillance hématologique poussée (tableau 14).

Tableau 14 Anomalies hématologiques de grade 3-4. Les effets indésirables hématologiques de grade 3-4 les plus fréquents sous TASIGNA® dont la neutropénie et la thrombopénie.

	LMC en phase chronique	LMC en phase accélérée
Neutropénie	28 %	37 %
Thrombopénie	28 %	37 %
Anémie	8 %	23 %

Néanmoins l'aplasie médullaire est réversible et peut être traitée par interruption ou diminution de la posologie du traitement, ou administration de facteurs de croissance.

Des épanchements pleuraux et péricardiques touchent moins de 1 % des patients ainsi qu'une rétention hydrique. Des hémorragies gastro-intestinales et du SNC ont été rapportées, dans respectivement 3% et 1% des patients. Un allongement de l'espace QT est également observé chez moins de 1 % des patients.

5.3.3.4. Interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs et d'inducteurs du CYP3A4 provoque les mêmes interactions que pour le dasatinib et donc les mêmes précautions d'emploi. La suppression de l'acidité gastrique peut également réduire l'exposition au nilotinib, donc les anti-H2 ou IPP ne sont pas recommandés. Néanmoins on considère, selon un récent rapport de l'ASCO, que les anti-H2 peuvent être pris, à condition de respecter 2 h d'intervalle entre ceux-ci et le nilotinib, comme le dasatinib. En ce qui concerne les IPP, les restrictions d'utilisation sont moins strictes que pour le dasatinib : la diminution de la concentration maximale de nilotinib suite à la prise d'ésoméprazole est considérée comme modeste et peu susceptible d'entraîner des conséquences cliniques.

Les concentrations plasmatiques de certaines substances sont susceptibles d'être modifiées par le nilotinib du fait de son action inhibitrice sur certains cytochromes :

le CYP3A4 (cf dasatinib), le CYP2C9, ce qui amène à substituer la warfarine ou COUMADINE® par d'autres traitements anticoagulants, le CYP2C8, le CYP2D6. Il faut donc utiliser prudemment les substrats de ces enzymes ayant des marges thérapeutiques étroites. Le nilotinib a également pour effet d'augmenter la concentration sanguine de midazolam dont l'utilisation n'est donc pas recommandée.

Les médicaments anti-arythmiques tel que l'amiodarone ou entraînant des torsades de pointe doivent être évités.

5.3.3.5. Terrains particuliers

- Patients âgés de 65 ans et plus : aucune différence notable en termes de sécurité et d'efficacité par rapport aux adultes âgés de 18 à 65 ans n'a été rapportée.
- Insuffisance rénale : elle n'a pas d'incidence sur l'exposition au nilotinib, étant donné qu'il n'est pas excrété par le rein.
- Insuffisance hépatique : elle peut avoir une action sur la concentration plasmatique et doit donc être prise en compte.
- Affections cardiaques : nécessitent la prudence.
- Grossesse et allaitement : le TASIGNA® ne doit être utilisé qu'en cas de nécessité absolue.

  Une contraception efficace doit être mise en place chez les femmes en âge de procréer et elles ne doivent pas allaiter.

5.3.4. Suivi thérapeutique

Pour les patients atteints d'une LMC traités par TASIGNA®, les examens à effectuer sont détaillés dans le tableau 15.

Tableau 15 Suivi thérapeutique d'un patient atteint de la LMC et traité par dasatinib [71].

Examen	Fréquence
Hémogramme complet	Toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois puis tous les mois ou lorsque cela est cliniquement justifié
Bilan hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine)	1 fois par mois ou en fonction de la clinique
Lipasémie	1 fois par mois ou quand cela est cliniquement justifié
Ionogramme (Na^+, K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+})	Surveillance périodique (hypokaliémie et hypomagnésémie doivent être normalisées avant instauration)
ECG	Avant l'instauration du traitement et lorsque cela est cliniquement justifié

5.3.5. Réponses au traitement

Les résultats initiaux de l'étude de phase I ont permis de déterminer la posologie optimale de 400 mg deux fois par jour [30].

L'efficacité du nilotinib a été évaluée en Europe dans les indications retenues par l'AMM dans deux études de phase II chez des patients résistants ou intolérants à l'imatinib. Le critère primaire d'évaluation en phase chronique est la réponse cytogénétique, et en phase accélérée, la réponse hématologique. Les durées de traitement sont de 11 mois pour la première phase et de 6 mois pour la seconde.
En phase chronique, 49 % de RCM ont été obtenues dont 34,4 % de RCC, et parmi ces patients, 28% ont fini par perdre la RCM [74]. 70% des patients ont présenté une RHC dans le mois suivant le début du traitement.
En phase accélérée, 42 % des patients ont présenté des RHM, dont 10 % de retour à la chronicité et 25 % de RHC. La RCM était de 27 % à deux mois.

Dans les deux formes de LMC, les pourcentages de réponses favorables ont été comparables dans les groupes de patients intolérants ou résistants à l'imatinib et les délais médians de réponse globale similaires (entre 2 et 3 mois) [69].

Aux Etats-Unis, les études cliniques montrent des résultats comparables, mais présentent également une étude du nilotinib en phase blastique (tableau 16). Néanmoins cette indication n'est pas dans l'AMM

Tableau 16 Réponse dans la LMC selon l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) en 2006. L'étude porte sur 132 patients résistants (69 %) ou intolérants (31 %) à l'imatinib, traités par le nilotinib pendant 226 jours [30].

Réponses	Phase chronique	Phase accélérée	Phase blastique
Hématologique globale	-	44 %	13 %
Hématologique complète	69 %	17 %	4 %
Cytogénétique majeure	42 %	31 %	29 %
Cytogénétique complète	25 %	17 %	21 %
Cytogénétique partielle	17 %	14 %	8%

En résumé, les études cliniques montrent une augmentation du taux de réponse chez les patients qui présentaient une intolérance ou une résistance à l'imatinib.
Qui plus est, de nouveaux résultats présentés à l'ASCO en 2009 sont encore plus prometteurs.
Le résumé 7029 de l'ASCO 2009 par Kantarjian décrit une étude sur 312 patients atteints de LMC en phase chronique et présentant une résistance ou intolérance à l'imatinib. La dose journalière est de plus de 600 mg/jour (recommandation : 400 mg deux fois par jour). Le suivi a eu lieu sur minimum 19 mois :

- RHC : 94 % des patients
- RCM : 59 % des patients
- RCC : 44 % des patients

L'obtention d'une RCM est rapide (2, 8 mois) et semble surtout durable : 78 % de ces patients ont vu leur réponse se maintenir pendant 24 mois [79].

Les résultats d'un essai clinique mené en Allemagne indiquent que les patients atteints de LMC en phase accélérée, résistants ou intolérants à l'imatinib, peuvent obtenir une réponse prolongée au nilotinib (Le Coutre, ASCO 2009, résumé 7057) :

- RHC : 31 % des patients
- RCM : 30 % des patients
- RCC : 20 % des patients

Une fois ces étapes clés franchies, la majorité des patients ont vu leur réponse se maintenir pendant deux ans, soit 70 % de ceux ayant obtenu une RCM et 83 % de ceux ayant obtenu une RCC. La survie globale après deux ans était de 67 % [78].

Le dasatinib et le nilotinib permettent donc tous les deux de contourner les mutations ABL kinases, à l'exception de T315I. Seul le dasatinib se fixe sur les deux formes actives et inactives de BCR-ABL et le nilotinib n'a pas d'indication en phase blastique. Cependant ces deux molécules n'ont pas été comparées au sein d'un essai randomisé, le choix varie en fonction de la phase de la maladie et de la tolérance du médicament et des pathologies associées (ex : la pancréatite oriente vers le dasatinib).

6. Futures approches thérapeutiques

Les inhibiteurs de tyrosine kinase de première et de seconde génération représentent sans conteste une avancée thérapeutique majeure dans le traitement de la LMC. Cependant l'émergence de mutants résistants amène aujourd'hui les chercheurs sur une multitude de nouvelles pistes comme l'utilisation des ITK de deuxième génération en première intention, de nouveaux ITK, les inhibiteurs de kinases Aurora ou l'homoharringtonine, actifs sur la mutation T315I. Les vaccins thérapeutiques sont également à l'étude.
Les données qui suivent portent sur quelques-unes de ces nouvelles molécules.

6.1. Dasatinib et nilotinib en première intention

Ces deux médicaments n'ont d'indication qu'en deuxième intention mais des études quant à leur utilisation en première ligne sont actuellement en cours (figure 32).

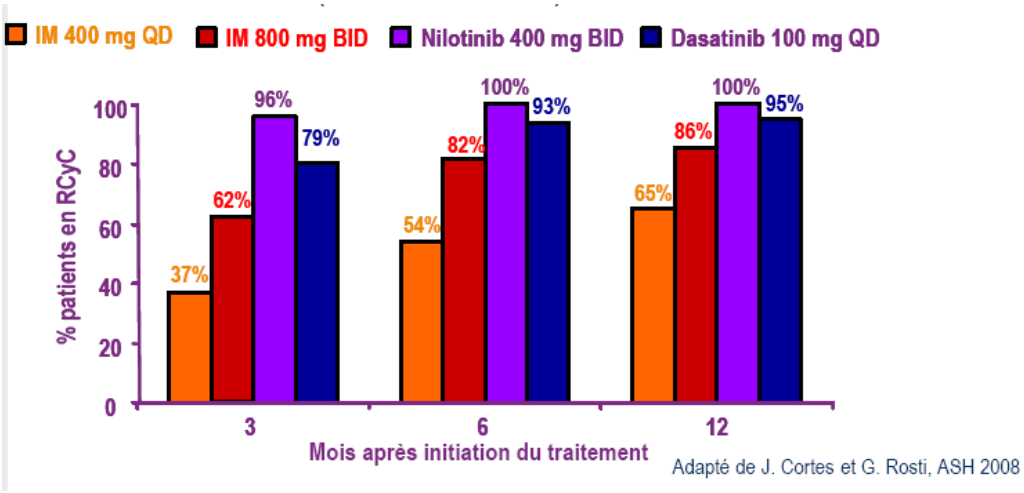


Figure 32 Pourcentage de patients en RCC en fonction du temps et de leur traitement. TASIGNA® et SPRYCEL® obtiennent de meilleurs résultats quant à la RCC. IM : imatinib, QD : une fois par jour, BID : deux fois par jour.

Cette étude tend à montrer que l'utilisation en première intention des ITK de deuxième génération permet l'obtention de RCC plus importantes et plus précoces dans le temps. Cela pourrait permettre de limiter l'apparition de mutants résistants [12].

De plus, une étude italienne de phase II menée par le GIMEMA Working Party sur l'utilisation du nilotinib en première intention, administré à 800 mg/jour, abonde dans ce sens. Selon les résultats obtenus sur 73 patients admis dans l'étude, le taux de RCC à 6 mois est de 96 %. Ces données se comparent favorablement à celles sur l'imatinib recueillies au cours de l'étude IRIS : le taux de RCC était de 51 % à 6 mois.

6.2. Les nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase de seconde génération

Ils sont plus sélectifs que l'imatinib et agissent à des concentrations IC_{50} inférieures. Néanmoins ils n'ont toujours pas d'effet sur la mutation T315I [14, 59].

6.2.1. Bosutinib (SKI-606)

C'est un inhibiteur des Src kinases et de BCR-ABL, actif par voie orale. Il est plus sélectif que l'imatinib ou le dasatinib, car il n'inhibe pas de manière significative c-kit ou PDGRF [53]. Il est 200 fois plus puissant que l'imatinib in vitro. Il induit l'apoptose et inhibe la prolifération de cellules leucémiques résistantes à l'imatinib, mais n'est pas actif sur la T315I [30].

Une étude de phase I-II a été réalisée sur 69 patients en phase chronique en échec avec l'imatinib. La première partie de l'étude a permis d'établir à 500 mg/j la posologie. Puis, la médiane de survie a été évaluée à 60 mois contre 34 mois sous imatinib [20].

Le tableau 17 ci-dessous nous informe sur le fait que l'efficacité du bosutinib diminue avec la progression de la LMC et lorsqu'il est administré après la prise d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase, en plus de l'imatinib. On peut en conclure qu'il serait préférable de l'administrer en seconde intention, après traitement par GLIVEC® [31].

Tableau 17 Réponses hématologiques, cytogénétiques majeures et complètes de patients résistants ou intolérants à l'imatinib sous bosutinib. L'activité du bosutinib diminue avec l'avancement de la maladie et la prise d'autres ITK de seconde génération en plus de l'imatinib, avant ce traitement [8, 21].

Stage of disease	CHR, % (n)	MCyR, % (n)	CCyR, % (n)
Chronic phase[24]			
Exposed to imatinib only	89 (38)	41 (56)	36 (56)
Exposed to imatinib and other TKIs	77 (13)	20 (10)	— —
Accelerated phase[25]			
Exposed to imatinib only	50 (8)	44 (9)	22 (9)
Exposed to imatinib and other TKIs	11 (9)	0 (6)	0 (6)
Blast crisis[25]			
Exposed to imatinib only	15 (13)	18 (11)	9 (11)
Exposed to imatinib and other TKIs	7 (14)	20 (10)	20 (10)

Abbreviations: CHR, complete hematologic response; CCyR, complete cytogenetic response; MCyR, major cytogenetic response; n, number evaluable; TKi, tyrosine kinase inhibitor.

Les effets secondaires consistent en des diarrhées, nausées, vomissements et douleurs abdominales. 5 % des patients ont présenté des rashs et une thrombopénie de grade 3-4. Les résultats montrent une efficacité du bosutinib dans la LMC en stade précoce mais aussi avancé de la maladie, même si les réponses sont inférieures.

Développé par le laboratoire Wyeth, il est actuellement en étude de phase III, menée par le Dr Guilhot, visant à déterminer son efficacité par rapport à l'imatinib 400 mg/jour, en phase chronique précoce. Il apparaît comme un médicament prometteur dans la LMC.

6.2.2. INNO-406 (NS-187)

C'est un inhibiteur mixte, comme le dasatinib (BCR-ABL/Src), des tyrosines kinases d'ABL et de Lyn, membre de la famille Src. Lyn pourrait être impliquée dans la résistance à l'imatinib BCR-ABL indépendante [31].
INNO-406 est 25 à 55 fois plus actif que l'imatinib in vitro et inhibe la prolifération et phosphorylation de la plupart des mutants résistants de BCR-ABL à l'imatinib, mais aussi, au dasatinib (T315A, F317L/V) [15].
Les études de phase I n'ont été réalisées que sur un petit nombre de patients mais prouvent la tolérance de cette molécule vis-à-vis du patient et l'augmentation de la réponse hématologique et cytogénétique chez des malades échappant à divers ITK.
D'autres inhibiteurs mixtes de la famille Src et ABL existent : AZD0530, AP23464, PD166326, PD173955, PD180970, PP1, PP2, AC22, mais ils n'ont pas été développés dans des essais cliniques [31].

6.3. Les inhibiteurs de la mutation T315I et autres molécules

Comme nous l'avons vu précédemment, la substitution de la thréonine par une isoleucine en position 315 de la protéine ABL entraîne une diminution d'affinité envers les ITK. La mutation T315I est retrouvée chez 4 % à 19 % des patients résistants à l'imatinib et cette résistance aux inhibiteurs mixtes Scr-ABL et au nilotinib est un nouveau défi. Plusieurs études suggèrent une diminution de la médiane de survie chez les patients porteurs de cette mutation. Quelques familles de molécules sont à l'essai, pour cibler directement la T315I (tableau 18) :

Tableau 18 Nouvelles molécules à l'essai, actives sur les mutants résistants à l'imatinib, dont la mutation T315I

Molécule	Mode d'action	Cibles	Conséquences	Etudes et remarques	Références
Inhibiteur de TK ATP-non compétitif d'ABL ONO12380	Bloque un site essentiel à l'activité de BCR-ABL en dehors du site de liaison à l'ATP, peu touché par les mutations	- BCR-ABL - PDGRF - Src-kinases	Inhibe la prolifération et provoque l'apoptose de BCR-ABL	Synergie avec imatinib (site de liaison différent) contre mutants résistants Stade préclinique	[30, 53]
Inhibiteurs des kinases Aurora (rôle important dans la mitose) : • **MK-0457 (VX-680)** • **PHA-739358** • **AT-9283**	L'inhibition sélective (les inhibiteurs n'interagissent que très peu avec les autres kinases) et puissante des kinases Aurora	-Kinases Aurora A, B et C -JAK 2 et 3 en plus pour AT-9283	Formation de cellules anormales éliminées par apoptose	Phase II Administrés par IV sauf AT-9283 par voie orale	[48, 53]
Homoharringtonine (HHT) et son dérivé semi-synthétique : **omacétaxine CGX-653**	Inhibition de la synthèse des protéines	BCR-ABL	Différenciation cellulaire Apoptose cellulaire	2,5 mg/m² en IV continue sur 24h ou 1,25 mg/m² deux fois par jour, 14 j/ mois EI hématologiques grave et transitoires	[17, 29, 32]
SGX-393	Inhibiteur de la BCR-ABL kinase	BCR-ABL	Bloque la croissance des cellules tumorales	Peu de toxicité médullaire Emergence de mutant résistants → à combiner avec nilotinib ou dasatinib	[53]
Inhibiteur du protéasome : bortézomib (VELCADE®)	Inhibition de la dégradation des protéines de régulation du cycle cellulaire	Protéasome	↓signalisation→ apoptose, ↓du cycle cellulaire tumoral des cellules sensibles et résistantes à l'imatinib	Phase II en phase chronique ou avancée	[31]
Inhibiteurs de la protéine de choc thermique Hsp90 : 17-AAG ou tanespimycine)	Bloque le repliement normal des protéines après synthèse	- BCR-ABL - Raf - AKT	Formation d'une protéine anormale, détruite par le protéasome	Phase I	[31, 53]
Inhibiteurs de farnésyl transférase : • **Tipifarnib, ZARNESTRA® (R-115777)** • **Lonafarnib SERASAR® (SCH-66336)** • **BMS-214662**	Empêchent la farnésylation indispensable au fonctionnement des protéines Ras, intervenant dans la leucémogenèse	Ras	Bloquent le cycle cellulaire, induisent l'apoptose	Actifs sur les mutants résistants à l'imatinib Ont un intérêt en association avec l'imatinib	[10]

Molécule	Mode d'action	Cibles	Conséquences	Etudes et remarques	Références
Inhibiteurs des histone-désacétylases (HDAC) : • **SAHA** • **LBH-589**	Des modifications de HDAC→ acquisition d'un phénotype tumorale. Inhibition de HDAC→ activité anti-tumorale	Acétylation des histones	Différenciation cellulaire, arrêt du cycle cellulaire et apoptose	Effet synergique de l'imatinib avec SAHA et du nilotinib avec LBH-589 sur les mutants résistants	[2]
Inhibiteur de l'ADN méthyl-transférase : Décitabine (DACOGEN®)	la méthylation aberrante de l'ADN empêche l'action des gènes suppresseurs de tumeurs et de réparation de l'ADN (gènes silencieux)	ADN méthyl-transférase	Meilleur contrôle de la réparation de l'ADN et de la suppression des tumeurs par réactivation de gènes en répression	50 à 100 mg/m² sur 6 heures toutes les 12 heures pendant 5 jours→ action sur les mutants résistants mais myélosuppression sévère	[53]

6.4. Autres voies

- Les protéines VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) sont des facteurs de néovascularisation tumorale et s'expriment dans la LMC. La protéine BCR-ABL va induire l'expression de VEGF [35]. On sait que la moelle osseuse est plus vascularisée dans la LMC et que celle-ci est associée à un moins bon pronostic. Ainsi, de nombreux médicaments qui ciblent les protéines VEGF comme le bévacizumab (anticorps monoclonal), le PTK-787 (valatinib ZACTIMA®) et le sorafénib, qui sont des inhibiteurs des récepteurs VEGF, sont actuellement à l'étude de phase II dans le traitement de la LMC.

- Une autre cible en émergence est la mTor (pour mammalian target of rapamycin), une kinase qui participe à la croissance et la prolifération des cellules ainsi que la synthèse et la transcription des protéines, via entre autre la voie de signalisation PI3/AKT/mTor. Les molécules qui interfèrent avec la mTor sont la rapamycine, le temsirolimus (phase II) et l'éverolimus (AFINITOR® phase I/II)) [76].

6.5. Vaccins

Le but de cette technique est de provoquer une réaction immunitaire anti-tumorale, en stimulant les lymphocytes T, à l'aide d'injections de protéines spécifiques des cellules malignes utilisées comme antigènes. L'oncoprotéine BCR-ABL est un bon candidat car elle est spécifique de la LMC et elle n'est pas exprimée dans les cellules normales. La protéine BCR-ABL la plus courante est p210 et des chercheurs italiens ont étudié la capacité des peptides dérivés de p210 à agir comme un vaccin. Le vaccin utilisé CMLVAX100 est réalisé d'après une séquence de BCR-ABL et d'un adjuvant immunogène QS-21. 16 patients ont été recrutés car ils avaient une maladie résiduelle stable après traitement par imatinib ou interféron. Le protocole a consisté en six injections à rythme bihebdomadaire. On constate différents résultats selon le médicament associé : tous les 10 patients sous imatinib ont présenté une rémission cytogénétique dont cinq une RCC (avec deux patients ayant un taux indétectable de transcrits BCR-ABL) et cinq des six patients sous IFN ont également obtenu une rémission cytogénétique dont deux RCC [5]. Ainsi, le vaccin CMLVAX100 a été associé à un effet antitumoral chez la plupart des patients, avec réduction de la maladie résiduelle, stable pendant les dix mois d'observation de l'étude. Ceci semble plaider en faveur de la vaccination comme traitement complémentaire antileucémique.

Des chercheurs de l'université de Liverpool, au Royaume-Uni, ont récemment rapporté les résultats de l'étude EPIC. Ceux-ci (74 % de diminution des transcrits BCR-ABL ; 73,6 % de RCM) confirment qu'un vaccin à base de peptides BCR-ABL peut être utilisé pour améliorer la maîtrise de la LMC chez les patients répondant déjà bien à l'imatinib.

Une nouvelle étude de phase II, menée sur des patients qui prenaient de l'imatinib depuis 5 ans, relate les effets d'un vaccin constitué par un mélange de séquences d'acides aminés produites par le gène BCR-ABL. Sur dix malades, trois ont obtenu une réduction de 1 log des transcrits BCR-ABL et trois autres une RMM. Aucun effet indésirable sérieux n'a été relevé.

Un autre peptide actuellement à l'étude est un vaccin peptidique du point de cassure : CML VAX B2 ou B3, ainsi que le vaccin peptique PR1 (peptide surexprimé uniquement sur les cellules leucémiques de la moelle osseuse). Deux autres agents potentiels stimulant la réponse immunitaire sont le GM-K562 et la protéine tumorale Hsp 70, prélevée sur les cellules leucémiques.

Des chercheurs étudient aussi des vaccins à base de cellules dendritiques [76] (présentant les antigènes au système immunitaire, capables de fabriquer des anticorps ou d'attaquer les cellules cancéreuses).

Des recherches additionnelles concernant ces vaccins sont nécessaires, il s'agit probablement des futurs traitements de la LMC, même s'ils ne sont envisagés, pour l'instant, qu'en association à l'imatinib.

Troisième partie : délivrance des inhibiteurs de tyrosine kinase à l'officine

Les conditions particulières de prescription, de dispensation et d'administration des ITK nécessitent de la part du pharmacien et de ses collaborateurs, des connaissances pointues et actualisées régulièrement. Il doit également maîtriser les conseils pharmaceutiques afin de favoriser une meilleure administration et une bonne observance, condition nécessaire à la réussite du traitement.

1. Gestion des stocks

Les produits à dispensation particulière sont souvent des médicaments à prix élevé. En l'occurrence, en l'absence d'augmentation de la posologie :

- GLIVEC® (prise monoquotidienne) : comprimés pelliculés dosés à 100mg, 1272.16 € la boîte de 60 comprimés sécables et à 400mg, 2518.67€ la boîte de 30 comprimés. Le coût du traitement journalier en phase chronique (1 cp à 400 mg) est de 83.96 €, et en phase accélérée ainsi qu'en crise blastique (1 cp à 400 mg et 2 cp à 100 mg) il est de 126.36 € [72].
- SPRYCEL® (prise monoquotidienne) : comprimés pelliculés dosés à 20 mg, 2207.56 € la boîte de 60 comprimés puis un prix identique de 4388.40 € pour les boîtes de 60 comprimés dosés à 50 mg et 70 mg ainsi que pour la boîte de 30 comprimés contenant 100 mg de dasatinib [73]. Le coût journalier du traitement est de 146.28 € en phase chronique (1 cp à 100 mg) comme en phase accélérée ou blastique (2 cp à 70 mg).
- TASIGNA® (prise biquotidienne) : gélules dosées à 200 mg, 1043.64 € la boîte de 28 et 4097.65 € la boîte de 112. Le coût du traitement journalier en phase chronique ou accélérée (4 cp à 200 mg) est de 149.09 € si l'on délivre la boîte de 28 comprimés et 146.34 € pour la boîte de 112. Il est donc conseillé de délivrer le plus grand conditionnement à cette posologie [74].

Le GLIVEC® est donc le traitement le moins onéreux et le coût journalier des ITK de deuxième génération (SPRYCEL® ou TASIGNA®) est équivalent.

Par conséquent, il est conseillé au pharmacien de fonctionner en flux tendu et de ne pas stocker inutilement les ITK pour éviter leur péremption.
Un appel du médecin prescripteur à la sortie de l'hôpital lors de l'initiation du traitement, peut permettre au pharmacien de se procurer par avance le médicament. Cela évite ainsi un aller-retour au patient, parfois pénible, surtout en milieu rural où les distances foyer-pharmacie peuvent être plus importantes.
Un appel téléphonique émis par le patient pour prévenir l'officine de sa prochaine venue est souvent mis en place, lors des renouvellements, afin que le pharmacien se procure à l'avance le produit et anticipe toute rupture de stock qui nécessiterait un appel au prescripteur ou un changement de conditionnement.

L'approvisionnement est souvent réalisé auprès d'un grossiste-répartiteur car les livraisons, deux fois par jour, et la possibilité de vérifier les stocks de celui-ci par le module Pharma-ML (interrogation à distance à l'aide de l'ADSL) ou directement sur le site internet, rendent le circuit plus simple et plus rapide. De plus le pharmacien a la possibilité de joindre par téléphone un interlocuteur chez le répartiteur pour répondre à ces questions et prendre la commande.

Néanmoins, une commande directe au laboratoire peut être envisagée si le produit est manquant chez le grossiste, à condition de bien prendre en compte le délai de livraison.

2. Stockage des médicaments à l'officine

GLIVEC®, SPRYCEL® et TASIGNA® doivent être conservés à une température ne dépassant pas + 30 °C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

3. Conditions de délivrance

Le pharmacien engage sa responsabilité s'il ne respecte pas les conditions de délivrance stipulées dans la monographie. De plus, si la sécurité sociale effectue un contrôle sur la délivrance et que celle-ci n'est pas conforme, elle se réserve le droit de ne pas honorer la facture et le pharmacien devra s'en acquitter lui-même.
Pour repérer plus facilement ces médicaments à prescription et délivrance particulières, l'informatique peut être d'une grande aide car beaucoup de logiciels sont aujourd'hui munis d'alarmes et mises à jour régulières ou instantanées.
La base de données MEDDISPAR, site concernant les médicaments à dispensation particulière, émanant de l'Ordre des Pharmaciens, constitue l'outil informatique de référence.

Les trois ITK actuellement disponibles sur le marché présentent des modalités de délivrances et de prise en charge similaires :

Tableau 19 Modalités de délivrance du GLIVEC®, SPRYCEL®, TASIGNA®

	GLIVEC®	SPRYCEL®	TASIGNA®
Liste	Liste I des substances vénéneuses		
Prescription initiale hospitalière	Valable 6 mois, à présenter simultanément à chaque renouvellement		
Prescription initiale et renouvellement réservé à certains spécialistes	• Hématologues • Oncologues • Médecins internistes • Gastro-entérologues	• Hématologues • Oncologues • Médecins compétents en cancérologie	
Durée maximale de prescription	6 mois		
Durée de traitement délivrable	4 semaines ou 30 jours		
Délai de présentation de l'ordonnance	3 mois		
Prise en charge par sécurité sociale	100 %		
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement	Ce n'est pas précisé dans la monographie mais il nécessite quand même un suivi thérapeutique particulier.	OUI	OUI

Lors de la délivrance, le pharmacien peut être confronté à différentes questions du patient, notamment concernant le suivi de son traitement et les examens réalisés (tableau 20).

Tableau 20 Suivi thérapeutique des ITK

Médicament			GLIVEC®	SPRYCEL®	TASIGNA®
Examen clinique		Disparition splénomégalie et symptomatique de la maladie	X	X	X
Evaluation de la maladie résiduelle	Disparition du chromosome Ph	Caryotype médullaire (bisannuelle jusqu'à RCC puis annuelle)	X	X	X
	Evaluation du nombre de transcrits BCR-ABL	RT-PCR (trimestrielle jusqu'à une RMM puis annuelle)	X	X	X
Bilan biologique	Hématologique	Hémogramme : formule leucocytaire (myélémie : passage d'éléments immatures dans le sang ex : blastes, signe de progression de la LMC), globules rouges, plaquettes.	X	X	X
		Taux de prothrombine, INR (car risques d'accidents hémorragiques)		X	X
		Ionogramme : Na^+, K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+}	X (troubles hydro-électri-ques)	X (hypokaliémie et hypomagnésémie doivent être corrigées avant traitement)	
	Fonction rénale	Créatininémie, uricémie (par principe, sachant que l'IR n'a pas d'incidence sur l'excrétion des ITK)	X	X (ab-sence d'essais cliniques	X
	Fonction hépatique	ASAT, ALAT	X	X	X (+ bilirubine)
	Fonction pancréatique	Lipasémie			X
Bilan cardio-vasculaire		ECG		Risque d'allongement de l'espace QT	
Bilan thyroïdien		TSH	X		

RCC : réponse cytogénétique complète, RMM : réponse moléculaire majeure, INR : International Normalized Ratio IR : insuffisance rénale ITK : inhibiteurs de tryrosine kinase ASAT : aspartate aminotransférase, ALAT : alanine aminotransférase, ECG : électrocardiogramme, TSH : thyroïd stimulating hormone

Les ITK présentent différentes indications, tant au niveau des différentes phases (le TASIGNA® n'est pas indiqué en phase blastique par exemple) de la LMC que concernant d'autres maladies.

- GLIVEC® :

- LMC à chromosome Philadelphie (Ph+), en première intention lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée ou en deuxième intention après échec du traitement par l'interféron α, ou en phase accélérée ou blastique.
- Autres maladies que la LMC : leucémie aiguë lymphoblastique à Ph+ (LAL Ph+), syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP), syndrome hyperéosinophilique et/ou leucémie chronique à éosinophiles (LCE), patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) ou de dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand).

- SPRYCEL® :

- LMC Ph+ en phase chronique, accélérée ou blastique, en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib.
- LAL Ph+ et LMC en phase blastique lymphoïde en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur.

- TASIGNA® :

indiqué chez l'adulte seulement, dans le traitement de la LMC Ph+ en phase chronique ou accélérée, après résistance ou intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib. Les données d'efficacité chez les patients ayant une LMC en crise blastique ne sont pas disponibles.

4. Conseils aux patients

Les conseils représentent une part importante de la dispensation, justifiant pleinement la place du pharmacien dans la chaîne de soin. En effet, étant le dernier interlocuteur, le pharmacien se doit d'apporter des conseils et des réponses claires et précises aux patients, pour améliorer son confort de vie et l'efficacité des ITK. Son action doit être orientée vers les modalités de prise, les interactions médicamenteuses

et l'automédication ainsi que la prévention des effets secondaires ; mais surtout il doit être attentif à l'observance. Celle-ci demeure la condition nécessaire à la réussite du traitement. Le pharmacien peut, par des questions simples ou une vérification de l'historique du malade concernant les dates de renouvellement, évaluer son assiduité vis-à-vis de la thérapeutique, et le cas échéant, trouver des solutions pour l'améliorer. Il seconde ainsi efficacement le prescripteur qui, lorsque le traitement est stable, dispose d'une fréquence de visite moins importante (environ tous les 3 à 6 mois en l'absence de complications).

Une attention toute particulière doit être portée au patient lors de la première délivrance d'un ITK. Le traitement est prescrit dès la certitude du diagnostic et le malade n'a pas eu forcément le temps d'assimiler toutes les informations concernant la LMC. Il faut donc, si besoin, l'aider à faire le tri parmi ces données, lui apporter des informations médicalement validées. Ce n'est malheureusement pas toujours le cas sur certains sites ou forum de discussion sur internet, par exemple. De plus, les traitements ayant énormément évolué, le patient ne doit pas prêter trop attention aux récits relatant l'évolution de la LMC chez des malades anciennement traités.
Il faut donc le rassurer : la LMC demeure une maladie mortelle mais les ITK et les nouvelles molécules à l'essai sont porteuses de nombreux espoirs et la médiane de survie ainsi que la qualité de vie, ne cessent d'augmenter.

4.1. Modalités de prise des inhibiteurs de tyrosine kinase

GLIVEC® : La prise est monoquotidienne sauf à la posologie de 800 mg (400mg matin et soir) ou en cas d'intolérance digestive.
Afin d'éviter toute acidité gastrique ou œsophagite, il est conseillé de prendre le médicament avec un grand verre d'eau, sans agrume ni Coca-Cola®, et au cours d'un repas [72].
Le comprimé peut être broyé et absorbé avec un verre d'eau minérale ou de jus de pomme (50 ml pour un comprimé à 100 mg et 200 ml pour un comprimé à 400 mg),

surtout pas de jus de pamplemousse. Le patient doit boire immédiatement la suspension après l'avoir remuée [55].
Tout contact avec la peau devra alors être évité et le lavage des mains, soigneux. Il en est de même lors du fractionnement du comprimé de 100 mg.
Les boissons alcoolisées ne sont pas interdites au cours du traitement mais doivent être consommées avec modération. De plus, en raison de sensations vertigineuses ou troubles visuels ou la fatigue pouvant survenir sous imatinib, la prudence est recommandée pour les utilisateurs de véhicules ou de machines.
En cas d'oubli, il faut conseiller de prendre la dose dès que le patient s'en rend compte le jour même et continuer habituellement le traitement. Ne pas doubler la dose le jour suivant pour compenser l'oubli de la veille. Prendre contact avec le prescripteur si besoin.

SPRYCEL® : Les comprimés ne doivent pas être écrasés ni coupés, mais doivent être avalés tels quels. Ils peuvent être administrés pendant ou en dehors des repas, de manière régulière le matin ou le soir en cas de prise unique.
Le traitement est poursuivi jusqu'à progression ou intolérance de la maladie [73]. En cas d'oubli de prise, ne pas prendre une double dose le lendemain, et suivre le schéma thérapeutique habituel, sans décaler les prises.

TASIGNA® : Les prises journalières doivent se faire à 12 heures d'intervalle environ, en dehors des repas. Il faut insister sur le fait que le patient ne doit consommer aucun aliment pendant les deux heures précédant la prise et pendant une heure au moins après celle-ci [68].
En cas d'oubli d'une dose, ne pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la dose suivante selon schéma posologique habituel.
Il faut également être prudent lors de la conduite automobile ou l'utilisation de machine.

4.2. L'automédication et les interactions médicamenteuses.

L'automédication doit être un point important de l'écoute et du conseil du pharmacien. On retiendra essentiellement deux points à ne pas manquer :

- Paracétamol et GLIVEC® : in vitro, l'imatinib inhibe le métabolisme hépatique, plus précisément la O-glucuroconjugaison du paracétamol. Il faut donc utiliser avec prudence le paracétamol, de manière isolée et à dose modérée, sous prescription et pas en automédication.
- Médicaments pour les troubles de l'acidité gastrique :
  - Hydroxyde d'aluminium ou de magnésium (MAALOX® RENNIE®) et SPRYCEL® ou TASIGNA® : peuvent être conseillés mais avec parcimonie et décaler les prises de 2h par rapport aux ITK et autres médicaments en général.
  - Anti-H2 (PEPCIDAC® PEPCIDDUO®), IPP conseil et SPRYCEL® ou TASIGNA® : ne sont pas recommandés, surtout avec le SPRYCEL® : conseiller d'aller voir le médecin si les troubles sont trop importants et si les recommandations hygiéno-diététiques ne suffisent pas.

<table>
<tr><th></th><th colspan="2">GLIVEC®</th><th>SPRYCEL®</th><th>TASIGNA®</th><th>Conduite à tenir</th></tr>
<tr><td>Substances actives pouvant ↑ les concentrations plasmatiques (Cpl) d'ITK (inhibiteurs enzymatiques : substances inhibant l'activité de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450)</td><td colspan="4">• <u>antifongiques azolés :</u> itraconazole SPORANOX®, kétoconazole NIZORAL®, voriconazole VFEND®
• <u>antibiotiques :</u> <u>macrolides</u>→ érythromycine EGERY® , ERY®, ERYTHROCINE®, ABBOTICINE®, clarithromycine NAXY®, ZECLAR®, télithromycine KETEK®, <u>fluoroquinolone</u>→ moxifloxacine IZILOX®
• <u>antiprotéase :</u> ritonavir NORVIR®, KALETRA®
• <u>jus de pamplemousse</u></td><td>La prudence est requise et des thérapeutiques inhibant faiblement ou n'inhibant pas le CYP3A4 doivent être envisagées.</td></tr>
<tr><td>Substances actives pouvant diminuer les Cpl d'ITK (inducteurs enzymatiques de l'activité du CYP3A4: ↑métabolisme des ITK→↓Cpl)</td><td colspan="4">• <u>Déxaméthasone</u> DECTANCYL®
• <u>Anticonvulsivants :</u> phénytoïne DI-HYDAN®, fosphénytoïne PRODILANTIN®, carbamazépine TEGRETOL®, phénobarbital GARDENAL® APAROXAL® ALEPSAL®, primidone MISOLINE®
• Rifampicine RIFADINE® RIMACTAN® RIFINAH® RIFATER®
• <u>Hypericum perforatum</u> = millepertuis</td><td>Des thérapeutiques entraînant une induction enzymatique plus faible doivent être envisagées</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Substances dont les Cpl sont susceptibles d'être modifiées par l'ITK</td><td colspan="4"><u>Substrats du CYP3A4</u> :
- <u>statines</u> (surtout simvastatine)
- <u>estazolam</u> NUCTALON®, <u>triazolam</u> HALCION®
- <u>inhibiteurs calciques de type dihydropyrimidine</u> : amlodipine, félodipine, isradipine, lacidipine, nicardipine, nitrendipine, lercanidipine, manidipine, nifédipine
- <u>Marge thérapeutique étroite :</u> ciclosporine NEORAL® SANDIMMUN®, pimozide ORAP®, quinidine SERECOR®, bépridil UNICORDIUM®, ergot de seigle GYNERGENE-CAFEINE® DIERGO-SPRAY® DIHYDROERGOTAMINE® TAMIK® SEGLOR® IKARAN® DESERNIL®</td><td>Utiliser ces médicaments avec prudence</td></tr>
<tr><td colspan="2"><u>Substrats du CYP2C9 :</u>
Warfarine COUMADINE®</td><td>Des précautions doivent être prises chez les patients traités par antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants car pas d'informations</td><td><u>Substrats du CYP2C9 :</u>
Warfarine COUMADINE®</td><td>Passer les patients sous héparine</td></tr>
<tr><td colspan="2"><u>Substrat du CYP 2D6 :</u>
Métoprolol LOPRESSOR® SELOKEN®</td><td><u>Substrat du CYP 2C8 :</u>
glitazones ACTOS® AVANDIA® AVANDAMET®</td><td><u>Substrats du CYP 2C8 et 2D6 :</u> idem</td><td>Utiliser ces médicaments avec prudence</td></tr>
<tr><td>Allongement de l'espace QT</td><td colspan="2"></td><td colspan="2">Anti-arythmiques : amiodarone CORDARONE®, vérapamil ISOPTINE®, disopyramide RYTHMODAN® ISORYTHM®, quinidine SERECOR®, sotalol, lidocaïne ; ou autres médicaments → des torsades de pointes : halopéridol HALDOL®, méthadone, clarithromycine, chloroquine NIVAQUINE®, halofantrine HALFAN®</td><td>Prudence et autre choix thérapeutique si possible</td></tr>
<tr><td>Solubilité pH-dépendante → une diminution de l'exposition à l'ITK</td><td colspan="2"></td><td colspan="2">• Hydroxyde d'aluminium ou de magnésium : ROCGEL® GELOX® MAALOX® XOLAAM® RENNIE®
• IPP : lansoprazole OGAST® LANZOR®, oméprazole MOPRAL® ZOLTUM®, INEXIUM®, pantoprazole EUPANTOL® INIPOMP®, rabéprazole PARIET®
• Anti-H2 : ranitidine AZANTAC® RANIPLEX®, famotidine PEPDINE® PEPCIDDUO® PEPCIDAC®, nizatidine NIZAXID®, cimétidine TAGAMET®</td><td>→ décaler la prise de 2h

→ ne sont pas recommandés, surtout avec SPRYCEL®
→ ne sont pas recommandés, surtout avec SPRYCEL®</td></tr>
</table>

Tableau 21 Les principales interactions médicamenteuses des ITK présents sur le marché en 2009

ITK : inhibiteurs de tyrosine kinase, anti-H2 : anti-histaminique H2

4.3. Prévention des effets secondaires

La plupart des effets indésirables peuvent être soulagés avec quelques modifications des habitudes quotidiennes du patient, et parfois ces effets s'atténuent avec le temps. Il est cependant essentiel pour le pharmacien de savoir reconnaître les différents signes ou effets secondaires potentiellement graves et nécessitant une consultation médicale d'urgence :

- Fièvre (38° ou plus), frissons ou autres symptômes d'infection
- Saignements ou ecchymoses annonçant une éventuelle thrombopénie
- Un essoufflement qui s'aggrave, pouvant révéler un épanchement pleural ou une anémie.

D'autres effets indésirables moins graves peuvent également nécessiter une mise en relation avec le médecin dans les 24 heures :

- Œdème ou gain de poids (signe de rétention hydrique)
- Nausées, si elles sont fréquentes ou intenses et qu'elles empêchent le malade de se nourrir
- Diarrhées fréquentes (3 à 4 épisodes par jour)
- Selles noires ou sang dans les selles (ulcère ou hémorragie gastro-intestinale)
- Présence de sang dans l'urine ou miction douloureuse (affection du rein et des voies urinaires allant parfois jusqu'à l'insuffisance rénale)
- Fatigue extrême
- Plaies dans la bouche

Il doit être vivement recommandé au malade de ne pas arrêter son traitement de son propre chef en cas de troubles, mais de consulter rapidement son médecin ou de demander l'avis de son pharmacien.

La liste des effets secondaires peut paraître impressionnante mais on peut citer quelques conseils principaux pour les éviter ou les prendre en charge :

1. Prendre des repas bien équilibrés pour aider à garder une bonne santé générale.
2. Se reposer.
3. Réduire la consommation d'alcool ou s'abstenir complètement.
4. Boire beaucoup d'eau (8 verres par jour), en particulier lors de la prise du médicament, afin de minimiser les risques de gastrites ou œsophagites.
5. Les médicaments peuvent entraîner des nausées. Prendre des repas moins copieux mais plus fréquents et si besoin des antiémétiques. Avaler le médicament avec un grand verre d'eau.
6. Ingérer le médicament à un moment précis dans la journée.

   Pour le GLIVEC® et le SPRYCEL® la fréquence de prise de la dose (en l'absence d'augmentation à 800 mg pour l'imatinib) étant d'une seule fois par jour, le patient décide de le prendre le soir ou le matin en fonction de ses habitudes et du moment de la journée qui favorise la meilleure observance. On notera cependant que les prises peuvent être fractionnées en cas d'intolérance digestive. Le TASIGNA® est administré matin et soir à heure fixe.

   Le GLIVEC® doit être pris au cours d'un repas, le SPRYCEL® indifféremment pendant ou en dehors du repas. Le TASIGNA® est l'inhibiteur de tyrosine kinase le plus exigeant car il faut le prendre au moins 2 heures après avoir mangé et il ne faut pas consommer d'aliments pendant l'heure qui suit.
7. En raison du risque accru de thrombopénie, les activités pouvant entraîner des blessures sont à éviter.
8. Bien se laver les mains pour minimiser le risque d'infection.
9. La survenue de diarrhées, douleurs abdominales et une dyspepsie peuvent faire l'objet de mesures diététiques : diminuer la consommation d'aliments épicés, frits ainsi que celle du tabac ou de l'alcool. En cas de diarrhée, il est important de boire beaucoup de liquide, d'avoir un régime alimentaire adapté

(riz, carotte, pomme cuites, bananes…) et si elle persiste plus de 48h, contacter le médecin.

Il peut s'avérer nécessaire d'administrer des antispasmodiques, des antidiarrhéiques ou du charbon.

10. La rétention hydrique se manifeste par des œdèmes périorbitaires ou généralisés, une rétention d'eau dans les extrémités ou les membres inférieurs, des ascites ou bien un épanchement pleural ou péricardique, plus graves, survenant essentiellement sous SPRYCEL® et plus rarement sous GLIVEC® ou TASIGNA®.

    La rétention peut être traitée par des diurétiques et en évitant de consommer des aliments et boissons salés : noix salées, beurre d'arachide, charcuterie, viande/poisson/soupe en conserve, restauration rapide, beurre salé, feuilletés, cornichons, olives, vinaigrette, repas congelés contenant plus de 400 mg de sodium par portion. Le patient doit aussi exclure de sa cuisine les produits contenant beaucoup de sodium comme le bicarbonate de sodium, les cubes de bouillon, les sauces type soja/chili/Worcestershire, xérès et vin de cuisine. Un médecin nutritionniste ou un diététicien peut aider le malade à définir un régime adapté pauvre en sel.

    L'œdème périorbitaire, plus marqué le matin, peut être soulagé en appliquant des compresses froides, préférer la position assise que couchée, surélever la tête pour dormir.

11. Des crampes musculaires, traitées par un apport de calcium ou de magnésium, ou une arthralgie constituent des effets secondaires fréquents, voire très fréquents pour le GLIVEC® mais d'intensité normalement modérée. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène en première intention) sont à préférer au paracétamol pour calmer la douleur, surtout avec l'imatinib.
12. Des affections de la peau telles qu'une dermatite, un eczéma ou un rash peuvent survenir. Une sécheresse cutanée est fréquemment observée chez les patients sous SPRYCEL® et TASIGNA®. Il est donc recommandé de s'hydrater correctement la peau, de surveiller les lésions de grattage pour ne

pas qu'elles s'infectent, et si besoin d'administrer des corticoïdes ou anti-inflammatoires percutanés ou per os.

On note également l'apparition fréquente de sueurs nocturnes ou hyperhydrose.

13. Les affections buccales telles que les stomatites et la sécheresse doivent encourager le patient à avoir une bonne hygiène pour prévenir l'apparition de plaies ou de caries. Il est conseillé d'utiliser une brosse à dent douce et de rincer avec un bain de bouche antiseptique non-irritant (sans alcool) comme le PAROEX® par exemple. Des visites régulières chez le dentiste doivent être mises en place.
14. Les inhibiteurs de tyrosine sont photosensibilisants et il est préférable d'éviter l'exposition prolongée au soleil, de porter des vêtements protecteurs (ex : manches longues) ainsi qu'un écran solaire.

4.4. Grossesse et allaitement

En l'absence de données spécifiques, les inhibiteurs de tyrosine kinase ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue car il existe un risque potentiel pour le fœtus. Une contraception efficace doit être mise en place à l'initiation du traitement chez la femme en âge de procréer.

Les conséquences pour le nourrisson d'une exposition aux ITK pendant l'allaitement n'étant pas connues, il est fortement déconseillé d'allaiter.

De plus, la monographie du SPRYCEL® précise que les effets du dasatinib sur le sperme étant inconnus, les hommes en âge de procréer (ou leur partenaire) doivent également utiliser une contraception efficace.

5. Résultats et analyses du questionnaire

Afin d'appréhender le niveau de compétence des pharmaciens d'officine sur les trois inhibiteurs de tyrosine kinase prescrits dans le cadre de la LMC et leurs attentes vis-à-vis de ces médicaments, nous avons mis en place un questionnaire. Celui-ci a été rédigé et diffusé avec l'aide de Madame Durand, Présidente du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens de Lorraine (CROP), du Docteur Guerci-Bressler, Hématologue au Centre Hospitalier Universitaire de Nancy et de Monsieur Merlin, Professeur de biologie cellulaire oncologique à la faculté de pharmacie de Nancy.

Le questionnaire, avec les résultats ci-joint en annexe, a pour titre : « Les inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques (LMC) à l'officine : GLIVEC®, SPRYCEL®, TASIGNA®.». Il a été envoyé dans approximativement 300 pharmacies par l'intermédiaire d'un répartiteur pharmaceutique et par e-mails, grâce au Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens de Lorraine.

Généralités :

Le nombre des réponses s'élève à 63 questionnaires, soit environ 20% des pharmacies ciblées. Parmi celles-ci, la moitié se situe en zone rurale et un peu moins de 50% des officines ayant répondu sont à proximité d'un centre hospitalier. On dénombre en moyenne 6 personnes par équipe officinale.

De manière générale, 89% des pharmaciens déclarent avoir été sensibilisés à la prise en charge des patients cancéreux. Cela représente une part très satisfaisante des pharmaciens d'officine. Les effets indésirables des traitements et les conseils sont les notions les plus connues. Viennent ensuite les soins de support et la thérapeutique anticancéreuse. Aux vues des résultats, il serait intéressant de développer la formation sur les soins de support, où les pharmaciens peuvent jouer un rôle important.

Statistiques et délivrance :

Concernant les ITK, 46% des pharmaciens qui ont répondu, ont déjà délivré un de ces trois médicaments. Néanmoins le pourcentage paraît un peu élevé par rapport à la réalité. Il semble que beaucoup d'officinaux n'ayant jamais dispensé un ITK n'ont pas souhaité répondre au questionnaire.
La très grande majorité (97%) a délivré du GLIVEC®, ce qui s'explique par le fait que l'imatinib est l'ITK prescrit en première intention. C'est également le premier ITK à avoir obtenu l'AMM. Ces pourcentages seront probablement amenés à évoluer dans le sens d'une augmentation de prescription du SPRYCEL® ou TASIGNA®, du fait de l'apparition progressive de résistances au traitement par GLIVEC®.
Au cours de l'année 2009, 63% des officines n'ont pas honoré de prescription contenant du GLIVEC®, SPRYCEL® ou TASIGNA® et 37% en ont délivré.
On peut donc conclure que les ITK ont une place restreinte dans la dispensation, ce qui coïncide avec la faible incidence de la LMC.

Perception et connaissances :

27% seulement des pharmaciens d'officine estiment avoir été bien informés concernant les ITK lors de la sortie de la réserve hospitalière. Des précisions concernant les effets secondaires, les contre-indications, les interactions médicamenteuses et, dans une moindre mesure, les conditions de délivrance, pourraient être apportées.
Cependant, nous constatons que les laboratoires et les répartiteurs communiquent à propos des nouvelles sorties. Les données concernant ces nouveaux médicaments sont largement accessibles. Mais devant le nombre croissant de médicaments, il semble difficile de synthétiser les informations et d'avoir accès à tout moment à des données récemment mise à jour. Face à la rapide évolution des traitements, cette condition est nécessaire. Cela explique probablement le faible pourcentage des pharmaciens estimant avoir été bien informés concernant ces médicaments.

La réglementation en rapport avec les conditions de délivrance est mieux connue, probablement grâce à l'aide des logiciels informatiques de délivrance et à des sites internet de référence tel que MEDDISPAR (sur les médicaments à dispensation particulière). Cet outil a été crée par le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens et accessible depuis leur site.

Comme nous l'avons dit précédemment, les ITK ne sont que peu délivrés. Ainsi, le pharmacien peut se trouver un peu démuni face à une initiation de traitement alors qu'il n'a encore jamais dispensé ce médicament. Un outil informatique basé sur le même principe que MEDDISPAR, pourrait lui apporter un soutien non négligeable. En effet, le support informatique permet un accès rapide et présente surtout l'avantage de pouvoir contenir des données médicalement validées et récemment mises à jour. De plus, comme pour beaucoup de médicaments issus de la réserve hospitalière, la monographie est dense. Un résumé pratique des points importants pourrait aider le pharmacien à faire le tri des informations. Nous pouvons citer en exemple les effets secondaires. La liste de ceux-ci est souvent longue, d'où la nécessité de les hiérarchiser.

La création d'un tel site nécessiterait probablement l'aide des pharmaciens hospitaliers. Leurs connaissances moins théoriques de ces médicaments permettraient une synthèse plus concrète.

Un tel outil informatique pourrait être hébergé par différents sites, bien connus des officinaux, comme le site de l'Ordre des Pharmaciens par exemple.

Néanmoins, la principale difficulté réside dans le fait d'avoir une équipe formée, mettant à jour de manière pérenne les informations.

Les médicaments sortis de la réserve hospitalière illustrent une fois de plus la nécessité de la formation continue chez le pharmacien d'officine.

Les critères de prescription ne sont pas connus des trois quarts des pharmaciens, dont essentiellement ceux qui n'ont jamais délivré d'ITK. Il en est de même pour les autres indications de ces médicaments.

Le questionnaire a permis également de mettre en évidence que les critères de réponse hématologique, cytogénétique et moléculaire, utilisés par les prescripteurs

pour évaluer la réponse aux traitements, ne sont pas maîtrisés par les pharmaciens. Le sujet est très peu abordé au comptoir lors de la délivrance du médicament. Il serait pourtant intéressant pour le pharmacien d'appréhender ces données afin d'apporter de plus amples informations aux patients qui le souhaitent. Néanmoins, ces connaissances relèvent plus du domaine du prescripteur que du pharmacien.
Pour conclure, nous pouvons analyser les réponses de la question 11. La plupart des pharmaciens ne sont pas prévenus par le prescripteur de l'instauration du traitement chez un patient alors que beaucoup pensent que ce serait préférable. Le pharmacien pourrait alors anticiper la commande de l'ITK. En effet, leur coût élevé n'incite pas le pharmacien à l'avoir en stock. Beaucoup évoquent également le fait de pouvoir se renseigner ou approfondir leurs connaissances avant la venue du patient.

Contact avec le patient :

Plus de la moitié des officines disposent d'un espace de confidentialité dédié à la délivrance.
La question de l'observance conditionne la réussite du traitement. Elle apparaît comme une préoccupation essentielle pour la profession car elle est souvent mise en avant dans les réponses du questionnaire. En effet, grâce à de simples questions et à l'accès à l'historique des médicaments du patient, le pharmacien peut aisément vérifier la bonne compliance du malade.
De plus, la délivrance s'avère être un moment privilégié où le patient peut, s'il le souhaite (environ dans la moitié des cas d'après les réponses), poser des questions sur le médicament. En effet, comme nous l'avons déjà évoqué précédemment, le patient n'a pas forcément le temps d'assimiler toutes les informations concernant la thérapeutique, lors de l'annonce du diagnostic. Le pharmacien doit donc être capable d'apporter des réponses claires et précises aux patients demandeurs de renseignements. Selon le questionnaire, les sujets les plus fréquemment abordés sont : les effets secondaires, très redoutés, ainsi que les modalités de prise et les conséquences des oublis.

Conclusion, la place du pharmacien d'officine :

Selon le sondage, 44% des pharmaciens estiment que leur place au sein de la chaîne de soin dans la LMC est moyennement importante, 30% la trouve considérable et 22% minime.

De nombreuses explications ont été données et peuvent être résumées ainsi :

- MINIME : la tranche de pharmaciens estimant que son rôle est réduit, est la moins importante mais il ne faut pas la négliger. Les raisons sont moins détaillées que pour les deux autres items. Elles consistent essentiellement en un manque d'informations et de connaissances sur les médicaments. En effet cette pathologie est considérée comme étant complexe et peu connue. Ces pharmaciens déplorent également un manque de relation avec milieu le hospitalier. Ils ne se sentent pas à l'aise lors de la délivrance et comptent sur les informations données aux patients à l'hôpital.
- MOYENNEMENT IMPORTANTE : c'est la tranche qui regroupe le plus de pharmaciens. Beaucoup estiment que le terme « considérable » est un peu fort du fait de la place évidemment prépondérante du prescripteur et de la rareté des cas. Néanmoins, ces pharmaciens considèrent que leur place en relais du prescripteur est importante. Les arguments sont :

- l'accessibilité des officines, tant géographique qu'au niveau des horaires
- le conseil pharmaceutique
- le soutien psychologique du fait de l'ancienneté des relations patient-pharmacien par rapport au prescripteur et à la maladie
- le contrôle de l'observance

- CONSIDERABLE : 30% des pharmaciens définissent ainsi leur rôle dans le traitement de la LMC. Le pharmacien est le dernier interlocuteur. A ce titre, il a un rôle de suivi et de garde-fou :

- il évalue la gravité des effets secondaires et conseille le patient ou l'oriente vers une consultation médicale
- la gestion des interactions médicamenteuses peut être réalisée dans sa globalité, surtout si l'officine dispose du dossier pharmaceutique du patient

- il encadre l'automédication
- comme évoqué précédemment et du fait de son contact mensuel avec le patient, le pharmacien est attentif à l'observance et la prise en charge psychologique du patient. Il se doit d'être disponible.

En conclusion, la majorité des pharmaciens se sent impliquée dans la prise en charge du patient atteint de LMC. La diversité des tâches accomplies lors de la dispensation et sa place d'interlocuteur final en font un maillon essentiel de la chaîne de soins, sur lequel le prescripteur doit pouvoir compter.
Il découle de cette responsabilité un devoir de formation continu afin de répondre au mieux aux besoins du patient. C'est dans ce but et à la demande des pharmaciens ayant répondu au questionnaire que nous pourrons proposer un document récapitulatif des traitements de la LMC.

6. Conclusion

La leucémie myéloïde chronique est une maladie fatale en l'absence d'allogreffe de moelle osseuse, qui reste à ce jour le seul traitement curatif. Néanmoins, en raison d'un taux de mortalité élevé (20%) et de la difficulté de trouver un donneur cette option thérapeutique n'est plus proposée en première intention.

Dans les années 1970, la chimiothérapie a fait son apparition dans l'arsenal thérapeutique. Elle a été ensuite détrônée par l'interféron alpha, parfois associée à la cytarabine, à partir de 1980. Cette cytokine a permis d'obtenir de meilleures réponses hématologiques (50 à 80%), et des réponses cytogénétiques (20 à 40%), inexistantes sous chimiothérapie. La survie est aussi prolongée significativement (5 ans environ).

Dans les années 2000, l'arrivée sur le marché des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) : imatinib, nilotinib et dasatinib, a fondamentalement amélioré la prise en charge des patients. En effet, ils permettent de meilleures réponses hématologiques (plus de 90%), cytogénétiques (plus de 50%) et moléculaires (plus de 30%), comparativement aux médicaments précédemment utilisés. Nous ne disposons pas d'un recul suffisant, du fait de la commercialisation récente des ITK, pour affirmer l'augmentation de la survie par rapport aux autres médicaments. Ce traitement ambulatoire est généralement bien toléré. On note essentiellement des œdèmes, des crampes musculaires, une fragilité de la peau, des diarrhées et des nausées.

Toutefois, malgré ces résultats favorables, l'utilisation des ITK montre des limites. En effet, ils ne permettent pas l'éradication de la maladie et l'apparition de mutants résistants pousse les chercheurs sur de nouvelles pistes thérapeutiques comme le bosutinib ou INNO-406. On soulignera tout particulièrement la mutation T315I du gène BCR-ABL, induisant une résistance aux trois ITK présents sur le marché et à ces deux ITK en cours de développement. Les molécules à l'essai, actives sur les mutants résistants à l'imatinib dont T315I, sont par exemple des inhibiteurs de kinases Aurora, l'homoharringtonine ou des vaccins. Il y a actuellement de nombreuses

molécules en développement, probablement prometteuses et porteuses d'espoir pour les patients atteints de LMC.

Après l'obtention de l'AMM, les ITK sont rapidement sortis de la réserve hospitalière. Les pharmaciens d'officine sont donc impliqués dans leur délivrance. Une enquête a été réalisée en Lorraine auprès de ceux-ci, afin d'appréhender leur niveau de connaissance et leurs attentes face aux ITK. Cela a permis de mettre en exergue un niveau important de sensibilisation des pharmaciens d'officine à la prise en charge de patients cancéreux. On note également leur souhait de pouvoir disposer de connaissances et d'informations adaptées à cette situation dans le cas de traitements dispensés en officine de ville.

Par ailleurs, la faible incidence de la pathologie cancéreuse en général, et de la LMC plus particulièrement, rend difficile le maintien du niveau d'information sur ces pathologies et les actualités thérapeutiques. Les traitements de la LMC et plus généralement les nouveaux médicaments sortant de la réserve hospitalière, sont de plus en plus nombreux. Le questionnaire a ainsi révélé la nécessité de créer un support de données fiables et évolutif. Une base de données mises à jour constamment et contenant un résumé pratique de la monographie dense des ITK pourrait aider le pharmacien d'officine dans son analyse de l'ordonnance.

La formation continue est plus que jamais d'actualité face à cette maladie complexe et à sa thérapeutique en constante évolution. Le rôle du pharmacien d'officine consiste également en un soutien psychologique et il doit veiller à la bonne observance de la prescription. C'est en réunissant toutes ces conditions que celui-ci peut seconder efficacement le prescripteur et participer à la réussite du traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Alvarez R, Kantarjian H, Cortes J. The Biology of Chronic Myelogenous leukemia : Implications for Imatinib Therapy. Semin Hematol, 2007 ; 44 : 4-14.
2. Ameyar-Zazoua M, Harel-Bellan A. Rôle des inhibiteurs des histones désacétylases en thérapie antitumorale. Bull Cancer 2006 ; HS : 83-87.
3. Bardin C, Tafzi N, Declèves X, Huet E, Chast F. Pharmacocinétique des inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique. Rev Francoph Lab 2007 ; 395 : 31-35.
4. Bergerat JP, Dufour P, Oberling F. Onco-hématologie. Heures de France, Toiry 1996 ; 495 pages.
5. Bocchia M, Gentili S, Abruzzese E, Fanelli A, Iuliano F, Tabilio A. Effect of a p210 multipeptide vaccine associated with imatinib or interferon in patients with chronic myeloid leukaemia and persistent residual disease : a multicentre observational trial. Lancet 2005 ; 365 : 657-662.
6. Bories D, Devergie A, Grandembas-Pain M. Stratégies thérapeutiques et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. Hématologie 2003 ; 9 : 497-512.
7. Brandt L. Environmental factors and leukemia. Med Oncol Tumor Pharmacother 1985 ; 2 : 7-10.
8. Brummendorf TH, Cervantes F, Kim D. Bosutinib is safe and active in patients (pts) with chronic phase (CP) chronic myeloid leukaemia (CML) with résistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. J Clin Oncol. 2008 ; 26 : 372.
9. Capeau J, Tse C. Quantification des acides nucléiques par PCR quantitative en temps réel. Ann Biol Clin 2003 ; 61 : 279-293.
10. Cestac P, Doisneau-Sixou S, Favre G. Développement des inhibiteurs de farnésyl transférase comme agents anticancéreux. Ann Pharm Fr 2005 ; 63 : 76-84.
11. Chabannon C. Joyeux anniversaire, CD34 ! Med/Sci 2005 ; 21 : 5.
12. Chomel JC, Sore N, Mayeur-Roussel C. Les syndromes myélo-prolifératifs. Immuno-analyse et biologie spécialisée 2009 ; 24 : 69-85.
13. Copland M, Heaney N, Stewart K. Imatinib followed by reduced intensity stem cell transplantation and donor lymphocyte infusions is effective in chronic phase CML with less toxicity than standard allogenic transplantation. 47th annual meeting of American Society of Hematology. Blood 2005; 106 (Suppl 1) : 327.
14. Cortes J, O'Brien S, Giles F, Alvarez R, Talpaz M, Kantarjian H. Investigational strategies in chronic myelogenous leukemia. Hematol Oncol Clin N Am 2004 ; 18 : 619-639.
15. Deguchi Y, Kimura S, Ashihara E, Niwa T, Hodohara K, Fujiyama Y, et al. Comparaison of imatinib, dasatinib, nilotinib and INNO-406 in imatinib-resistant cell line. Leukemia Res 2008 ; 32 : 980-983.
16. Deininger MW, Bose S, Gora-Tybor J, Yar XH, Goldman JM, Melo JV, et al. Selective induction of leukemia associated fusion genes by high-dose ionizing radiation. Cancer Res 1998, 58 : 421-425.
17. Dutreix C, Peng B, Mehring G, Hayes M, Capdeville R, Pokorny R, et al. Pharmacokinetic interaction between ketoconazole and imatinib mesylate (Glivec) in healthy subjects. Cancer Chemother Pharmacol 2004 ; 54 : 290-294.

18. Espert L, Dusanter-fourt I, Chelbi-Alix M. Les régulations négatives de la voie JAK/STAT : implication dans la tumorigenèse. Bull Cancer 2005 ; 92 : 845-857.
19. Gaiger A, Henn T, Horth E. Increase of bcr-abl chimeric mRNA expression in tumor cells of patients with chronic myeloid leukemia precedes disease progression. Blood 1995 ; 86 : 2371-2378.
20. Gambacorti-Passerini C, Blummedorf T, Kantarjian H. Bosutinib (SKI-606) exhibits clinical activity in patients with Philadelphia chromosome positive CML or AML who failed imatinib. J Clin Oncol 2007 ; 25 : abstract 7006.
21. Gambacorti-Passerini C, Kantarjian HM, Baccarani M. Activity and tolerance of bosutinib in patients with AP and BP CLM and Ph+ ALL. J Clin Oncol. 2008 ; 26 : abstract 7049.
22. Garban F, Zelek L, Sotto JJ. G. Guide pratique des hémopathies malignes. MMI Editions-Masson, Paris 2001 ; 255 pages.
23. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia-advances in biology and new approaches to treatment. N Engl J Med 2003 ; 349 : 1451–1464.
24. Granel B, Decaux O. Suivi à long terme des leucémies myéloïdes chroniques traitées par imatinib. Littérature commentée. Rev Med Interne 2007 ; 28 : 796-800.
25. Guilhot F. Diagnostic et traitement des hémopathies malignes comportant un réarrangement bcr-abl. Hématologie 1995 ; 1 : 133-144.
26. Guilhot F, Chastang C, Michallet M, Guerci A, Harousseau JL, Maloisel F, et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French chronic myeloid leukemia study group. N Engl J Med 1997 ; 337 : 223-229.
27. Guilhot F, Roy L, Guilhot J, Millot F. Interferon therapy in chronic myelogenous leukemia. Hematol Oncol Clin N Am 2004 ; 18 : 584-603.
28. Hermine O. Hématologie. Rev Med Inteme 1999 ; 20 : 74-80.
29. Hitt E. Homoharringtonine effective in CML patients. Lancet Oncol 2002 ; 3 : 856.
30. Jabbour E, Cortes J, O'Brien S, Giles F, Kantarjian H. New targeted therapies for chronic myelogenous leukemia : opportunities to overcome imatinib resistance. Semin Hematol 2007 ; 44 : 25-31.
31. Junia V, Melo C, Chuah C. Novel agents in CML therapy : tyrosine kinase inhibitors and beyond. Hematology 2008 : 428-435.
32. Keller L, O'Angelo J. Thèse de doctorat. Approches synthétiques de l'homoharringtonine, Paris 11, 2001.
33. Labussière H, Hayette S, Tigaud I, Michallet M, Nicolini FE. Le traitement de la leucémie myéloïde chronique en 2007. Bull Cancer 2007 ; 94 : 863-869.
34. Lacotte-Thierry L, Guilhot F. Interféron et hématologie. Rev Med Interne 2002 ; 23 : 481-488.
35. Legros L, Pagès G. Effet anti-angiogénique de l'imatinib mesilate (Glivec®) dans les leucémies myéloïdes chroniques. Hématologie 2004 ; 10 : 464-467.
36. Leguay T, Mahon FX. Leucémie myéloïde chronique. Hématologie 2005 ; 13 : 187-205.
37. Leporrier M. Hématologie. Dion initiatives santé, Vélizy-Villacoublay 1999 ; 414 pages.
38. Mahon FX. Leucémie myéloïde chronique et inhibiteurs de tyrosine kinase. Rev Med Interne 2001 ; 22 : 894-899.

39. Matason MJ, Richie EK, Consedine N. Incidence rates of the major leukemia subtypes among US Hispanics, Blacks and non-Hispanic Whites. Leukemia lymphoma 2006 ; 47 : 2365-2370.
40. McGlave PB, De Fabritiis P, Deisseroth A, Goldman J, Barnett M, Reiffers J, et al. Autologous transplants for chronic myelogenous leukaemia : results from eight transplant groups. Lancet 1994 ; 343 : 1486-1488.
41. Merlin JL. Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie. La Lettre du pharmacologue 2008 ; 22 : 51-62.
42. Mozziconacci MJ. Actualités dans le suivi biologique de la leucémie myéloïde chronique traitée par imatinib mésylate. Biotribune 2008 ; 27 : 17-22.
43. Oda T, Heaney C, Hagopian JR, Okuda K, Griffin JD. Crkl is the major tyrosine-phosphorylated protein in neutrophils from patients with chronic myelogenous leukemia. J Biol Chem 1994 ; 269 : 22925–22928.
44. Paulas C, Hicheri Y, Debbache K. Place de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement des hémopathies malignes de l'adulte. Rev Francoph Lab 2007 ; 395 : 45-50.
45. Pendergast AM, Muller AJ, Havlik MH, Maru Y, Witte ON. BCR sequences essential for transformation by the BCR-ABL oncogene bind to the ABL SH2 regulatory domain in a nonphosphotyrosine-dependent manner. Cell 1991 ; 66 : 161-171.
46. Peng B, Hayes M, Resta D, Racine-Poon A, Drucker BJ, Talpaz M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 935-942.
47. Pignon JM. Translocation bcr-abl : méthodes diagnostiques et intérêt clinique. Ann Biol Clin 1998 ; 56 : 57-63.
48. Pinel S, Barbault-Foucher S, Lott-Desroches MC, Astier A. Les inhibiteurs des kinases Aurora. Ann Pharm Fr 2009 ; 67 : 69-77.
49. Rousselot P. Compte rendu du congrès de l'European School of Hematology sur la leucémie myéloïde chronique. Hématol 2003 ; 9 : 513-515.
50. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1999 ; 340 : 1330-1340.
51. Sebahoun G. Hématologie clinique et biologique. Arnette groupe liaisons SA, Rueil-Malmaison 2005 ; 578 pages.
52. Spears AS. Clinical manifestations of chronic granulocytic leukemia. Semin Oncol 1995 ; 22 : 380-395.
53. Tanaka R, Kimura S. Abl tyrosine kinase inhibitors for overrinding Bcr-Abl/T315I : from the second to third generation. Expert Rev Anticancer Ther 2008 ; 8 : 1387-1398.
54. Tchirkov A, Goumy C, Bonnet-Dupeyron MN, Travade P, Jaffray JY, Vago P, et al. Leucémie myéloïde chronique : maladie résiduelle au cours du traitement par l'imatinib. Morphologie 2004 ; 88 : 106-107.
55. Treuil P. La leucémie myéloïde chronique et son traitement par l'imatinib. Act Pharm 2008 ; 474 : 25-30.
56. Tulliez M. Traitement de la leucémie myéloïde chronique en 2007. Rev Francoph Lab 2007 ; 395 : 25-29.
57. Turhan A. Leucémie myéloïde chronique : actualités biologiques et thérapeutiques. Bull Cancer 2005 ; 92 : 75-82.

58. Verloes A, Cavé H. La voie de signalisation de RAS et ses syndrômes. Arch péd 2007 ; 14 : 586-589.
59. Volpe G, Panuzzo C, Ulisciani S, Cilloni D. Imatinib resistance in CML. Cancer Letters 2009 ; 274 : 1-9.
60. Willems E, Baron G, Vanstraelen P, Frère P, Fillet G, Beguin Y. Immunothérapie du cancer par minigreffe de cellules souches hématopoïétiques. Rev Med Suisse 2005 ; 30.

Cours et recommandations :

61. Chouaib N, Coutaud B, Gibon J, Janvore J. Principes généraux de signalisation cellulaire et voies affectée pas bcr-abl. Transduction Education-Active Learning Projects-Gleevec Project. Université Bordeaux-1, Mai 2006.
62. Cours sur les syndromes myéloprolifératifs de l'université de Rennes 1 en novembre 2006.
63. Cours de l'université de Reims, Champagne-Ardenne : juin 2008. Delmer A. Syndromes myéloprolifératifs chroniques : actualités.
64. Guilhot F. Diagnostic and Pre-treatment Work-up. Recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemianet.
65. Licari L, Nemer L. Substances chimiques dangeureuses : les principaux risques pour les enfants. Aide-mémoire EURO/02/04 (OMS Europe).

Brochures d'information :

Actualités pharmaceutiques :

66. Buxeraud J, Skrzypek A. Sprycel® - dasatinib. Act pharm 2008 ; 471.
67. Buxeraud J. Tasigna® - nilotinib. Act pharm 2009 ; 44.
68. Faure S. Un nouvel inhibiteur de tyrosine kinase. Act pharm 2008 ; 473.
69. Gerbouin O, Grellet J. Innovations thérapeutiques 2007-2008 (hors ATU).
70. Innovations thérapeutiques hors ATU. Dossier dispensation. Act pharm hospitalières 2007 ; 12.

Brochure du laboratoire :

71. NOVARTIS oncologie. Guide d'instauration et de suivi du traitement par TASIGNA® (guide d'information médecins/pharmaciens). Avril 2008.

VIDAL :

72. GLIVEC®, version du 28 avril 2008.
73. SPRYCEL®, version du 16 juillet 2009.
74. TASIGNA®, version du 15 mai 2008.

Sites internet consultés :

75. http://www.cmlsociety.org. Consulté le 02/06/09.
76. http://www.cmlsource.ca. Consulté le 30/11/2009.
77. http://www.cmlsource.ca/hht.php?lang=2. Consulté le 29/09/09.
78. http://www.cmlsource.ca/nilotinib_cml.php?lang=2. Consulté le 24/11/2009.
79. http://www.cmlsource.ca/rapid.php?lang=2. Consulté le 24/11/2009.
80. http://www.fnclcc.fr, FNCLCC (Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer). Consulté le 02/06/09.
81. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_400933/myleran-2-mg-comprime-pellicule-1-flacon-en-verre-brun-de-25-comprimes-code-cip-369-231-7, Avis de la commission de transparence de l' HAS. Rapport du 15 mars 2006 sur le busulfan. Consulté le 16/09/09.
82. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601863/myleran-sortie-de-la-reserve-hospitaliere-decret-2004, Sortie de la réserve hospitalière-2004. Myléran®. Consulté le 16/09/09.
83. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032443.pdf, Avis de la commission de transparence de L'HAS. Rapport du 1er février 2006 sur l'hydroxyurée. Consulté le 17/09/09.
84. http://www.invs.dev.optimedia.fr. Consulté le 02/06/09.
85. http://www.ladocumentationfrancaise.fr. Consulté le 04/06/09.
86. http://www.leucemie-espoir.org. Consulté le 12/06/09.
87. http://www.med.univ-angers.fr. Consulté le 14/06/09.
88. http://www.thériaque.org. Consulté le 17/09/09.
89. http://www.thériaque.org. Consulté le 22/09/09.

ANNEXES

Résultats du questionnaire

- ITK : inhibiteur de tyrosine kinase
- SO : sans opinion

Les valeurs entre parenthèses correspondent aux réponses enregistrées, suivi de leur pourcentage. Lorsqu'il y a deux pourcentages séparés par une barre (/), la première valeur correspond au pourcentage sur l'ensemble des 63 réponses et la deuxième, au pourcentage sur le sous-ensemble.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques (LMC) à l'officine : GLIVEC®, SPRYCEL®, TASIGNA®

1. Pharmacie : rurale (32) **51%** de ville (31) **49%**

A proximité d'un centre hospitalier ? OUI (29) **46%** NON (34) **54%**

Nombre de personnes composant l'équipe : 6,06 personnes

Nom de la pharmacie (facultatif) :

2. Estimez-vous avoir été bien informé(e) concernant ces médicaments lors de la sortie de la réserve hospitalière ?

OUI (17) **27%**
NON (43) **68%**
SO (3) **5%**

Si non, sur quels points auriez-vous aimé avoir plus de détails ?

(32) Conditions de délivrance
(40) Effets secondaires
(37) Contre-indications
(38) Interactions médicamenteuses
Autre (réponses libres): Dosage et posologie
Mécanisme d'action
Conseils associés
Modalités de prise
Indications

3. Avez-vous déjà délivré un inhibiteur de tyrosine kinase ?

OUI (29) **46%**
NON (34) **54%**

Si oui, le ou lesquels ?

GLIVEC® (28) **44%/97%**
SPRYCEL® (2) **3%/10%**
TASIGNA® (1) **2%/3%**

4. Connaissez-vous les différents critères de prescription de ces trois médicaments dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique?

OUI (14) **22%**
NON (48) **76%** dont (15) **24%/31%** ayant déjà délivré un ITK et (33) **52%/69%** n'ayant jamais délivré d'ITK
SO : (1) **2%**

5. Connaissez-vous d'autres indications que la leucémie myéloïde chronique pour ces trois produits ?

OUI (12) **19%**
NON (48) **76%** dont (29) **46%/60%** ayant déjà délivré un ITK et (19) **30%/40%** n'ayant jamais délivré d'ITK
SO : (3) **5%**

Lesquels ? GIST (tumeur stromale gastro-intestinale): 9, Autres leucémies (LAL comprises) : 5 (dont 2 LAL seulement), leucémie à hyperéosinophiles : 2

6. Au cours de l'année 2009, à combien de patients avez-vous délivré l'un de ces médicaments dans le cadre d'une leucémie myéloïde chronique?

Aucun (40) **63%**
1 à 5 patient (23) **37%**
5 et plus (0)

7. Disposez-vous d'un espace de confidentialité pour leur délivrance ?

OUI (36) **57%**
NON (27) **43%**

8. Avez-vous déjà eu l'occasion d'expliciter ou de compléter l'information des patients sur les critères de réponse hématologique, cytogénétique et/ou moléculaire ?

OUI (5) **8%**
NON (58) **92%**

9. Estimez-vous disposer vous-même d'un niveau d'information suffisant pour répondre à ces patients ?

OUI (6) **10%**
NON (54) **86%**
SO (3) **4%**

10. Abordez-vous régulièrement les règles d'observance avec les patients : « Prenez-vous régulièrement le médicament ? Vous arrive-t-il de l'oublier? » ?

OUI (48) **76%**
NON (11) **17%**
SO (4) **7%**

Les patients sont-ils demandeurs de conseils et/ou d'information à ce sujet ?

OUI (32) **51%**
NON (25) **40%**
SO (6) **9%**

Si oui, lesquels ?

Effets secondaires	(11) **18%/35%**
Moment de la prise	(11) **17%/34%**
Conséquences des oublis	(4) **6%/13%**
Interactions médicamenteuses	(2) **3%/6%**
Aliments à éviter	(2) **3%/6%**
Modalités de prise	(2) **3%/6%**
Efficacité du médicament et lecture d'analyse biologique	(1) **2%/3%**
Expliquer le mode d'action du médicament	(1) **2%/3%**
Contre-indications	(1) **2%/3%**.

11. Etes-vous prévenu(e) par le prescripteur de l'instauration du traitement ?

OUI (0)
NON (54) **86%**
SO (9) **14%**

Si ce n'est pas le cas, pensez-vous que ce serait préférable ?

OUI (43) **68%**
NON (11) **17%**
SO (9) **15%**

12. De manière générale, êtes-vous sensibilisé(e) à la prise en charge des patients cancéreux ?

OUI (56) **89%**
NON (7) **11%**

Si oui, à quels niveaux ?

Chimiothérapie et médicaments anticancéreux	(34) **54%/60%**
Effets indésirables des traitements et conseils	(45 **71%/80%**
Soins de support	(34) **54%/60%**

13. Souhaiteriez-vous avoir à disposition un document récapitulatif de ces traitements ?

OUI (62) **98%**
NON (0) **0%**
SO (1) **2%**

Si c'est le cas, sous quelle forme ?

Par l'intermédiaire d'internet	(16) **25%/26%**
Un document papier	(36) **57%/58%**
Les deux	(10) **16%/16%**

14. Selon vous, la place du pharmacien d'officine dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique est :

Minime	(14) **22%**
Moyennement importante	(28) **44%**
Considérable	(19) **30%**
SO	(2) **4%**

Pour quelles raisons?

Attention ! Cette monographie, actualisée, reflète l'information que vous venez de lire dans les Actualités VIDAL du 26 avril 2008.
Elle sera intégrée dans la banque médicaments VIDAL lors de la prochaine mise à jour.

*GLIVEC®
imatinib

Formes et présentations | Composition | Indications | Posologie et mode d'administration | Contre-indications | Mises en garde et précautions d'emploi | Interactions | Grossesse et allaitement | Conduite et utilisation de machines | Effets indésirables | Surdosage | Pharmacodynamie | Pharmacocinétique | Sécurité préclinique | Conditions de conservation | Prescription/délivrance/prise en charge

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 100 mg (rond ; portant l'inscription "NVR" sur une face et "SA" sur l'autre face avec barrette de rupture ; jaune très foncé à brun orangé) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé pelliculé à 400 mg (ovaloïde, biconvexe, à bords biseautés ; portant l'inscription "NVR" gravée sur une face et "SI" sur l'autre ; jaune très foncé à brun orangé) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Imatinib (DCI) mésilate exprimé en imatinib	100 mg
ou	400 mg

Excipients (communs) : *Noyau :* cellulose microcristalline, crospovidone, hypromellose, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage :* oxyde de fer rouge (E 172), oxyde de fer jaune (E 172), macrogol, talc, hypromellose.

DC INDICATIONS

Glivec est indiqué dans le traitement :

- Des patients adultes et enfants atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie (BCR-ABL) positive (Ph+) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention.
- Des patients adultes et enfants atteints de LMC Ph+ en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique.
- Des patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie.
- Des patients adultes atteints de LAL Ph+ réfractaire ou en rechute en monothérapie.
- Des patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor).
- Des patients adultes atteints d'un syndrome hypéréosinophilique (SHE) à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles (LCE) associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFRalpha.

L'effet de Glivec sur l'issue d'une greffe de moelle osseuse n'a pas été évalué.
Glivec est également indiqué dans le traitement :

- Des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST - gastro-intestinal stromal tumours) malignes Kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques.
- Des patients adultes atteints de dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résécable et patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical.

Chez l'adulte et les patients pédiatriques, l'efficacité de Glivec est basée sur les taux de réponses hématologiques et cytogénétiques globales et la survie sans progression dans la LMC, sur les taux de réponses hématologique et cytogénique des LAL Ph+, des SMD/SMP, sur les taux de réponses hématologiques des SHE/LCE et sur les taux de réponses objectives des patients adultes dans les GIST et les DFSP. L'expérience avec Glivec chez les patients atteints de SMD/SMP associés à des réarrangements du gène du PDGFR est très limitée (cf Pharmacodynamie). A l'exception de la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, il n'existe pas d'étude clinique contrôlée démontrant un bénéfice clinique ou une prolongation de la durée de vie pour ces maladies.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré par un médecin ayant l'expérience du traitement des hémopathies malignes ou des sarcomes.
Pour les doses autres que 400 mg et 800 mg, 1 comprimé sécable à 100 mg est disponible et pour les doses de 400 mg et plus, 1 comprimé à 400 mg (non sécable) est disponible (voir les recommandations de doses ci-dessous).
La dose prescrite doit être administrée par voie orale avec un grand verre d'eau, au cours d'un repas pour réduire le risque d'irritations gastro-intestinales. Les doses de 400 mg ou 600 mg devront être administrées en 1 prise par jour, tandis que la dose journalière de 800 mg devra être répartie en 2 prises de 400 mg par jour, matin et soir.
Pour les patients incapables d'avaler les comprimés pelliculés, il est possible de disperser ces comprimés dans un verre d'eau minérale ou de jus de pomme. Le nombre de comprimés requis devra être placé dans un volume de boisson approprié (approximativement 50 ml pour un comprimé à 100 mg et 200 ml pour un comprimé à 400 mg) et être remué avec une cuillère. La suspension devra être administrée immédiatement après désagrégation complète du (des) comprimé(s).
Posologie dans la LMC chez l'adulte :

- • Patients en phase chronique de LMC : la posologie recommandée est de 400 mg/j. La phase chronique est définie par l'ensemble des critères suivants : blastes < 15 % dans le sang et la moelle osseuse, basophiles dans le sang < 20 %, plaquettes > 100 × 10^9/l.
  Coût du traitement journalier : 83,96 euro(s) (1 cp à 400 mg).

- • Patients en phase accélérée : la posologie recommandée est de 600 mg/j. La phase accélérée est définie par la présence d'un des critères suivants : blastes >= 15 % mais < 30 % dans le sang ou la moelle osseuse, blastes plus promyélocytes >= 30 % dans le sang ou la moelle osseuse (à condition que blastes < 30 %), basophiles dans le sang >= 20 %, plaquettes < 100 × 10^9/l indépendamment du traitement.
  Coût du traitement journalier : 126,36 euro(s) (1 cp à 400 mg + 2 cp à 100 mg).

- • Patients en crise blastique : la posologie recommandée est de 600 mg/j. La crise blastique est définie par la présence de blastes >= 30 % dans le sang ou la moelle osseuse ou un envahissement extramédullaire autre qu'une hépatosplénomégalie.
  Coût du traitement journalier : 126,36 euro(s) (1 cp à 400 mg + 2 cp à 100 mg).

Durée du traitement : dans les études cliniques, le traitement est poursuivi jusqu'à progression de la maladie. L'effet de l'arrêt du traitement après l'obtention d'une réponse cytogénétique complète n'a pas été étudié.
En l'absence d'effets indésirables sévères et de neutropénie ou de thrombopénie sévères non imputables à la leucémie, une augmentation de la dose peut être envisagée :

- • de 400 mg à 600 mg, ou 800 mg chez les patients en phase chronique ;
  Coût du traitement journalier : 83,96 à 126,36 euro(s) ou 167,91 euro(s) (1 cp à 400 mg à 1 cp à 400 mg + 2 cp à 100 mg ou 2 cp à 400 mg) ;

- • ou de 600 mg à un maximum de 800 mg (en 2 prises de 400 mg par jour) chez les patients en phase accélérée ou en crise blastique ;
  Coût du traitement journalier : 126,36 à 167,91 euro(s) (1 cp à 400 mg + 2 cp à 100 mg à 2 cp à 400 mg) ;

dans les circonstances suivantes : évolution de la maladie (à tout moment), absence de réponse hématologique satisfaisante après un minimum de 3 mois de traitement, absence de réponse cytogénétique après 12 mois de traitement, ou perte de la réponse hématologique et/ou cytogénétique obtenue auparavant. Les patients devront être surveillés étroitement après augmentation de la dose, étant donné la possibilité d'une incidence accrue des effets indésirables à plus fortes doses.
Posologie dans la LMC chez l'enfant :
Chez l'enfant, la posologie devra être établie en fonction de la surface corporelle (mg/m^2). La dose journalière recommandée chez l'enfant est de 340 mg/m^2 dans la LMC en phase chronique et dans la LMC en phase avancée (ne doit pas dépasser une dose totale de 800 mg). Le traitement peut être administré en une prise quotidienne ou bien être divisé en deux prises (une le matin et une le soir). Ces recommandations posologiques reposent actuellement sur un faible nombre d'enfants (cf. Pharmacodynamie et Pharmacocinétique). On ne dispose d'aucune donnée chez l'enfant de moins de 2 ans.
L'augmentation de doses de 340 mg/m^2 jusqu'à 570 mg/m^2 par jour (sans dépasser la dose totale de 800 mg) peut être envisagée chez l'enfant en l'absence d'effets indésirables graves et de neutropénie ou thrombopénie sévères non liées à la leucémie dans les circonstances suivantes : progression de la maladie (à n'importe quel moment) ; absence de réponse hématologique satisfaisante après au moins 3 mois de traitement ; absence de réponse cytogénétique après 12 mois de traitement ; ou perte d'une réponse hématologique et/ou cytogénétique antérieure. Les patients devront être surveillés attentivement au cours des escalades de doses compte tenu du risque accru d'effets indésirables à des doses plus élevées.
Posologie dans les LAL Ph+ :
La posologie recommandée de Glivec est de 600 mg/jour chez les patients atteints de LAL Ph+. Le traitement devrait être supervisé par des hématologues experts dans la prise en charge de cette maladie pour toutes les phases de traitement.
Coût du traitement journalier : 126,36 euro(s) (1 cp à 400 mg + 2 cp à 100 mg).

Schéma thérapeutique : sur la base des données existantes, Glivec s'est montré efficace et sûr lorsqu'il est administré à 600 mg/j en association à une chimiothérapie d'induction, de consolidation et d'entretien utilisée des LAL Ph+ nouvellement diagnostiquées de l'adulte (cf Pharmacodynamie). La durée de traitement par Glivec peut varier en fonction du traitement appliqué, mais généralement les traitements prolongés de Glivec ont fourni de meilleurs résultats.
Chez les patients adultes atteints de LAL Ph+ en rechute ou réfractaire, une monothérapie par Glivec à la dose de 600 mg/j est sûre, efficace et peut être poursuivie jusqu'à la progression de la maladie.
Posologie dans les SMD/SMP :
La posologie recommandée de Glivec est de 400 mg/jour chez les patients atteints de SMD/SMP.
Coût du traitement journalier : 83,96 euro(s) (1 cp à 400 mg).

La durée de traitement : dans l'unique étude clinique menée à ce jour, le traitement par Glivec a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie (cf Pharmacodynamie). A la date de l'analyse, la durée médiane de traitement était de 47 mois (24 jours à 60 mois).
Posologie dans les SHE/LCE :
La dose recommandée de Glivec est de 100 mg/jour chez les patients atteints de SHE/LCE.
Coût du traitement journalier : 21,20 euro(s) (1 cp à 100 mg).

Une augmentation de dose de 100 mg à 400 mg chez ces patients peut être envisagée si la réponse au traitement est insuffisante et en l'absence d'effets indésirables.
Posologie dans les GIST :

- • Patients atteints de GIST malignes non résécables et/ou métastatiques : la posologie recommandée est de 400 mg/j.
  Coût du traitement journalier : 83,96 euro(s) (1 cp à 400 mg).

- • Les données concernant l'effet de l'augmentation des doses de 400 mg à 600 mg, ou 800 mg chez des patients en progression lorsqu'ils sont traités à la plus faible dose sont limitées (cf Pharmacodynamie).

Coût du traitement journalier : 83,96 à 126,36 euro(s) ou 167,91 euro(s) (1 cp à 400 mg à 1 cp à 400 mg + 2 cp à 100 mg ou 2 cp à 400 mg).

- Il n'y a pas actuellement de données disponibles permettant de recommander une dose spécifique en fonction de la résection gastro-intestinale antérieure chez des patients atteints de GIST. La majorité des patients (98 %) inclus dans l'étude clinique avaient eu une resection auparavant (cf Pharmacocinétique). Pour tous les patients de l'étude, la première administration de Glivec a eu lieu au moins 2 semaines après la resection ; toutefois, on ne peut pas faire d'autre recommandation supplementaire sur la base de cette étude.

Durée du traitement : dans les études cliniques menées chez des patients atteints de GIST, le traitement par Glivec a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie. A la date de l'analyse, la durée médiane de traitement était de 7 mois (7 jours à 13 mois). L'effet de l'arrêt du traitement après l'obtention d'une réponse n'a pas été étudié.

Posologie dans le DFSP :

La posologie recommandée de Glivec est de 800 mg/jour chez les patients atteints de DFSP.
Coût du traitement journalier : 167,91 euro(s) (2 cp à 400 mg).

Ajustement de la posologie en cas d'effets indésirables :

- Effets indésirables extra-hématologiques :
En cas de survenue d'un effet indésirable extra-hématologique sévère, le traitement par Glivec doit être interrompu jusqu'à résolution de l'événement. Le traitement peut ensuite être repris de manière appropriée en fonction de la sévérité initiale de l'événement.
En cas d'élévation de la bilirubine > 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) fournie par le laboratoire d'analyses ou des transaminases > 5 fois la LSN, Glivec doit être interrompu jusqu'à un retour de la bilirubine à un taux < 1,5 fois la LSN et des transaminases à un taux < 2,5 fois la LSN. Le traitement peut alors être repris à dose réduite chez l'adulte, la dose sera diminuée de 400 à 300 mg ou de 600 à 400 mg, ou de 800 à 600 mg, et chez l'enfant la dose sera diminuée de 340 à 260 mg/m²/jour.
- Effets indésirables hématologiques :
En cas de neutropénie ou thrombopénie sévères, il est recommandé de diminuer la dose ou d'interrompre le traitement conformement au tableau ci-dessous :

Ajustements de posologie en cas de neutropénie et de thrombocytopénie

SHE/LCE (dose initiale de 100 mg)	PN < 1 × 10⁹/l et/ou plaquettes < 50 × 10⁹/l	1. Arrêter Glivec jusqu'à ce que PN >= 1,5 × 10⁹/l et plaquettes >= 75 × 10⁹/l. 2. Reprendre le traitement par Glivec à la dose antérieure (c'est-à-dire avant l'effet indésirable sévère).
LMC en phase chronique SMD/SMP et GIST (dose initiale 400 mg) SHE/LCE (à la dose de 400 mg)	PN < 1 × 10⁹/l et/ou plaquettes < 50 × 10⁹/l	3. Arrêter Glivec jusqu'à ce que PN >= 1,5 × 10⁹/l et plaquettes >= 75 × 10⁹/l. 4. Reprendre le traitement par Glivec à la dose antérieure (c'est-à-dire avant l'effet indésirable sévère). 5. En cas de récidive de PN < 1 × 10⁹/l et/ou plaquettes < 50 × 10⁹/l, répéter l'étape 1 puis reprendre Glivec à la dose de 300 mg.
LMC en phase chronique en pédiatrie (à la dose de 340 mg/m²)	PN < 1 × 10⁹/l et/ou plaquettes < 50 × 10⁹/l	6. Arrêter Glivec jusqu'à ce que PN >= 1,5 × 10⁹/l et plaquettes >= 75 × 10⁹/l. 7. Reprendre le traitement par Glivec à la dose antérieure (c'est-à-dire avant l'effet indésirable sévère). 8. En cas de récidive de PN < 1 × 10⁹/l et/ou plaquettes < 50 × 10⁹/l, répéter l'étape 1 puis reprendre Glivec à la dose de 260 mg/m².
LMC en phase accelérée ou crise blastique et LAL Ph+ (dose initiale 600 mg)	PN < 0,5 × 10⁹/l* et/ou plaquettes < 10 × 10⁹/l*	9. Vérifier si la cytopénie est imputable à la leucémie (ponction ou biopsie médullaire). 10. Si la cytopénie n'est pas imputable à la leucémie, diminuer la dose de Glivec à 400 mg. 11. Si la cytopénie persiste pendant 2 semaines, diminuer encore la dose à 300 mg. 12. Si la cytopénie persiste pendant 4 semaines et n'est toujours pas imputable à la leucémie, arrêter Glivec jusqu'à ce que PN >= 1 × 10⁹/l et plaquettes >= 20 × 10⁹/l, puis reprendre le traitement à 300 mg.
LMC en phase accelérée ou crise blastique en pédiatrie (à la dose de 340 mg/m²)	PN < 0,5 × 10⁹/l* et/ou plaquettes < 10 × 10⁹/l*	13. Vérifier si la cytopénie est imputable à la leucémie (ponction ou biopsie médullaire). 14. Si la cytopénie n'est pas imputable à la leucémie, diminuer la dose de Glivec à 260 mg/m². 15. Si la cytopénie persiste pendant 2 semaines, diminuer encore la dose à 200 mg/m². 16. Si la cytopénie persiste pendant 4 semaines et n'est toujours pas imputable à la leucémie, arrêter Glivec jusqu'à ce que PN >= 1 × 10⁹/l et plaquettes >= 20 × 10⁹/l, puis reprendre le traitement à 200 mg/m².
DFSP (à la dose de 800 mg)	PN < 1,0 × 10⁹/l et/ou plaquettes < 50 × 10⁹/l	17. Arrêter Glivec jusqu'à ce que PN >= 1,5 × 10⁹/l et plaquettes >= 75 × 10⁹/l. 18. Reprendre le traitement par Glivec à la dose de 600 mg. 19. En cas de récidive de PN < 1 × 10⁹/l et/ou plaquettes < 50 × 10⁹/l, répéter l'étape 1 puis reprendre Glivec à la dose réduite de 400 mg.

PN : polynucléaires neutrophiles.
* survenant après au moins 1 mois de traitement

Enfant :

Il n'y a pas d'experience chez l'enfant de moins de 2 ans (cf Pharmacodynamie). L'utilisation chez l'enfant atteint de LAL Ph+ est limitée et l'utilisation chez l'enfant atteint de SMD/SMP et de DFSP est très limitée. Il n'y a pas d'expérience chez l'enfant et l'adolescent atteints de GIST et de SHE/LCE.

Insuffisance hépatique :

L'imatinib est principalement métabolisé par le foie. Les patients présentant une altération de la fonction hépatique, légère, modérée ou importante devraient être traités à la dose minimale recommandée de 400 mg. La dose peut être réduite si elle est mal tolérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables, Pharmacocinétique).

Classification des altérations hépatiques :

Altération de la fonction hépatique	Tests de la fonction hépatique
Légère	Augmentation de la bilirubine totale de 1,5 fois la LSN ASAT : > LSN (peut être normale ou < LSN si la bilirubine totale est > LSN)
Modérée	Augmentation de la bilirubine totale > 1,5 fois la LSN et < 3 fois la LSN ASAT, quelle que soit la valeur
Importante	Augmentation de la bilirubine totale > 3 fois la LSN et < 10 fois la LSN ASAT, quelle que soit la valeur

LSN : limite supérieure de la normale du laboratoire.
ASAT : aspartate aminotransférase.

Insuffisance rénale :

L'imatinib n'etant pas excreté par le rein de façon significative, une diminution de la clairance de l'imatinib libre n'est pas attendue chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients presentant une altération de la fonction rénale légère à modérée (clairance de la créatinine = 20-59 ml/min), la dose initiale de traitement de 400 mg par jour est recommandée. Bien que l'information disponible soit très limitée chez les patients présentant une altération de la fonction rénale sévère (clairance de la créatinine <= 20 ml/min) et chez les patients dialysés, le traitement pourra aussi être initié à la même dose de 400 mg. Toutefois, la prudence est recommandée chez ces patients. La dose peut être réduite si elle est mal tolérée ou augmentée en l'absence d'efficacité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacocinétique).

Patient âgé :

La pharmacocinetique de l'imatinib n'a pas été spécifiquement étudiée chez le sujet âgé. Aucune différence significative de pharmacocinétique n'a été observée en fonction de l'âge chez les patients adultes inclus dans les études cliniques dont plus de 20 % étaient âgés de 65 ans et plus. Par conséquent, aucune recommandation particulière sur la posologie n'est requise pour ces patients.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Lorsque Glivec est coadministré avec d'autres médicaments, des interactions médicamenteuses sont possibles (cf Interactions).
- L'utilisation concomitante d'imatinib et de médicaments inducteurs du CYP3A4 (par exemple : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, ou Hypericum perforatum [millepertuis]), peut réduire significativement l'exposition systémique à Glivec et augmenter potentiellement le risque d'échec thérapeutique. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'imatinib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 devra être évitée (cf Interactions).
- Des cas cliniques d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des patients traités par Glivec, ayant subi une thyroïdectomie et recevant un traitement par levothyroxine (cf Interactions). Les taux de TSH devront être étroitement surveillés chez ces patients.
- Le métabolisme de Glivec est principalement hépatique, et seulement 13 % de l'excrétion est rénale. Chez les patients presentant une altération de la fonction hépatique (légère, modérée ou importante), la numération formule sanguine et les enzymes hépatiques devront être étroitement surveillées (cf Posologie/Mode

d'administration, Effets indésirables, Pharmacocinétique). Il est à noter que les patients atteints de GIST peuvent présenter des métastases hépatiques qui pourraient entraîner une insuffisance hépatique.

- Des cas d'altérations de la fonction hépatique, y compris des cas d'insuffisance hépatique et de nécrose hépatique, ont été observés avec l'imatinib. Lorsque l'imatinib est associé à des chimiothérapies à fortes doses, une augmentation des réactions hépatiques graves a été mise en évidence. Une surveillance étroite de la fonction hépatique est recommandée lorsque l'imatinib est associé à une chimiothérapie connue comme pouvant être associée à une altération de la fonction hépatique (cf Interactions et Effets indésirables).
- Des cas de rétention hydrique sévère (épanchement pleural, oedème, oedème pulmonaire, ascite, oedème superficiel) ont été décrits chez environ 2,5 % des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiqués traités par Glivec. Il est donc fortement recommandé de peser régulièrement les patients. Une prise de poids rapide et inattendue devra faire l'objet d'un examen plus approfondi et, si nécessaire, l'instauration d'un traitement symptomatique et des mesures thérapeutiques devront être entreprises. Dans les études cliniques, l'incidence de ces effets indésirables était augmentée chez les patients âgés ainsi que chez ceux ayant des antécédents cardiaques. La prudence est donc recommandée chez des patients présentant un dysfonctionnement cardiaque.
- Les patients présentant des pathologies cardiaques ou des facteurs de risque de survenue d'insuffisance cardiaque devront être étroitement surveillés, et tout patient présentant des signes ou des symptômes évocateurs d'une insuffisance cardiaque doit faire l'objet d'une évaluation et être traité.
- Chez des patients présentant un syndrome hypéréosinophilique (HES) associé à une atteinte cardiaque, des cas isolés de choc cardiogénique et d'altération de la fonction ventriculaire gauche ont été rapportés lors de l'instauration d'un traitement par Glivec. Cette situation s'est montrée réversible après l'administration d'une corticothérapie systémique, des mesures d'assistance circulatoire et l'interruption temporaire de l'imatinib. Comme des effets indésirables cardiaques ont été observés peu fréquemment avec l'imatinib, une évaluation du rapport bénéfices/risques du traitement par l'imatinib devra être envisagé chez les patients atteints de SHE/LCE avant l'instauration du traitement. Les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs associés à des réarrangements du gène du récepteur PDGFR pourront être associés à des taux élevés d'éosinophiles. La prise en charge par un cardiologue, la réalisation d'un échocardiogramme et le dosage sérique de la troponine devront donc être envisagés chez les patients atteints de SHE/LCE et chez les patients atteints de SMD/SMP associés à des taux élevés d'éosinophiles, avant l'administration de l'imatinib. Si l'un des ces examens est anormal, le suivi par un cardiologue et l'administration prophylactique d'une corticothérapie systémique (1-2 mg/kg) pendant une à deux semaines en association avec l'imatinib devront être envisagés lors de l'instauration du traitement.
- Dans l'étude clinique menée dans les GIST, des hémorragies gastro-intestinales et intratumorales ont été rapportées (cf Effets indésirables). Sur la base des données disponibles, aucun facteur (exemples : taille de la tumeur, localisation de la tumeur, troubles de la coagulation) n'a été identifié, prédisposant les patients atteints de GIST à un risque plus élevé de développer l'un ou l'autre des deux types d'hémorragies. Puisqu'une augmentation de la vascularisation et une propension aux saignements font partie de la nature et l'évolution clinique de la maladie, des modalités standardisées de suivi et de prise en charge des hémorragies devront être adoptées pour tous les patients.

Analyses biologiques :

Des numérations formules sanguines doivent être effectuées régulièrement : le traitement par Glivec de patients atteints de LMC a été associé à une neutropénie ou une thrombopénie. Cependant, la survenue de ces cytopénies est vraisemblablement liée au stade de la maladie traitée : elles ont été plus fréquemment retrouvées chez les patients en phase accélérée ou en crise blastique que chez ceux en phase chronique de la LMC. Le traitement peut alors être interrompu ou la dose réduite (cf Posologie/Mode d'administration).

La fonction hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines) doit faire l'objet d'une surveillance régulière.

Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, l'exposition plasmatique à l'imatinib semble être supérieure à celle des patients présentant une fonction rénale normale, probablement en raison d'un taux plasmatique élevé de l'alphaglycoprotéine acide, une protéine plasmatique liée à l'imatinib, chez ces patients. Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale légère à modérée, la dose initiale de traitement de 400 mg par jour est recommandée. Les patients présentant une altération sévère de la fonction rénale devront être traités avec attention. La dose peut être réduite si elle est mal tolérée (cf Posologie/Mode d'administration et Pharmacocinétique).

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Substances actives pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'imatinib :

Les substances inhibant l'activité de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (par exemple : kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine) pourraient diminuer le métabolisme d'imatinib et donc augmenter les concentrations plasmatiques de l'imatinib. Une augmentation significative de l'exposition systémique à l'imatinib (la valeur moyenne de la Cmax et de l'ASC [aire sous la courbe] a respectivement été augmentée de 26 % et 40 %) a été observée chez des volontaires sains lors de l'administration d'une dose unique de kétoconazole (un inhibiteur du CYP3A4). La prudence est requise lorsque Glivec est administré avec des inhibiteurs du CYP3A4.

Substances actives pouvant diminuer les concentrations plasmatiques d'imatinib :

Les substances agissant comme inducteurs de l'activité du CYP3A4 pourraient augmenter le métabolisme de l'imatinib et diminuer ses concentrations plasmatiques. Les traitements concomitants induisant le CYP3A4 (par exemple : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, fosphénytoïne, primidone, Hypericum perforatum [millepertuis]) pourraient donc réduire significativement l'exposition systémique à Glivec, et potentiellement augmenter le risque d'échec thérapeutique. Un traitement préalable par 600 mg de rifampicine à doses multiples suivies d'une dose unique de 400 mg de Glivec, a entraîné une diminution de Cmax et de l'ASC(0-24) d'au moins 54 % et 74 %, par rapport à leurs valeurs respectives sans traitement par rifampicine. Des résultats similaires ont été observés chez des patients atteints de gliomes malins traités par Glivec et avec des antiépileptiques inducteurs enzymatiques tels que la carbamazépine, l'oxcarbamazépine et la phénytoïne. L'ASC plasmatique de l'imatinib a diminué de 73 % par rapport à celle des patients non traités par antiépileptiques inducteurs enzymatiques. L'utilisation concomitante d'imatinib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 devra être évitée.

Substances actives dont la concentration plasmatique peut être modifiée par Glivec :

L'imatinib augmente la valeur moyenne de la Cmax et l'ASC de la simvastatine (substrat du CYP3A4), respectivement 2 fois et 3,5 fois, indiquant ainsi une inhibition du CYP3A4 par l'imatinib. Glivec doit donc être associé avec prudence à des substrats du CYP3A4 dont l'index thérapeutique est étroit (par exemple : ciclosporine ou pimozide). Par ailleurs, Glivec peut augmenter la concentration plasmatique d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4 (par exemple : triazolo-benzodiazépines, inhibiteurs calciques de type dihydropyridine, certains inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, c'est-a-dire les statines, etc.).

La warfarine étant métabolisée par le CYP2C9, les patients nécessitant un traitement anticoagulant devront recevoir de l'héparine standard ou de bas poids moléculaire.

In vitro, Glivec inhibe l'activité de l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450 à des concentrations similaires à celles affectant l'activité du CYP3A4. L'imatinib à 400 mg deux fois par jour avait un effet inhibiteur sur le métabolisme de métoprolol via le CYP2D6, avec une augmentation approximativement de 23 % du Cmax et de l'ASC du métoprolol (IC 90 % [1,16-1,30)]. Il ne semble pas nécessaire d'adapter les doses lorsque l'imatinib est administré avec des substrats du CYP2D6, toutefois la prudence est recommandée avec les substrats du CYP2D6 présentant une fenêtre thérapeutique étroite telle que le métoprolol. Chez les patients traités par métoprolol, la surveillance clinique devra être envisagée.

In vitro, Glivec inhibe l'O-glycuroconjugaison du paracétamol (Ki = 58,5 µmol/l aux doses thérapeutiques).

La prudence est donc requise lors de l'utilisation concomitante de Glivec et de paracétamol, en particulier avec de fortes doses de paracétamol.

Des cas cliniques d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des patients traités par Glivec, ayant subi une thyroïdectomie et recevant un traitement par lévothyroxine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Toutefois, le mécanisme de cette interaction observée est à ce jour inconnu. La prudence est donc recommandée. Les taux de TSH devront être étroitement surveillés chez ces patients.

Chez les patients atteints de LAL Ph+, on dispose d'une expérience clinique de l'administration concomitante de Glivec avec une chimiothérapie (cf Pharmacodynamie) ; cependant, les interactions médicamenteuses entre l'imatinib et les schémas thérapeutiques de chimiothérapie n'ont pas été clairement identifiées. Les effets indésirables de l'imatinib, tels qu'une hépatotoxicité, une myélosuppression ou d'autres effets, peuvent augmenter et il a été rapporté qu'une utilisation concomitante de la L-asparaginase pourrait être associée à une hépatotoxicité augmentée (cf Effets indésirables). Ainsi, l'administration de Glivec en association nécessite des précautions particulières.

DC GROSSESSE et ALLAITEMENT

Grossesse :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'imatinib chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont toutefois mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique) et le risque potentiel sur le foetus en clinique n'est pas connu. Glivec ne doit pas être utilisé à moins d'une nécessité absolue. S'il est utilisé au cours de la grossesse, la patiente doit être prévenue du risque potentiel pour le foetus. Chez les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être conseillée pendant le traitement.

Allaitement :

Chez l'animal, l'imatinib et/ou ses métabolites sont largement excrétés dans le lait. Par précaution, en l'absence de données cliniques, les femmes traitées par Glivec ne devraient pas allaiter.

DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, les patients devront être informés qu'ils peuvent voir survenir des effets indésirables tels que sensations vertigineuses, troubles visuels au cours du traitement par l'imatinib. La prudence est donc recommandée pour les utilisateurs de véhicules ou de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les patients atteints de pathologies malignes à un stade avancé peuvent présenter des affections intercurrentes. Ces affections peuvent rendre difficile l'évaluation du lien entre l'administration de Glivec et la survenue d'événements indésirables en raison de la variété des symptômes liés à la maladie sous-jacente, à sa progression ou à la coadministration de nombreux médicaments.

Au cours des études cliniques menées dans la LMC, un arrêt du traitement motivé par des effets indésirables imputables au médicament a été observé chez 2,4 % des patients nouvellement diagnostiqués, 4 % des patients en phase chronique tardive après échec du traitement par l'interféron, 4 % des patients en phase accélérée après échec du traitement par l'interféron et 5 % des patients en crise blastique après échec du traitement par l'interféron. Dans les GIST, le produit étudié a été arrêté en raison d'effets indésirables imputables au médicament chez 4 % des patients.

Les effets indésirables ont été comparables dans toutes les indications, à deux exceptions près. Il y a eu plus de myélosuppressions observées chez les patients atteints de LMC que chez ceux atteints de GIST, ce qui est probablement dû à la maladie sous-jacente. Dans l'étude clinique GIST, 7 patients (5 %) ont présenté des saignements de grade 3/4 selon la classification CTC (Common Toxicity Criteria) : saignements gastro-intestinaux (3 patients), saignements intratumoraux (3 patients), les deux types (1 patient). La localisation de la tumeur gastro-intestinale peut avoir été à l'origine des saignements gastro-intestinaux (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Les saignements gastro-intestinaux et intratumoraux peuvent être sérieux et, dans certains cas, fatals. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés (>= 10 %) pouvant être imputables au traitement par Glivec dans les deux indications ont été des nausées modérées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, fatigue, myalgies, crampes musculaires et rash. Des oedèmes superficiels ont été très fréquemment observés dans toutes les études cliniques et décrits principalement comme des oedèmes périorbitaires ou des membres inférieurs. Toutefois, ces oedèmes ont été rarement sévères et ont pu être contrôlés par des diurétiques, d'autres mesures symptomatiques ou en réduisant la dose de Glivec.

Lorsque l'imatinib était associé à des doses élevées de chimiothérapie chez des patients atteints de LAL Ph+, une toxicité hépatique transitoire se traduisant par une élévation des transaminases et une hyperbilirubinémie a été observée.

Divers effets indésirables tels qu'épanchement pleural, ascite, oedème pulmonaire, prise de poids rapide avec ou sans oedème superficiel ont été décrits dans le cadre de rétention hydrique. Ces effets peuvent habituellement être contrôlés par l'interruption temporaire de Glivec et par l'utilisation de diurétiques et d'autres traitements symptomatiques appropriés.

Cependant, certains de ces effets peuvent être graves, voire mettre en jeu le pronostic vital : plusieurs patients en crise blastique sont decedés avec un tableau clinique complexe associant un epanchement pleural, une insuffisance cardiaque congestive et une insuffisance rénale. Les etudes cliniques menées chez l'enfant n'ont pas revélé de données de tolérance particulière à cette population.

Effets indésirables :

Les effets indésirables, en dehors des cas isolés, sont repris ci-dessous : ils sont classés par organe et par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, <= 1/10), peu fréquent (> 1/1000, <= 1/100), rare (<= 1/1000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre de fréquence, le plus fréquent en premier.

Les effets indésirables et leurs fréquences présentés dans la liste ci-dessous sont issus des principales études d'enregistrement.

Effets indésirables survenus lors des études cliniques :

Investigation :

- • Très fréquent : prise de poids.
- • Fréquent : perte de poids.
- • Peu fréquent : augmentation de la créatininémie, augmentation de la créatine phosphokinase, augmentation de la lacticodeshydrogénase, augmentation des phosphatases alcalines.
- • Rare : augmentation de l'amylasémie.

Affections cardiaques :

- • Peu fréquent : palpitations, tachycardie, insuffisance cardiaque congestive[1], oedème pulmonaire.
- • Rare : arythmie, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, angine de poitrine, épanchement péricardique.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- • Très fréquent : neutropénie, thrombopénie, anémie.
- • Fréquent : pancytopénie,neutropénie fébrile.
- • Peu fréquent : thrombocythémie, lymphopénie, aplasie médullaire, éosinophilie, lymphadénopathie.
- • Rare : anémie hémolytique.

Affections du système nerveux :

- • Très fréquent : céphalées[2].
- • Fréquent : sensations vertigineuses, paresthésies, troubles du goût, hypoesthésie.
- • Peu fréquent : migraine, somnolence, syncope, neuropathie périphérique, troubles de la mémoire, sciatique, syndrome des jambes sans repos, tremblement, hémorragie cérébrale.
- • Rare : hypertension intracrânienne, convulsions, névrite optique.

Affections oculaires :

- • Fréquent : oedème des paupières, sécrétions lacrymales augmentées, hémorragie conjonctivale, conjonctivite, yeux secs, vision trouble.
- • Peu fréquent : irritation oculaire, douleur oculaire, oedème orbitaire, hémorragie sclérale, hémorragie rétinienne, blépharite, oedème maculaire.
- • Rare : cataracte, glaucome, oedème papillaire.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

- • Peu fréquent : vertiges, acouphènes, perte auditive.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- • Fréquent : dyspnée, épistaxis, toux.
- • Peu fréquent : épanchement pleural[3], douleur pharyngolaryngée, pharyngite.
- • Rare : douleur pleurale, fibrose pulmonaire, hypertension pulmonaire, hémorragie pulmonaire.

Affections gastro-intestinales :

- • Très fréquent : nausées, diarrhée, vomissements, dyspepsies, douleur abdominale[4].
- • Fréquent : flatulences, ballonnements, reflux gastro-oesophagien, constipation, sécheresse de la bouche, gastrite.
- • Peu fréquent : stomatite, mucite, hémorragie gastro-intestinale[5], éructation, méléna, oesophagite, ascite, ulcère gastrique, hématémèse, chéilite, dysphagie, pancréatite.
- • Rare : colite, iléus, affection abdominale inflammatoire.

Affections du rein et des voies urinaires :

- • Peu fréquent : douleur rénale, hématurie, insuffisance rénale aiguë, pollakiurie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- • Très fréquent : oedème périorbitaire, dermatite/eczéma/rash.
- • Fréquent : prurit, oedème de la face, peau sèche, érythème, alopécie, sueurs nocturnes, réaction de photosensibilité.
- • Peu fréquent : rash pustuleux, contusion, hypersudation, urticaire, ecchymose, tendance augmentée aux ecchymoses, hypotrichose, hypopigmentation cutanée, dermatite exfoliative, ongles cassants, folliculite, pétéchies, psoriasis, purpura, hyperpigmentation cutanée, éruption bulleuse.
- • Rare : dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet), décoloration des ongles, oedème de Quincke, rash vésiculaire, érythème polymorphe, vascularite leucocytoclasique, syndrome de Stevens-Johnson.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- • Très fréquent : crampes et spasmes musculaires, douleurs musculosquelettiques incluant les myalgies, arthralgies, douleurs osseuses[6].
- • Fréquent : gonflement des articulations.
- • Peu fréquent : raideur articulaire et musculaire.
- • Rare : faiblesse musculaire, arthrite.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- • Fréquent : anorexie.
- • Peu fréquent : hypokaliémie, augmentation de l'appétit, hypophosphatémie, diminution de l'appétit, déshydratation, goutte, hyperuricémie, hypercalcémie, hyperglycémie, hyponatrémie.
- • Rare : hyperkaliémie, hypomagnésémie.

Infections et infestations :

- • Peu fréquent : zona, herpès simplex, inflammation nasopharyngée, pneumonie[7], sinusite, cellulites, infection des voies respiratoires hautes, influenza, infection des voies urinaires, gastroentérite, septicémie.
- • Rare : infection fongique.

Affections vasculaires[8] :

- • Fréquent : bouffées vasomotrices, hémorragie.
- • Peu fréquent : hypertension, hématome, extrémités froides, hypotension, syndrome de Raynaud.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- • Très fréquent : rétention hydrique et oedème, fatigue.
- • Fréquent : faiblesse, pyrexie, anasarque, frissons, rigidité.
- • Peu fréquent : douleur thoracique, malaise.

Affections hépatobiliaires :

- • Fréquent : élévation des enzymes hépatiques.
- • Peu fréquent : hyperbilirubinémie, hépatite, ictère.
- • Rare : insuffisance hépatique[9], nécrose hépatique.

Affections des organes de reproduction et du sein :

- • Peu fréquent : gynécomastie, dysfonctionnement érectile, ménorragie, menstruation irrégulière, troubles sexuels, douleur des mamelons, gonflement des seins, oedème du scrotum.

Affections psychiatriques :

- • Fréquent : insomnie.
- • Peu fréquent : dépression, diminution de libido, anxiété.
- • Rare : confusion.

[1] Sur une base patient-année, les effets cardiaques incluant l'insuffisance cardiaque congestive ont été plus fréquemment observés chez les patients ayant une LMC en transformation que chez ceux ayant une LMC en phase chronique.

[2] Les céphalées ont été le plus fréquemment observées chez les patients atteints de GIST.

[3] L'épanchement pleural a été rapporté plus fréquemment chez les patients atteints de GIST et les patients ayant une LMC en transformation (LMC en phase accélérée et LMC en crise blastique) que chez les patients en phase chronique.

[4] Les douleurs abdominales ont été le plus fréquemment observées chez les patients atteints de GIST.

[5] Les hémorragies gastro-intestinales ont été le plus fréquemment observées chez les patients atteints de GIST.

[6] Les douleurs musculosquelettiques et les effets reliés à ces douleurs ont été plus fréquemment observés chez les patients atteints de LMC que chez les patients atteints de GIST.

[7] La pneumonie a été le plus fréquemment observée chez les patients atteints de LMC en transformation et les patients atteints de GIST.

[8] Les bouffées vasomotrices ont été le plus fréquemment observées chez les patients atteints de GIST et les saignements (hématomes et hémorragies) ont été le plus fréquemment observés chez les patients atteints de GIST et les patients atteints de LMC en transformation (LMC en phase accélérée et LMC en crise blastique).

[9] Des cas mortels d'insuffisance hépatique et de nécrose hépatique ont été rapportés.

Les types de réactions suivantes ont principalement été observées au cours de la commercialisation de Glivec. Cela comprend les rapports spontanés de cas individuels ainsi que les effets indésirables graves des études cliniques en cours, des programmes d'accès élargi et des études de pharmacologie clinique et des études exploratoires menées dans le cadre d'indications thérapeutiques non enregistrées. Comme ces effets sont issus d'une population dont la taille n'est pas déterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir la relation de causalité avec l'exposition à l'imatinib.

Effets indésirables des rapports établis après commercialisation :

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (comprenant kystes et polypes) :

- • Indéterminée : hémorragie tumorale, nécrose tumorale.

Affections du système immunitaire :

- • Indéterminée : choc anaphylactique.

Affections cardiaques :

- • Indéterminée : péricardite, tamponnade.

Affections du système nerveux :

- • Indéterminée : oedème cérébral.

Affections oculaires :

- • Indéterminée : hémorragie du corps vitré.

Affections respiratoires, thoraciques, et médiastinales :

- • Indéterminée : insuffisance respiratoire aiguë*, maladie pulmonaire interstitielle.

Affections gastro-intestinales :

- • Indéterminée : ileus/obstruction intestinale, perforation gastro-intestinale, diverticulite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- • Indéterminée : kératose lichénoïde, lichen plan, nécrolyse épidermique toxique.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- • Indéterminée : nécrose avasculaire/nécrose de la hanche.

Affections vasculaires :

- • Indéterminée : thrombose/embolie

* des cas mortels ont été rapportés chez des patients à un stade avancé de la maladie, présentant des infections sévères, des neutropénies sévères avec d'autres troubles cliniques concomitants sévères.

Anomalies biologiques :

Paramètres hématologiques :

Dans les LMC, des cytopénies, en particulier des neutropénies et des thrombopénies, ont été régulièrement rapportées dans toutes les études cliniques avec une fréquence plus élevée aux fortes doses >= 750 mg (étude de phase I). Cependant, la survenue des cytopénies dépendait aussi nettement du stade de la maladie : la fréquence des neutropénies et des thrombopénies de grade 3 ou 4 (PN < 1 × 10^9/l ; taux de plaquettes < 50 × 10^9/l) étant 4 à 6 fois plus élevée dans les LMC en crise blastique ou en phase accélérée (respectivement 59-64 % pour les neutropenies et 44-63 % pour les thrombopénies) que dans les LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquées (16,7 % de neutropénie et 8,9 % de thrombopénie). Dans les LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, les neutropénies et les thrombopénies de grade 4 (PN < 0,5 × 10^9/l ; plaquettes < 10 × 10^9/l) ont été observées chez 3,6 % et < 1 % des patients, respectivement. La durée médiane des épisodes de neutropénie est habituellement de l'ordre de 2 à 3 semaines, et de 3 à 4 semaines pour les épisodes de thrombopénie. Ces événements peuvent être habituellement contrôlés soit par une réduction de la dose soit par une interruption du traitement par Glivec, mais peuvent, dans de rares cas, conduire à une interruption définitive du traitement. En pédiatrie, chez les enfants atteints de LMC, les toxicités le plus fréquemment observées étaient des cytopénies de grade 3 ou 4 incluant des neutropénies, des thrombocytopénies et des anémies. Elles survinennent principalement dans les premiers mois de traitement. Chez les patients atteints de GIST, une anémie de grade 3 ou 4 a été rapportée respectivement chez 5,4 % et 0,7 % des patients. Ces cas d'anémies pouvaient être liés à un saignement gastro-intestinal ou intratumoral, au moins chez certains de ces patients. Des neutropénies de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez respectivement 7,5 % et 2,7 % des patients et une thrombopénie de grade 3 chez 0,7 % des patients. Aucun patient n'a développé de thrombopénie de grade 4. Des diminutions du nombre de leucocytes et de neutrophiles ont principalement été observées au cours des six premières semaines du traitement, les valeurs demeurant relativement stables par la suite.

Paramètres biochimiques :

Des augmentations importantes des transaminases (< 5 %) ou de la bilirubine (< 1 %) ont été observées chez des patients atteints de LMC et ont été habituellement contrôlées par une réduction de la dose ou une interruption du traitement (la durée médiane de ces épisodes était d'environ une semaine). Le traitement a été interrompu définitivement en raison d'anomalies biologiques hépatiques chez moins de 1 % des patients atteints de LMC. Chez les patients atteints de GIST (étude B2222), on a observé 6,8 % d'augmentation de grade 3 à 4 des ALAT (alanine aminotransférase) et 4,8 % d'augmentation de grade 3 à 4 des ASAT (aspartate aminotransferase). L'augmentation de la bilirubine était inférieure à 3 %.
Il y a eu des cas d'hépatite cytolytique et cholestatique et de défaillance hépatique. Dans certains cas l'issue fut fatale, notamment pour un patient sous dose élevée de paracetamol.

DC SURDOSAGE

L'expérience de l'utilisation de doses supérieures à 800 mg est limitée. Des cas isolés de surdosage avec Glivec ont été rapportés.
Un patient en crise blastique myéloïde ayant pris, par inadvertance, Glivec à la dose de 1200 mg pendant 6 jours a présenté une élévation de la créatininémie de grade 1, une ascite, une élévation des transaminases hépatiques de grade 2 et une élévation de la bilirubine de grade 3. Le traitement a été interrompu temporairement et toutes les anomalies se sont normalisées en 1 semaine. Le traitement a pu être repris à la dose de 400 mg sans recidive des problèmes. Un autre patient a développé des crampes musculaires sévères après avoir pris Glivec à la dose de 1600 mg par jour pendant 6 jours. A la suite de l'interruption du traitement, une résolution complète des crampes musculaires a été obtenue et le traitement a pu être repris.
En cas de surdosage, le patient devra être placé sous surveillance et recevoir un traitement symptomatique approprié.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur de protéine-tyrosine kinase (code ATC : L01XE01).
L'imatinib est un inhibiteur de protéine tyrosine kinase qui inhibe puissamment la tyrosine kinase BCR-ABL au niveau cellulaire in vitro et in vivo. Le produit inhibe sélectivement la prolifération et induit une apoptose dans les lignées cellulaires BCR-ABL positives ainsi que dans les cellules leucémiques fraîches provenant de patients atteints de LMC ou de leucémie aigue lymphoblastique (LAL) chromosome Philadelphie positive.
In vivo, le produit présente une activité antitumorale lorsqu'il est administré en monothérapie chez l'animal porteur de cellules tumorales BCR-ABL positives.
L'imatinib est également un inhibiteur des tyrosine kinases du récepteur du PDGF (platelet-derived growth factor), PDGF-R et du SCF (stem cell factor) c-Kit et il inhibe les processus cellulaires médiés par le PDGF et le SCF. In vitro, l'imatinib inhibe la prolifération et induit une apoptose des cellules de tumeur stromale gastro-intestinale (GIST), qui expriment une mutation activatrice du kit. L'activation constitutive du récepteur du PDGF ou des tyrosine kinases Abl, resultant de la fusion à différentes protéines partenaires ou de la production constitutive de PDGF, sont impliquées dans la pathogenèse des SMD/SMP, des SHE/LCE et du DFSP. L'imatinib inhibe la signalisation et la prolifération des cellules sensibles à l'activite déréglée des kinases Abl ou PDGFR.

Études cliniques dans la leucémie myéloïde chronique :

L'efficacité de Glivec est basée sur les taux de réponses cytogénétiques et hématologiques globales et la survie sans progression. A l'exception de la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquee, il n'existe pas actuellement d'étude contrôlée démontrant un bénéfice clinique tel qu'une amélioration des symptômes liés à la maladie ou une prolongation de la durée de vie.
Trois grandes études ouvertes internationales de phase II, non contrôlées, ont été menées chez des patients atteints de LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase avancée, crise blastique ou phase accelérée, ainsi que chez des patients atteints d'autres leucémies Ph+ ou de LMC en phase chronique en échec d'un traitement antérieur par interféron alpha (IFN). Une vaste étude randomisée ouverte, multicentrique, internationale de phase III a été menée chez des patients présentant une LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée. De plus, des enfants ont été traités dans deux études de phase I et une étude de phase II.
Dans toutes les études cliniques, 38 à 40 % des patients avaient >= 60 ans et 10 à 12 % des patients avaient >= 70 ans.

Phase chronique nouvellement diagnostiquée :

Cette étude de phase III, chez des patients adultes, a compare l'administration de Glivec en monothérapie à une association d'interferon alpha (IFN) et de cytarabine (Ara-C). Les patients présentant une absence de réponse (absence de réponse hématologique complete [RHC] à 6 mois, augmentation des leucocytes, absence de réponse cytogenétique majeure [RCyM] à 24 mois), une perte de la réponse (perte de la RHC ou de la RCyM) ou une intolérance sévère au traitement ont été autorisés à permuter dans l'autre groupe de traitement. Dans le groupe recevant Glivec, les patients ont été traites par 400 mg/jour. Dans le groupe recevant IFN, les patients ont reçu une dose cible d'IFN de 5 MUI/m^2/jour par voie sous-cutanée, en association à une dose sous-cutanée d'Ara-C de 20 mg/m^2/jour pendant 10 jours/mois.
Au total, 1106 patients ont été randomisés, soit 553 patients par groupe de traitement. Les caractéristiques initiales étaient bien équilibrées dans les deux groupes de traitement. L'âge médian était de 51 ans (extrêmes : 18-70 ans) dont 21,9 % des patients âgés de 60 ans ou plus. Les groupes étaient composés de 59 % d'hommes et 41 % de femmes, de 89,9 % de Blancs et 4,7 % de Noirs. Cinq ans après l'inclusion du dernier patient, la durée médiane de traitement en première ligne était respectivement de 60 mois et de 8 mois dans les bras traités par Glivec et par l'IFN. La durée médiane de traitement en seconde ligne par Glivec était de 45 mois. Au total, chez les patients recevant Glivec en première ligne, la dose moyenne quotidienne dispensée était de 389 mg ± 71. Dans cette étude, le parametre d'evaluation principal de l'efficacité est la survie sans progression de la maladie. La progression était definie par l'un des événements suivants : évolution vers une phase accelérée ou une crise blastique, decès, perte de la RHC ou de la RCyM, ou, chez les patients n'obtenant pas une RHC, augmentation des leucocytes malgré une prise en charge therapeutique adaptée. La réponse cytogénétique majeure, la réponse hématologique, la réponse moleculaire (évaluation de la maladie résiduelle), le delai avant apparition d'une phase accelérée ou d'une crise blastique et la survie sont les principaux criteres d'évaluation secondaires. Le tableau 1 présente les données relatives aux types de réponses.

Tableau 1 : Réponses observées dans l'étude portant sur les LMC de diagnostic récent (données à 60 mois) :

Meilleurs taux de réponse	Glivec n = 553	IFN + Ara-C n = 553
Réponse hématologique		
Taux de RHC n (%)	534 (96,6 %)*	313 (56,6 %)*
[95 % IC]	94,7-97,9 %	52,4-60,8 %
Réponse cytogénétique		
Reponse majeure n (%)	490 (88,6 %)*	129 (23,3 %)*
[95 % IC]	85,7-91,1 %	19,9-27,1 %
RCy complète n (%)	454 (82,1 %)*	64 (11,6 %)*
RCy partielle n (%)	36 (6,5 %)	65 (11,8 %)
Réponse moléculaire		
Réponse majeure à 12 mois (%)	40 %*	2 %*
Reponse majeure à 24 mois (%)	54 %	NA**

* p < 0,001, Fischer's exact test.
** données insuffisantes, prélèvements disponibles chez 2 patients seulement.

- • Critères de réponse hématologique (toutes les réponses devaient être confirmées après >= 4 semaines) : leucocytes < 10 × 10^9/l, plaquettes < 450 × 10^9/l, myélocytes + métamyélocytes < 5 % dans le sang, aucun blaste ni promyélocyte dans le sang, basophiles < 20 %, aucun envahissement extramédullaire.
- • Critères de réponse cytogénétique : complète (0 % de métaphases Ph+), partielle (1-35 %), mineure (36-65 %) ou minime (66-95 %). Une réponse majeure (0-35 %) associe les réponses complètes ou partielles.
- • Critères de réponse moléculaire majeure : dans le sang périphérique, réduction d'au moins 3 log du taux de transcrits BCR-ABL (mesuré par un test de RT-PCR quantitatif en temps réel) par rapport à une valeur de base standardisée.

Les taux de réponse hématologique complete, de réponse cytogénétique majeure et de réponse cytogenetique complete au traitement en première ligne ont été estimés selon la méthode de Kaplan-Meier, avec laquelle les non-réponses sont censurées à la date du dernier examen. En utilisant cette approche, les taux estimés de réponse cumulée au traitement par Glivec en première ligne se sont améliorés de 12 mois à 60 mois respectivement comme suit : RHC de 96,4 % à 98,4 % et RCyC de 69,5 % à 86,7 %.
Dans les 5 ans de suivi, 86 (15,6 %) progressions ont été observées dans le bras traité par Glivec : 35 (6,3 %) étaient des progressions vers une phase accelérée ou une crise blastique, 28 (5,1 %) étaient une perte de la réponse cytogénétique majeure, 14 (2,5 %) étaient une perte de la réponse hématologique complete ou une augmentation du taux de leucocytes et 9 (1,6 %) étaient des décès non liés à la LMC. Par opposition, dans le bras traité par l'IFN + Ara-C 155 (28 %) événements ont été observés dont 128 sont apparus au cours du traitement en première ligne par IFN + Ara-C.
Le taux estimé de patients sans progression vers une phase accelérée ou une crise blastique à 60 mois est significativement plus élevé dans le bras avec Glivec par rapport au bras IFN (92,9 % versus 86,2 %, p < 0,001). Le taux annuel de progression vers une phase accelérée ou une crise blastique a diminué avec la durée de traitement, il était de moins de 1 % par an dans la quatrième et la cinquième année de traitement.
Le taux estimé de survie sans progression à 60 mois était de 83,2 % avec Glivec, contre 64,1 % dans le groupe témoin (p < 0,001). Les taux annuels de progression, quel que soit le type de progression, par année de traitement par Glivec ont aussi diminué avec le temps.

Il y a eu au total 57 (10,3 %) et 73 (13,2 %) décès rapportés respectivement dans les groupes Glivec et IFN + Ara-C. A 60 mois, le taux de survie globale estime est de 89,4 % (86, 92) et 85,6 % (82, 89) dans les groupes randomisés traités par Glivec ou IFN + Ara-C (p = 0,049, test log rank). Ce critère « délai jusqu'à l'événement » est fortement influencé par le taux élevé de cross-over du bras IFN + Ara-C vers le bras Glivec. L'effet du traitement par Glivec sur la survie des LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquées a fait l'objet d'une évaluation supplémentaire avec une analyse rétrospective des données de Glivec rapportées ci-dessus avec celles issues d'une autre étude de phase III étudiant IFN + Ara-C (n = 325) selon un schéma thérapeutique identique. Dans cette analyse rétrospective, la supériorité de Glivec par rapport à l'IFN + Ara-C sur la survie globale a été démontrée (p < 0,001) ; à l'issue des 42 mois de suivi, 47 (8,5 %) patients traités par Glivec et 63 (19,4 %) patients traités par l'IFN + Ara-C sont décédés.

Le degré de réponse cytogénétique et de réponse moléculaire a montré un effet net sur le devenir à long terme des patients traités par Glivec. Alors que 97 % (93 %) des patients présentant une RCy complète (RCy partielle) à 12 mois n'avaient pas progressé vers une phase accélérée/crise blastique, uniquement 81 % de patients ne présentant pas de RCy majeure à 12 mois n'ont pas progressé vers le stade avancé de la LMC à 60 mois (p < 0,001 globale, p = 0,20 entre RCy complète et RCy partielle). Chez les patients présentant une RCy complète et une réduction d'au moins 3 log du taux de transcrits BCR-ABL à 12 mois, la probabilité de maintenir l'absence de progression vers la phase accélérée/crise blastique était de 100 % à 60 mois. Des résultats similaires ont été mis en évidence avec une analyse landmark à 18 mois.

Dans cette étude, des augmentations de dose de 400 mg à 600 mg par jour, puis de 600 mg à 800 mg par jour ont été autorisées. Après 42 mois de suivi, une perte confirmée (dans les 4 semaines) de la réponse cytogénétique a été observée chez 11 patients. Parmi ces 11 patients, 4 patients ont eu une augmentation de dose jusqu'à 800 mg par jour et 2 d'entre eux ont obtenu de nouveau une réponse cytogénétique (1 partielle et 1 complète, cette dernière associée à une réponse moléculaire), tandis que parmi les 7 patients qui n'ont pas eu d'augmentation de doses, un seul patient a présenté de nouveau une réponse cytogénétique complète. Le pourcentage de certains effets indésirables observés était plus élevé chez les 40 patients dont la dose a été augmentée jusqu'à 800 mg par rapport aux patients observée avant toute augmentation de la dose (n = 551). Les effets indésirables les plus fréquents ont été des hémorragies gastro-intestinales, des conjonctivites et une augmentation des transaminases ou de la bilirubine. D'autres effets indésirables ont été rapportés à des fréquences plus faibles ou équivalentes.

Phase chronique, échec de l'interféron :

532 patients adultes ont été traités avec une dose initiale de 400 mg. Les patients ont été répartis en trois catégories principales : échec hématologique (29 %), échec cytogénétique (35 %) ou intolérance à l'interféron (36 %). Les patients avaient précédemment reçu un traitement par l'IFN à des doses >= 25 × 10^6 UI/semaine pendant une durée médiane de 14 mois et étaient tous en phase chronique tardive, avec un diagnostic établi depuis une durée médiane de 32 mois. Le critère principal d'efficacité de l'étude était le taux de réponse cytogénétique majeure (réponses complètes plus réponses partielles : 0 à 35 % de métaphases Ph+ dans la moelle osseuse).

Dans cette étude, 65 % des patients ont obtenu une réponse cytogénétique majeure, la réponse étant complète chez 53 % (confirmée 43 %) des patients (tableau 2). Une réponse complète hématologique a été observée chez 95 % des patients.

Phase accélérée :

L'étude a inclus 235 patients adultes en phase accélérée. Les 77 premiers patients ont commencé le traitement à 400 mg. Par la suite, le protocole a été amendé pour autoriser une posologie plus élevée et les 158 patients suivants ont commencé le traitement à 600 mg.

Le critère principal d'efficacité était le taux de réponse hématologique, défini comme une réponse complète hématologique, ou bien une disparition des signes de leucémie (c'est-à-dire : disparition des blastes de la moelle osseuse et du sang, mais sans la récupération hématologique périphérique totale observée dans le cas de réponse complète), ou encore un retour en phase chronique de la LMC. Une réponse hématologique confirmée a été obtenue chez 71,5 % des patients (tableau 2). Fait important, 27,7 % des patients ont également présenté une réponse cytogénétique majeure, qui a été complète chez 20,4 % des patients (confirmée 16 %). Pour les patients ayant reçu une dose de 600 mg, les estimations actuelles de la médiane de survie sans progression et de la survie globale ont été de 22,9 mois et 42,5 mois respectivement.

Crise blastique myéloïde :

260 patients en crise blastique myéloïde ont été inclus. 95 patients (37 %) avaient reçu une chimiothérapie (patients prétraités) comme traitement antérieur d'une phase accélérée ou d'une crise blastique alors que 165 (63 %) n'en avaient pas reçu (patients non prétraités). Les 37 premiers patients ont débuté le traitement à 400 mg. Le protocole a ensuite été amendé pour permettre une posologie plus élevée, et les 223 patients suivants ont reçu une dose initiale de 600 mg.

Le critère principal d'efficacité était le taux de réponse hématologique, défini comme soit une réponse complète hématologique, soit une disparition des signes de leucémie, soit un retour en phase chronique de la LMC, selon les mêmes critères que ceux de l'étude menée chez des patients en phase accélérée. Dans cette étude, 31 % des patients ont obtenu une réponse hématologique (36 % chez les patients non prétraites et 22 % chez les patients prétraités). Le taux de réponse a également été supérieur chez les patients traités par 600 mg (33 %) par rapport aux patients traités par 400 mg (16 %, p = 0,0220). L'estimation actuelle de la médiane de survie des patients non prétraités est de 7,7 mois, contre 4,7 mois chez les patients prétraités.

Crise blastique lymphoïde :

Un nombre limité de patients a été inclus dans les études de phase I (n = 10). Le taux de réponse hématologique était de 70 % sur une durée de 2 à 3 mois.

Tableau 2 : Réponses dans les études LMC chez l'adulte :

	Étude 0110 Données à 37 mois Phase chronique, échec IFN	Étude 0109 Données à 40,5 mois Phase accélérée	Étude 0102 Données à 38 mois Crise blastique myéloïde
	(n = 532)	(n = 235)	(n = 260)
	% des patients (IC 95 %)		
Réponse hématologique[*]	95 % (92,3-96,3)	71 % (65,3-77,2)	31 % (25,2-36,8)
- RCH (réponse complète hématologique)	95 %	42 %	8 %
- ASL (absence de signe de leucémie)	Sans objet	12 %	5 %
- RPC (retour à la phase chronique)	Sans objet	17 %	18 %
Réponse cytogénétique majeure[**]	65 % (61,2-69,5)	28 % (22,0-33,9)	15 % (11,2-20,4)
- complète	53 %	20 %	7 %
- confirmée[***] (IC 95 %)	43 % (38,6-47,2)	16 % (11,3-21,0)	2 % (0,6-4,4)
- partielle	12 %	7 %	8 %

[*] Critères de réponse hématologique (toutes les réponses étaient à confirmer après >= 4 semaines) :

- RCH : Étude 0110 (GB < 10 × 10^9/l, plaquettes < 450 × 10^9/l, myélocytes + métamyélocytes < 5 % dans le sang, absence de cellules blastiques et de promyélocytes dans le sang, basophiles < 20 %, absence d'atteinte extramédullaire) ; dans les études 0102 et 0109 (PN >= 1,5 × 10^9/l, plaquettes >= 100 × 10^9/l, absence de cellules blastiques dans le sang, présence de blastes dans la MO < 5 %, absence d'atteinte extramédullaire).
- ASL : mêmes critères que pour RCH mais PN >= 1 × 10^9/l et plaquettes >= 20 × 10^9/l (uniquement pour les études 0102 et 0109).
- RPC : < 15 % de blastes dans la MO et le SP, < 30 % blastes + promyélocytes dans la MO et le SP, < 20 % basophiles dans le SP, absence d'atteinte extramédullaire en dehors de la rate et du foie (uniquement pour les études 0102 et 0109).

MO = moelle osseuse ; SP = sang périphérique.

[**] Critères de réponse cytogénétique :

Une réponse majeure englobe les réponses complètes et partielles : complète (0 % métaphases Ph+) ; partielle (1-35 %).

[***] Réponse complète cytogénétique confirmée par une seconde évaluation cytogénétique de la moelle osseuse réalisée au moins un mois après l'étude initiale de moelle osseuse.

Patients pédiatriques :

Un total de 26 patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans, présentant une LMC en phase chronique (n = 11) ou une LMC en crise blastique ou une leucémie aiguë Ph+ (n = 15), ont été recrutés dans une étude de phase I avec escalade de doses. Il s'agissait d'une population de patients lourdement prétraités, dans la mesure où 46 % avaient déjà bénéficié d'une transplantation médullaire et 73 % d'une polychimiothérapie. Les doses de Glivec administrées étaient de 260 mg/m²/jour (n = 5), 340 mg/m²/jour (n = 9), 440 mg/m²/jour (n = 7) et 570 mg/m²/jour (n = 5). Parmi les 9 patients atteints de LMC en phase chronique dont les données cytogénétiques sont disponibles, 4 (44 %) ont obtenu une réponse cytogénétique complète et 3 (33 %) une réponse cytogénétique partielle, pour un taux de RCyM de 77 %.

Un total de 51 patients pédiatriques atteints d'une LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée non traitée ont été inclus dans une étude de phase II avec un seul bras, multicentrique en ouvert. Ces enfants étaient traités par Glivec à la dose de 340 mg/m²/jour, sans interruption de traitement due à une toxicité dose limitante. Le traitement par Glivec induit une réponse rapide chez les patients pédiatriques atteints de LMC nouvellement diagnostiqués avec une RCH de 78 % après 8 semaines de traitement. Le taux élevé de RCH s'accompagne d'une réponse complète cytogénétique de 65 % qui est comparable aux résultats observés chez les adultes. De plus, une réponse cytogénétique partielle était observée à un taux de 16 % pour un taux de 81 % de réponses cytogénétiques majeures. La majorité des patients qui ont atteint une réponse cytogénétique complète ont développé cette réponse entre 3 et 10 mois avec une estimation selon Kaplan-Meier de la durée médiane de réponse à 5,6 mois.

Études cliniques dans la LAL Ph+ :

LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée :

Dans une étude contrôlée (ADE10) comparant l'imatinib versus chimiothérapie d'induction, chez 55 patients nouvellement diagnostiqués âgés de 55 ans et plus, l'imatinib utilisé seul a induit un taux significativement plus élevé de réponse hématologique complète par rapport à la chimiothérapie (96,3 % versus 50 % ; p = 0,0001). Lorsque le traitement de rattrapage par l'imatinib a été administré aux patients qui n'avaient pas répondu ou avaient mal répondu à la chimiothérapie, 9 patients (81,8 %) sur les 11 ont atteint une réponse hématologique complète. Cet effet clinique était associé à une plus forte réduction des taux de transcrits BCR-ABL après deux semaines de traitement (p = 0,02) chez les patients traités par l'imatinib par rapport aux patients traités par chimiothérapie. Tous les patients ont reçu l'imatinib et une chimiothérapie de consolidation (voir tableau 3) après le traitement d'induction et les taux de transcrits BCR-ABL étaient identiques entre les deux bras après huit semaines de traitement. Comme on pouvait s'y attendre compte tenu du schéma de l'étude, aucune différence n'a été observée en termes de durée de rémission, de survie sans maladie ou de survie globale, même s'il faut noter que les patients en réponse moléculaire complète chez qui persistait une maladie résiduelle minime avait un pronostic plus favorable tant en termes de durée de rémission (p = 0,01) que de survie sans maladie (p = 0,02).

Les résultats observés dans quatre études cliniques non contrôlées (AAU02, ADE04, AJP01 et AUS01), dans une population de 211 patients atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée, sont consistants avec les résultats décrits ci-dessus. L'imatinib en association avec la chimiothérapie d'induction (voir tableau 3) a permis d'obtenir un taux de réponse complète hématologique de 93 % (147 sur 158 patients évaluables) et un taux de réponse cytogénétique majeure de 90 % (19 sur 21 patients évaluables). Le taux de réponse moléculaire complète était de 48 % (49 sur 102 patients évaluables). La survie sans maladie et la survie globale ont constamment dépassé un an et elles étaient supérieures aux données historiques des groupes contrôles (survie sans maladie p < 0,001 ; survie globale p < 0,0001) dans les deux études (AJP01 et AUS01).

Tableau 3 : Schéma des chimiothérapies utilisées en association avec l'imatinib :

Étude ADE10	
Préphase	DEX 10 mg/m² oral, jours 1 à 5 ; CP 200 mg/m² IV, jours 3, 4, 5 ; MTX 12 mg intrathécal, jour 1
Traitement d'induction (rémission)	DEX 10 mg/m² oral, jours 6 et 7, 13 à 16 ; VCR 1 mg IV, jours 7, 14 ; IDA 8 mg/m² IV (0,5 h), jours 7, 8, 14, 15 ; CP 500 mg/m² IV (1 h) jour 1 ; Ara-C 60 mg/m² IV, jours 22 à 25, 29 à 32
Traitement de consolidation I, III, V	MTX 500 mg/m² IV (24 h), jours 1, 15 ; 6-MP 25 mg/m² oral, jours 1 à 20
Traitement de consolidation II, IV	Ara-C 75 mg/m² IV (1 h), jours 1 à 5 ; VM26 60 mg/m² IV (1 h), jours 1 à 5
Étude AAU02	

Traitement d'induction (LAL Ph+ de novo)	Daunorubicine 30 mg/m² IV, jours 1 à 3, 15 et 16 ; VCR dose totale 2 mg IV, jours 1, 8, 15, 22 ; CP 750 mg/m² IV, jours 1, 8 ; prednisone 60 mg/m² oral, jours 1 à 7, 15 à 21 ; IDA 9 mg/m² oral, jours 1 à 28 ; MTX 15 mg intrathecal, jours 1, 8, 15, 22 ; Ara-C 40 mg intrathécal, jours 1, 8, 15, 22 ; methylprednisolone 40 mg intrathécal, jours 1, 8, 15, 22
Consolidation (LAL Ph+ de novo)	Ara-C 1 g/m² toutes les 12 h IV(en 3 h), jours 1 à 4 ; mitoxantrone 10 mg/m² IV, jours 3 à 5 ; MTX 15 mg intrathecal, jour 1 ; methylprednisolone 40 mg intrathecal, jour 1
	Étude ADE04
Prephase	DEX 10 mg/m² oral, jours 1 à 5 ; CP 200 mg/m² IV, jours 3 à 5 ; MTX 15 mg intrathecal, jour 1
Traitement d'induction I	DEX 10 mg/m² oral, jours 1 à 5 ; VCR 2 mg IV, jours 6, 13, 20 ; daunorubicine 45 mg/m² IV, jours 6 à 7, 13-14
Traitement d'induction II	CP 1 g/m² IV (1 h), jours 26, 46 ; Ara-C 75 mg/m² IV (1 h), jours 28 à 31, 35 à 38, 42 à 45 ; 6-MP 60 mg/m² oral, jours 26 à 46
Traitement de consolidation	DEX 10 mg/m² oral, jours 1 à 5 ; vindésine 3 mg/m² IV, jour 1 ; MTX 1,5 g/m² IV (24 h), jour 1 ; étoposide 250 mg/m² IV (1 h), jours 4 à 5 ; Ara-C 2 x 2 g/m² IV (en 3 h, toutes les 12 h), jour 5
	Étude AJP01
Traitement d'induction	CP 1,2 g/m² IV (3 h), jour 1 ; daunorubicine 60 mg/m² IV (1 h), jours 1 à 3 ; vincristine 1,3 mg/m² IV, jours 1, 8, 15, 21 ; prednisolone 60 mg/m²/jour oral
Traitement de consolidation	Régime de chimiothérapie en alternance : chimiothérapie à hautes doses de MTX 1 g/m² IV (24 h), jour 1, et Ara-C 2 g/m² IV (toutes les 12 h), jours 2 et 3, pour 4 cycles
Traitement d'entretien	VCR 1,3 g/m² IV, jour 1 ; prednisolone 60 mg/m² oral, jours 1 à 5
	Étude AUS01
Traitement d'induction et de consolidation	Protocole Hyper-CVAD : CP 300 mg/m² IV (en 3 h, toutes les 12 h), jours 1 à 3 ; vincristine 2 mg IV, jours 4 et 11 ; doxorubicine 50 mg/m² IV (24 h), jour 4 ; DEX 40 mg/jour, jours 1 à 4 et 11 à 14, en alternance avec MTX 1 g/m² IV (24 h), jour 1, Ara-C 1 g/m² IV (en 2 h, toutes les 12 h), jours 2 et 3 (pour un total de 8 cycles)
Traitement d'entretien	VCR 2 mg IV une fois par mois pendant 13 mois ; prednisolone 200 mg oral, 5 jours par mois pendant 13 mois
Tous les schémas thérapeutiques comprennent l'administration de corticoïdes en prophylaxie neuroméningée.	
Ara-C : cytarabine ; CP : cyclophosphamide ; DEX : dexaméthasone ; MTX : méthotrexate ; 6-MP : 6-mercaptopurine ; VM26 : téniposide ; VCR : vincristine ; IDA : idarubicine ; IV : intraveineux	

LAL Ph+ en rechute ou réfractaire :

Lorsque l'imatinib a été utilisé en monothérapie chez des patients atteints de LAL Ph+ en rechute ou réfractaire, il a été observé un taux de réponse hématologique de 30 % (9 % réponse complète) et un taux de réponse cytogénétique majeure de 23 % parmi les 53 patients évaluables pour la réponse sur un effectif total de 411 patients. (A noter que sur ces 411 patients, 353 avaient été traités dans le cadre d'un programme d'accès élargi au cours duquel la réponse primaire n'était pas collectée.) La durée médiane jusqu'à la progression de la maladie dans la population globale de 411 patients atteints de LAL Ph+ en rechute ou réfractaire était de 2,6 à 3,1 mois, avec une médiane de survie globale allant de 4,9 à 9 mois chez 401 patients évaluables. Les données étaient identiques lorsque l'analyse a été de nouveau réalisée en prenant en compte uniquement les patients âgés de 55 ans et plus.

Études cliniques dans les SMD/SMP :

L'expérience avec Glivec dans cette indication est très limitée, elle est basée sur les taux de réponse hématologique et cytogénétique. Il n'y a pas d'étude contrôlée démontrant un bénéfice clinique tel que l'amélioration des symptômes liés à la maladie ou l'augmentation de la survie. Une étude ouverte multicentrique de phase II (étude B2225) a été menée avec Glivec chez des patients atteints de diverses maladies impliquant les tyrosine kinases ABL, Kit ou PDGFR et menaçant le pronostic vital. Cette étude a inclus 7 patients atteints de SMD/SMP traités par Glivec à 400 mg/jour. Trois patients ont présenté une réponse complète hématologique (RCH) et un patient a présenté une réponse partielle hématologique (RPH). A la date de l'analyse, trois des quatre patients qui avaient des réarrangements du gène du PDGFR ont présenté une réponse hématologique (2 réponses hématologiques complètes et 1 réponse hématologique partielle). L'âge des patients allait de 20 à 72 ans. De plus, 24 patients supplémentaires atteints de SMD/SMP ont été rapportés dans 13 publications. 21 patients ont été traités par Glivec à 400 mg/j, alors que les 3 autres patients ont reçu des doses plus faibles. Chez les 11 patients pour lesquels un réarrangement du gène du récepteur PDGFR a été mis en évidence, 9 d'entre eux ont présenté une réponse hématologique complète et 1 patient une réponse hématologique partielle. L'âge allait de 2 à 79 ans. Dans une publication récente, la mise à jour du suivi sur 6 de ces 11 patients a montré que tous restaient en rémission cytogénétique (suivi de 32-38 mois). La même publication rapportait des données du suivi à long terme de 12 patients atteints de SMD/SMP associés à des réarrangements du gène du récepteur PDGFR (dont 5 patients de l'étude clinique B2225). Ces patients ont reçu Glivec sur une un durée médiane de 47 mois (24 jours à 60 mois). Chez 6 de ces patients, le suivi à ce jour est supérieur à 4 ans. 11 patients ont atteint une réponse hématologique complète rapide ; 10 ont présenté une résolution complète des anomalies cytogénétiques et une diminution ou une disparition du transcript de fusion (mesuré par un test RT-PCR). Les reponses hématologiques et cytogénétiques ont été respectivement maintenues sur une durée médiane de 49 mois (19 à 60 mois) et 47 mois (16 à 59 mois). La survie globale est de 65 mois à partir du diagnostic (25 à 234 mois). L'administration de Glivec chez des patients sans translocation génétique n'a pas généralement entraîné d'amélioration.

Études cliniques dans les SHE/LEC :

Une étude ouverte multicentrique de phase II (étude B2225) a été menée avec Glivec chez des patients atteints de diverses maladies impliquant les tyrosine kinases ABL, Kit ou PDGFR et menaçant le pronostic vital. Dans cette étude, 14 de ces patients atteints de SHE/LEC ont été traités par Glivec à la dose de 100 mg à 1000 mg par jour. 162 patients supplémentaires atteints de SHE/LEC, rapportés dans 35 publications sous la forme d'observations individuelles, ont reçu Glivec à la dose allant de 75 mg à 800 mg par jour. Les anomalies cytogénétiques ont été évaluées chez 117 patients sur un total de 176 patients. La protéine de fusion FIP1L1-PDGFRalpha a été identifiée chez 61 des 117 patients. Quatre autres patients atteints de SHE, rapportés dans 3 publications, étaient FIP1L1-PDGFRalpha positifs. Les 65 patients avec la protéine de fusion FIP1L1-PDGFRalpha ont atteint une RHC maintenue pendant des mois (de plus d'un mois à 44 mois censurés à la date du rapport). Comme cela a été rapporté dans une publication récente, 21 des 65 patients ont aussi présenté une rémission moléculaire avec une durée médiane de suivi de 28 mois (13 à 67 mois). L'âge de ces patients allait de 25 à 72 ans. De plus, les investigateurs ont rapporté dans ces observations individuelles des améliorations de la symptomatologie et des dysfonctionnements d'autres organes. Les améliorations ont été observées sur les groupes d'organe cardiaque, nerveux, cutané/sous-cutané, respiratoire/thoracique/médiastinal, musculosquelettique/tissu conjonctif/vasculaire, gastro-intestinal.

Études cliniques dans les GIST :

Une étude de phase II, internationale, randomisée, en ouvert et non contrôlée a été conduite chez des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résécables ou métastatiques. Dans cette étude, 147 patients ont été inclus et randomisés pour recevoir soit 400 mg, soit 600 mg de Glivec par jour par voie orale pour une durée pouvant atteindre 36 mois. Ces patients étaient âgés de 18 à 83 ans et ils avaient un diagnostic pathologique de GIST malignes Kit-positives, non résécables et/ou métastatiques. Le dosage immunohistochimique a été réalisé en routine avec des anticorps antiKit (A-4502, antisérum polyclonal de lapin, 1:100 ; Dako Corporation, Carpinteria, CA) par la méthode utilisant le complexe peroxydase-biotine-avidine après marquage de l'antigène.

Le critère principal d'efficacité était basé sur les taux de réponses objectives. Les tumeurs devaient être mesurables pour au moins un site de la maladie et la caractérisation de la réponse était basée sur les critères du Southwestern Oncology Group (Swog). Les résultats sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Meilleure réponse tumorale dans l'essai STIB2222 (GIST) :

Meilleure réponse	n* (%)
Réponse complète	1 (0,7)
Réponse partielle	98 (66,7)
Stabilisation de la maladie	23 (15,6)
Progression de la maladie	18 (12,2)
Non évaluable	5 (3,4)
Inconnu	2 (1,4)

* Toutes les doses (n = 147) ; 400 mg (n = 73) ; 600 mg (n = 74).

Aucune différence des taux de réponses n'a été observée entre les deux groupes de dose. Un nombre important de patients qui présentaient une stabilisation de la maladie au moment de l'analyse intermédiaire a atteint une réponse partielle après une durée plus longue de traitement (médiane de suivi de 31 mois). La durée médiane pour obtenir une réponse était de 13 semaines (95 % IC 12-23). La durée médiane jusqu'à échec du traitement chez les répondeurs était de 122 semaines (95 % IC 106-147) alors que pour la population totale de l'étude, elle était de 84 semaines (95 % IC 71-109). La durée médiane de survie globale n'a pas été atteinte. Après un suivi de 36 mois, l'estimation, selon Kaplan-Meier, du taux de survie est de 68 %.

Dans les deux études cliniques (étude B2222 et étude intergroupe S0033), la dose quotidienne de Glivec a été augmentée à 800 mg chez les patients qui progressaient aux plus faibles doses de 400 mg ou 600 mg par jour. Au total, 103 patients ont eu une augmentation de doses à 800 mg : 6 patients ont atteint une reponse partielle et 21, une stabilisation de leur maladie après augmentation de la dose pour un benefice clinique global de 26 %. Sur la base des données de tolérance disponibles, l'augmentation de dose quotidienne à 800 mg chez des patients progressant aux plus faibles doses de 400 mg ou 600 mg/jour ne semble pas affecter le profil de sécurité d'emploi de Glivec.

Études cliniques dans le DFSP :

Une étude ouverte multicentrique de phase II (étude B2225) a été menée incluant 12 patients atteints de DFSP traité par Glivec à 800 mg/jour. L'âge des patients atteints de DFSP allait de 23 à 75 ans ; leur maladie était métastatique ou en rechute locale après une chirurgie d'exérèse initiale et n'était pas considéré comme relevant d'une chirurgie d'exerese supplémentaire au moment de l'entrée dans l'étude. Le critère primaire d'efficacité reposait sur les taux de reponse objective. Parmi les 12 patients inclus, 9 ont répondu, 1 réponse complète et 8 réponses partielles. Trois des répondeurs partiels ont été rendu indemnes de maladie par chirurgie. La durée médiane de traitement dans l'etude B2225 était de 6,2 mois, avec une durée maximale de 24,3 mois. 6 autres patients atteints de DFSP et traités par Glivec ont été rapportés sous la forme de 5 observations individuelles, leur âge allait de 18 mois à 49 ans. Les patients adultes rapportés dans la littérature ont été traités par Glivec soit à la posologie de 400 mg/jour (4 cas) soit par 800 mg/jour (1 cas). Les enfants ont reçu une posologie de 400 mg/m²/jour, augmenté par la suite à 520 mg/m²/jour. 5 patients ont répondu, 3 complètement et 2 partiellement. La durée médiane de traitement dans la littérature allait de 4 semaines à plus de 20 mois. La translocation t(17 ;22)[(q22 ;q13)], ou la protéine issue de ce gène hybride était présente chez pratiquement tous les répondeurs au traitement par Glivec.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Paramètres pharmacocinétiques de Glivec :

La pharmacocinétique de Glivec a été évaluée à des doses comprises entre 25 et 1000 mg. Les profils pharmacocinétiques plasmatiques ont été analysés à J1, puis à J7 ou J28, au moment où les concentrations plasmatiques ont atteint un état d'équilibre.

Absorption :

La biodisponibilité absolue moyenne de l'imatinib est de 98 %. Il existe une forte variabilité interpatient de l'ASC de l'imatinib plasmatique après une prise orale. Lorsqu'il est pris au cours d'un repas riche en lipides, le taux d'absorption de l'imatinib est peu réduit (diminution de 11 % de la Cmax et prolongation de 1,5 h de Tmax), avec une légère diminution de l'ASC (7,4 %) comparée à une prise à jeun. L'effet d'une chirurgie gastro-intestinale antérieure sur l'absorption du produit n'a pas été étudiée.

Distribution :

A des concentrations d'imatinib cliniquement significatives, la fraction liée aux protéines plasmatiques est approximativement de 95 %, sur la base des études in vitro ; il s'agit principalement d'une liaison à l'albumine et aux alphaglycoprotéines acides et, dans une faible mesure, aux lipoprotéines.

Métabolisme :

Chez l'homme, le principal métabolite circulant est le dérivé pipérazine N-déméthylé qui présente in vitro une activité similaire à l'imatinib. L'ASC plasmatique de ce métabolisme n'atteint que 16 % de l'ASC de l'imatinib. L'affinite pour les protéines plasmatiques du métabolite N-déméthylé est similaire à celle de la molécule mère.

L'imatinib et le métabolite N-déméthylé représentent au total environ 65 % du taux circulant de radioactivité (ASC[0-48 h]). Le taux circulant de radioactivité restant correspond à un nombre de métabolites mineurs.

Les tests in vitro montrent que le CYP3A4 est le principal enzyme du cytochrome P450 humain catalysant la biotransformation de l'imatinib. Parmi un éventail de médicaments potentiellement coadministrés (paracétamol, aciclovir, allopurinol, amphotericine, cytarabine, erythromycine, fluconazole, hydroxyurée, norfloxacine, pénicilline V), seuls l'érythromycine (IC_{50} 50 µM) et le fluconazole (IC_{50} 118 µM) ont montré une inhibition du métabolisme de l'imatinib pouvant être cliniquement significative.

In vitro, l'imatinib est un inhibiteur compétitif des substrats marqués du CYP2C9, des CYP2D6 et des CYP3A4/5 avec des valeurs de Ki de 27, 7,5 et 7,9 respectivement obtenues sur les microsomes hépatiques humains. Les concentrations plasmatiques maximales de l'imatinib sont de 2 - 4 µmol/l.

Par conséquent, une inhibition du métabolisme de produits coadministrés mettant en jeu les CYP2D6 et CYP3A4/5 est possible. L'imatinib n'interfère pas avec la biotransformation du 5-fluorouracile mais inhibe le métabolisme du paclitaxel par inhibition compétitive du CYP2C8 (Ki = 34,7). Cette valeur de Ki est de loin supérieure aux taux plasmatiques d'imatinib prévisibles chez les patients. Par conséquent, aucune interaction n'est attendue en cas de coadministration de l'imatinib avec le 5-fluorouracile ou le paclitaxel.

Élimination :

Après administration d'une dose orale d'imatinib marqué au ^{14}C, environ 81 % de la dose est éliminée au bout de 7 jours (68 % dans les fèces et 13 % dans les urines). La forme inchangée représente 25 % de la dose (5 % dans les urines, 20 % dans les fèces), le reste étant composé de métabolites.

Pharmacocinétique plasmatique :

Après administration par voie orale chez le volontaire sain, la demi-vie, d'environ 18 h, est compatible avec une prise quotidienne unique. L'augmentation de l'ASC moyenne de l'imatinib est linéaire et proportionnelle à la dose administrée à des doses orales allant de 25 à 1000 mg. Lors d'administrations répétées en prise quotidienne unique, la cinétique de l'imatinib n'est pas modifiée, mais son accumulation, à l'état d'équilibre, est augmentée d'un facteur de 1,5 à 2,5.

Pharmacocinétique chez des patients atteints de GIST :

Chez des patients atteints de GIST, l'exposition à l'état d'équilibre était 1,5 fois supérieure à celle observée à la même dose (400 mg/jour) chez des patients atteints de LMC. Sur la base d'une analyse préliminaire de pharmacocinétique de population de patients atteints de GIST, on a identifié 3 variables (albumine, taux de globules blancs et bilirubine) qui présentaient une relation statistiquement significative avec la pharmacocinétique de l'imatinib. Des valeurs diminuées de l'albumine étaient associées à une diminution de la clairance (Cl/f) et les valeurs plus élevées du taux de globules blancs étaient associées à une réduction de la Cl/f. Toutefois, ces associations n'étaient pas suffisantes pour justifier un ajustement des doses. Dans cette population de patients, la présence de métastases hépatiques pourrait potentiellement conduire à une insuffisance hépatique et à une diminution du métabolisme.

Pharmacocinétique de population :

Une analyse de pharmacocinétique de population de patients atteints de LMC a montré une légère influence de l'âge sur le volume de distribution (augmentation de 12 % chez les patients > 65 ans), mais cette variation ne semble pas cliniquement significative. Bien que l'effet du poids corporel sur la clairance de l'imatinib laisse attendre une clairance moyenne de 8,5 l/h pour un patient pesant 50 kg, contre 11,8 l/h pour un patient pesant 100 kg, une adaptation de la posologie en fonction du poids n'est pas requise. Le sexe n'a aucune influence sur les paramètres cinétiques de l'imatinib.

Pharmacocinétique chez l'enfant :

Comme chez l'adulte, l'imatinib a été rapidement absorbé après administration orale chez le patient pédiatrique dans des études de phase I et de phase II. Chez l'enfant, l'administration de doses de 260 et 340 mg/m²/jour a permis d'obtenir des concentrations plasmatiques équivalentes aux doses de respectivement 400 mg et 600 mg chez l'adulte. La comparaison de l'ASC_{0-24} à 18 et 11 pour une dose de 340 mg/m²/jour a révélé une accumulation de 1,7 fois après des prises uniques quotidiennes itératives.

Altération des fonctions organiques :

L'imatinib et ses métabolites ne sont pas excrétés de façon significative par le rein. Les patients ayant une altération de la fonction rénale légère à modérée présentent une exposition plasmatique supérieure à celle des patients présentant une fonction rénale normale. L'augmentation est approximativement 1,5 à 2 fois plus, correspondant à une augmentation de 1,5 fois le taux plasmatique d'AGP à laquelle l'imatinib est fortement lié. La clairance de l'imatinib libre chez les patients ayant une altération de la fonction rénale est probablement similaire à celle des patients avec une fonction rénale normale, puisque l'excrétion rénale représente une voie d'élimination mineure de l'imatinib (cf Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi).

Bien que l'analyse des résultats pharmacocinétiques ait montré une variabilité interindividuelle considérable, l'exposition moyenne à l'imatinib n'était pas augmentée chez des patients qui présentaient une altération de la fonction hépatique à des degrés variables par comparaison aux patients ayant une fonction hépatique normale (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi et Effets indésirables).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil de tolérance préclinique de l'imatinib a été évalué chez le rat, le chien, le singe et le lapin.

Des études de toxicité à doses multiples ont mis en évidence des modifications hématologiques légères à modérées chez le rat, le chien et le singe, avec des modifications de la moelle osseuse chez le rat et le chien.

Le foie est un organe cible chez le rat et le chien. Des augmentations faibles à modérées des transaminases et de légères diminutions des taux de cholestérol, triglycérides, protéines totales et albumine ont été observées chez les deux espèces. Aucune modification histopathologique n'a été mise en évidence sur le foie du rat. Une toxicité hépatique sévère a été observée chez des chiens traités pendant deux semaines, avec une élévation des enzymes hépatiques, une nécrose hépatocellulaire, une nécrose des canaux biliaires et une hyperplasie des canaux biliaires.

Une toxicité rénale a été observée chez des singes traités pendant deux semaines, avec une minéralisation et une dilatation focales des tubules rénaux et une néphrose tubulaire. Une augmentation de l'urée sanguine (BUN) et de la créatinine a été observée chez plusieurs de ces animaux. Chez les rats, une hyperplasie de l'épithélium de transition dans la papille rénale et dans la vessie a été observée à des doses > 6 mg/kg dans l'étude de 13 semaines, sans modification des paramètres urinaires et sanguins. Une augmentation du nombre d'infections opportunistes a été observée avec le traitement chronique par l'imatinib.

Dans une étude de 39 semaines chez le singe, la dose dépourvue d'effet indésirable observable n'a pu être définie avec la plus faible dose de 15 mg/kg, correspondant approximativement à un tiers de la dose maximale de 800 mg chez l'homme, basée sur la surface corporelle. Le traitement a entraîné une aggravation des infections paludéennes normalement réprimées chez ces animaux.

L'imatinib n'a pas été considéré comme génotoxique dans un test sur cellules bactériennes in vitro (test d'Ames), dans un test sur cellules de mammifères in vitro (lymphome de souris) et dans un test sur micronoyaux de rat in vivo. Toutefois, des effets génotoxiques positifs ont été obtenus avec l'imatinib dans un test de clastogenèse (aberration chromosomique) sur cellules de mammifères in vitro (cellules ovariennes de hamster chinois) avec activation métabolique. Deux intermédiaires de synthèse, présents dans le produit final, sont positifs au test de mutagenèse d'Ames. L'un de ces intermédiaires était aussi positif dans le test sur le lymphome de souris.

Dans une étude de fertilité, chez le rat mâle traité pendant 70 jours avant accouplement, le poids des testicules et de l'épididyme et le pourcentage de mobilité des spermatozoïdes ont diminué à la dose de 60 mg/kg, approximativement équivalente à la dose clinique maximale de 800 mg/jour, basée sur la surface corporelle. Cela n'a pas été observé à des doses <= 20 mg/kg. Une réduction légère à modérée de la spermatogenèse a aussi été observée chez le chien à des doses orales > 30 mg/kg. Chez des rats femelles traitées pendant 14 jours avant accouplement et pendant 6 jours de gestation, aucun effet n'a été observé sur l'accouplement ou sur le nombre de femelles gestantes. Par contre, à la dose de 60 mg/kg, les rats femelles ont présenté une perte foetale postimplantation significative et un nombre de foetus vivants réduit significativement. Ceci n'a pas été observé à des doses <= 20 mg/kg.

Après administration orale au cours d'une étude sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, un écoulement vaginal rouge a été observé dans le groupe sous 45 mg/kg/jour au 14-15e jour de gestation. A la même dose, le nombre de ratons mort-nés ou decédant au cours des 4 premiers jours du post-partum était plus élevé. Dans la descendance F1, à la même dose, les poids moyens étaient réduits de la naissance jusqu'au sacrifice final et le nombre de portées atteignant le critère de séparation prépuciale était légèrement plus faible. La fertilité de la descendance F1 n'était pas modifiée alors qu'un nombre accru de résorptions foetales et une diminution du nombre de foetus viables étaient observés à 45 mg/kg/jour. La dose sans effet observable (DSEO) pour les mères et la génération F1 était de 15 mg/kg/jour (soit un quart de la dose maximale humaine de 800 mg).

L'imatinib est tératogène chez les rats lorsqu'il est administré au cours de l'organogenèse, à des doses >= 100 mg/kg, approximativement équivalentes à la dose clinique maximale de 800 mg/jour, basée sur la surface corporelle. Les effets tératogènes observés sont : une exencéphalie, une encephalocèle, une réduction/absence de l'os frontal et une absence des os pariétaux. Ces effets n'ont pas été observés à des doses <= 30 mg/kg.

Dans une étude de carcinogénicité d'une durée de deux ans menée chez le rat avec imatinib administré à la dose de 15, 30 et 60 mg/kg/j, une réduction statistiquement significative de la longévité a été observée chez les mâles à la dose de 60 mg/kg/j et chez les femelles à une dose >= 30 mg/kg/j. L'examen histopathologique des animaux a mis en évidence comme cause principale de décès ou de sacrifice des cardiomyopathies (pour les deux sexes), des néphropathies chroniques en progression (chez les femelles) et des papillomes des glandes préputiales. Les organes cibles des modifications néoplasiques étaient les reins, la vessie, l'urètre, les glandes préputiales et clitoridiennes, l'intestin grêle, les glandes parathyroïdes, les glandes surrénales, et l'estomac (hors tissu glandulaire).

Des papillomes/carcinomes des glandes préputiales et clitoridiennes ont été observés à partir des doses de 30 mg/kg/j représentant approximativement 0,5 ou 0,3 fois l'exposition journalière (basée sur l'ASC) chez l'homme traité par 400 mg/j ou 800 mg/j respectivement et 0,4 fois l'exposition journalière (basée sur l'ASC) chez l'enfant traité par 340 mg/m²/jour. La dose sans effet observable (DSEO) était de 15 mg/kg/j. Les adénomes/carcinomes rénaux et les papillomes de la vessie et de l'urètre, les adénocarcinomes de l'intestin grêle, les adénomes des parathyroïdes, les tumeurs médullaires bénignes et malignes des glandes surrénales et les carcinomes/papillomes de l'estomac (hors tissu glandulaire) ont été observés à la dose de 60 mg/kg/j, représentant approximativement 1,7 ou 1 fois l'exposition journalière (basée sur l'ASC) chez l'homme traité par 400 mg/j ou 800 mg/j respectivement et 1,2 fois l'exposition journalière (basée sur l'ASC) chez l'enfant traité par 340 mg/m²/jour. La dose sans effet observable (DSEO) était de 30 mg/kg/j.

Le mécanisme et la pertinence chez l'homme des résultats de l'étude de carcinogénicité menée chez le rat ne sont pas encore clarifiés.

Des lésions non néoplasiques qui n'avaient pas été identifiées au cours d'études précliniques antérieures, ont été observées sur le système cardiovasculaire, le pancréas, les glandes endocrines et les dents. Les modifications les plus importantes comprenaient l'hypertrophie et la dilatation cardiaque responsables de signes d'insuffisance cardiaque.

DF CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament à prescription initiale hospitalière de 6 mois et renouvellement réservés aux hématologues, aux oncologues, aux internistes et aux gastro-entérologues.

AMM EU/1/01/198/008 ; CIP 362 247.5 (2003 rév 20.11.2007) 100 mg.
EU/1/01/198/010 ; CIP 362 249.8 (2003 rév 20.11.2007) 400 mg.

Prix : 1272.16 euros (100 mg).
2518.67 euros (400 mg).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Novartis Europharm Limited, Horsham, Royaume-Uni.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

Attention ! Cette monographie, actualisée, reflète l'information que vous venez de lire dans les Actualités VIDAL du 16/07/2009.
Elle sera intégrée dans la banque médicaments VIDAL lors de la prochaine mise à jour.

*SPRYCEL®
dasatinib

Formes et présentations | Composition | Indications | Posologie et mode d'administration | Contre-indications | Mises en garde et précautions d'emploi | Interactions | Grossesse et allaitement | Conduite et utilisation de machines | Effets indésirables | Surdosage | Pharmacodynamie | Pharmacocinétique | Sécurité préclinique | Modalités manipulation-élimination | Prescription/délivrance/prise en charge

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 20 mg (biconvexe, rond, avec impression de « BMS » sur l'une des faces et de « 527 » sur l'autre face ; blanc à blanc cassé) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées unidoses prédécoupées.
Comprimé pelliculé à 50 mg (biconvexe, ovale, avec impression de « BMS » sur l'une des faces et de « 528 » sur l'autre face ; blanc à blanc cassé) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées unidoses prédécoupées.
Comprimé pelliculé à 70 mg (biconvexe, rond, avec impression de « BMS » sur l'une des faces et de « 524 » sur l'autre face ; blanc à blanc cassé) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées unidoses prédécoupées.
Comprimé pelliculé à 100 mg (biconvexe, ovale, avec impression de « BMS 100 » sur l'une des faces et de « 852 » sur l'autre face ; blanc à blanc cassé) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées unidoses prédécoupées.

COMPOSITION

	p cp
Dasatinib (DCI) monohydraté	20 mg
ou	50 mg
ou	70 mg
ou	100 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hyprolose, stéarate de magnésium. *Pelliculage* : hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 400.
Teneur en lactose monohydraté : 27 mg/cp à 20 mg ; 67,5 mg/cp à 50 mg ; 94,5 mg/cp à 70 mg ; 135 mg/cp à 100 mg.

DC INDICATIONS

- Sprycel est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, accélérée ou blastique, en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib mésilate.
- Sprycel est également indiqué chez l'adulte dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à chromosome Philadelphie (Ph+) et de la LMC en phase blastique lymphoïde en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des leucémies.
La posologie initiale recommandée pour la phase chronique de LMC est de 100 mg de dasatinib une fois par jour, administrée oralement.
La posologie initiale recommandée pour la phase accélérée de LMC, la phase blastique myéloïde ou blastique lymphoïde (phase avancée) de LMC ou la LAL Ph+ est de 140 mg une fois par jour, administrée oralement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Les comprimés ne doivent pas être écrasés ni coupés, mais doivent être avalés tels quels.
Sprycel peut être administré pendant ou en dehors des repas et doit l'être de manière régulière, soit le matin, soit le soir.
Durée du traitement : dans les essais cliniques, le traitement par Sprycel était poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance. L'effet de l'arrêt du traitement après obtention d'une réponse cytogénétique complète (RCyC) n'a pas été étudié.
Pour atteindre la posologie recommandée, Sprycel est disponible en comprimés pelliculés de 20 mg, 50 mg, 70 mg et 100 mg. Une augmentation ou une réduction de dose est recommandée en fonction de la réponse et la tolérance au traitement.

Augmentation de la posologie :
Dans les études cliniques conduites chez des patients adultes atteints de LMC ou de LAL Ph+, des augmentations de dose à 140 mg une fois par jour (LMC en phase chronique) ou à 180 mg une fois par jour (phase avancée de LMC ou LAL Ph+) étaient autorisées chez des patients n'ayant pas obtenu de réponse hématologique ou cytogénétique à la dose initiale recommandée.

Adaptation de la posologie en cas d'effets indésirables :
Myélosuppression :
Dans les études cliniques, les cas de myélosuppression ont nécessité un arrêt de traitement, une réduction de dose ou une sortie d'étude. Parfois, le recours à un support transfusionnel en plaquettes et en globules rouges était nécessaire. Pour les myélosuppressions persistantes, le recours aux facteurs de croissance hématopoïétiques était nécessaire.
Les recommandations relatives aux adaptations de la posologie sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Ajustement de la posologie en cas de neutropénie et de thrombocytopénie :

LMC en phase chronique (dose initiale 100 mg une fois par jour)	PNN < 0,5 x 10^9/l et/ou plaquettes < 50 x 10^9/l	1 Arrêt du traitement jusqu'à ce que PNN >= 1,0 x 10^9/l et plaquettes >= 50 x 10^9/l. 2 Reprendre le traitement à la dose initiale. 3 Si les plaquettes sont < 25 x 10^9/l et/ou si récidive de PNN < 0,5 x 10^9/l pendant une durée > 7 jours, recommencer à l'étape 1 et reprendre le traitement à une dose réduite de 80 mg une fois par jour (2e épisode) ou arrêter (3e épisode).
LMC en phase accélérée ou blastique et LAL Ph+ (dose initiale 140 mg une fois par jour)	PNN < 0,5 x 10^9/l et/ou plaquettes < 10 x 10^9/l	1. Vérifier si la cytopénie est imputable à la leucémie (ponction ou biopsie médullaire). 2. Si la cytopénie n'est pas imputable à la leucémie, arrêter le traitement jusqu'à ce que PN >= 1,0 x 10^9/l et plaquettes >= 20 x 10^9/l et reprendre le traitement à la dose initiale. 3. En cas de récidive de la cytopénie, recommencer à l'étape 1 et reprendre le traitement à la dose réduite de 100 mg une fois par jour (2e épisode) ou de 80 mg une fois par jour (3e épisode). 4 Si la cytopénie est imputable à la leucémie, envisager une augmentation posologique à 180 mg une fois par jour.

PNN : polynucléaires neutrophiles.
Effets indésirables extra-hématologiques :
En cas de survenue d'un effet indésirable grave extra-hématologique sous dasatinib, le traitement doit être interrompu jusqu'à résolution de l'événement. Le traitement peut ensuite être repris, de manière appropriée, à une posologie réduite en fonction de la sévérité initiale de l'événement.

Chez l'enfant :
L'utilisation de Sprycel n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent en dessous de 18 ans par manque de données de sécurité et d'efficacité (cf Pharmacodynamie).

Sujets âgés :
Aucune différence pharmacocinétique liée à l'âge cliniquement significative n'a été observée chez ces patients. Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée chez le sujet âgé.

Insuffisance hépatique :
Aucune étude clinique avec Sprycel n'a été menée chez des patients présentant une altération de la fonction hépatique modérée à sévère (les essais ont exclu les patients dont les taux d'ALAT et/ou d'ASAT étaient > 2,5 fois la limite supérieure de la normale et/ou dont le taux de bilirubine totale était > 2 fois la limite supérieure de la normale). Dans la mesure où Sprycel est principalement métabolisé par le foie, l'exposition à Sprycel peut être augmentée en cas d'altération de la fonction hépatique. Sprycel doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Insuffisance rénale :
Aucun essai clinique n'a été mené avec Sprycel chez des patients présentant une diminution de la fonction rénale (les études ont exclu les patients présentant un taux sérique de la créatinine > 1,5 fois la limite supérieure de la normale). Dans la mesure où la clairance rénale de dasatinib et de ses métabolites est < 4 %, une diminution de la clairance totale chez les insuffisants rénaux n'est pas attendue.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Interactions médicamenteuses :

- Le dasatinib est un substrat et inhibiteur du cytochrome P450 (CYP) 3A4. Par conséquent, il existe un risque potentiel d'interaction avec d'autres médicaments coadministrés, qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4 ou qui modulent son activité (cf Interactions).
- L'utilisation concomitante de dasatinib et de médicaments puissants inhibiteurs du CYP3A4 (ex : kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, ritonavir, télithromycine) peut augmenter l'exposition au dasatinib. Par conséquent, chez les patients traités par le dasatinib, l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée (cf Interactions).
- L'utilisation concomitante de dasatinib et de médicaments inducteurs du CYP3A4 (ex : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital ou préparations à base de plantes contenant Hypericum perforatum connu sous le nom de millepertuis) peut réduire de manière substantielle l'exposition au dasatinib et ainsi potentiellement augmenter le risque d'échec thérapeutique. Par conséquent, chez les patients recevant du dasatinib, les médicaments administrés de manière concomitante devront être choisis pour avoir un faible potentiel d'induction du CYP3A4 (cf Interactions).
- L'utilisation concomitante de dasatinib et d'un substrat du CYP3A4 pourrait augmenter l'exposition à ce dernier. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la coadministration de dasatinib et d'un substrat du CYP3A4 à faible index thérapeutique, comme notamment astémizole, terfénadine, cisapride, pimozide, quinidine, bépridil ou alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine) : cf Interactions.
- L'utilisation concomitante de dasatinib et d'un antihistaminique H2 (ex : famotidine), d'un inhibiteur de pompe à protons (ex : oméprazole) ou d'hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium peut réduire l'exposition au dasatinib.
  Les antihistaminiques H2 et les inhibiteurs de pompe à protons ne sont pas recommandés. Les produits à base d'hydroxyde d'aluminium et/ou d'hydroxyde de magnésium devraient être administrés au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de dasatinib (cf Interactions).

Populations particulières :
Il n'existe actuellement pas de donnée clinique disponible sur l'utilisation de Sprycel chez les patients présentant une altération modérée à sévère de la fonction hépatique. Il est recommandé d'administrer Sprycel avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (cf Posologie/Mode d'administration).
Principaux effets indésirables :

- Myélosuppression :
  Le traitement par le dasatinib est associé à des anémies, des neutropénies et des thrombocytopénies. Leur survenue est plus fréquente dans les phases avancées de LMC ou de LAL Ph+, que dans les phases chroniques de LMC. Des numérations de la formule sanguine doivent être effectuées une fois par

semaine durant les 2 premiers mois, puis une fois par mois, et en fonction de l'état clinique. Les cas de myelosuppression ont généralement été reversibles et le plus souvent pris en charge par un arrêt temporaire du dasatinib ou par une réduction de dose (cf Posologie/Mode d'administration et Effets indésirables). Dans une étude de phase III d'optimisation de dose chez les patients en phase chronique de LMC, des myélosuppressions de grade 3 ou 4 ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités avec 70 mg deux fois par jour que chez les patients traités avec 100 mg une fois par jour.

- Accidents hémorragiques : dans l'ensemble des études cliniques, une hémorragie sévère du système nerveux central (SNC) est survenue chez moins de 1 % des patients. 9 cas ont été fatals dont 6 ont été associés à une thrombocytopénie de grade 4 selon le Common Toxicity Criteria (CTC). Une hémorragie gastro-intestinale de grade 3 ou 4 est survenue chez 4 % des patients et a généralement nécessité l'interruption du traitement et des transfusions. D'autres hémorragies de grade 3 ou 4 sont survenues chez 2 % des patients. La plupart de ces évènements hémorragiques liés au traitement ont été associés à une thrombocytopénie de grade 3 ou 4 (cf Effets indésirables).
- Les patients traités par des médicaments antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants ont été exclus des études cliniques initiales conduites avec Sprycel. Dans les études suivantes, l'utilisation concomitante de Sprycel et d'anticoagulants, acide acétylsalicylique, et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) était autorisée lorsque le taux de plaquettes était > 50 000-75 000/mm^3. Des précautions doivent être prises chez les patients nécessitant un traitement par des médicaments antiagrégants plaquettaires ou par anticoagulants.
- Rétention hydrique : Le dasatinib est associé à des rétentions hydriques. Dans l'ensemble des études cliniques, des rétentions hydriques de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez 10 % des patients, incluant des épanchements pleuraux et péricardiques de grade 3 ou 4, rapportés respectivement chez 7 % et 1 % des patients. Des ascites et des oedèmes généralisés de grade 3 ou 4 ont été rapportés pour chacun d'eux chez moins de 1 % des patients. Des oedèmes pulmonaires non cardiogéniques de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 1 % des patients. Les patients développant des symptômes évoquant un épanchement pleural tels qu'une dyspnée ou une toux sèche, doivent être explorés par des radiographies pulmonaires. Les épanchements pleuraux sévères peuvent nécessiter des ponctions évacuatrices et la mise sous oxygène. Les rétentions hydriques ont généralement été prises en charge par des traitements symptomatiques dont des diurétiques et des cures courtes de stéroïdes. Alors que le profil de tolérance de Sprycel dans la population âgée était similaire à celui de la population plus jeune, les patients âgés de 65 ans et plus sont susceptibles de développer plus de rétentions hydriques et doivent être étroitement surveillés. Les rétentions hydriques ont été rapportées moins fréquemment chez les patients traités avec un schéma en une prise par jour comparé à un schéma en deux prises par jour dans deux études de phase III d'optimisation de dose (cf Effets indésirables).
- Allongement de l'intervalle QT :
  Les données in vitro suggèrent que Sprycel peut potentiellement entraîner un allongement de la repolarisation ventriculaire cardiaque (intervalle QT) : cf Sécurité préclinique. Chez 865 patients atteints de leucémie traités par le dasatinib dans les études cliniques de phase II, les variations moyennes de l'intervalle QTc par rapport à la valeur initiale (utilisant la méthode de Fredericia QTcF) étaient de 4 à 6 ms ; la valeur maximale de la limite supérieure des intervalles de confiance à 95 % des variations moyennes était < 7 ms (cf Effets indésirables). Parmi les 2182 patients ayant reçu du dasatinib dans les études cliniques, 14 (< 1 %) ont eu une prolongation de l'intervalle QTc rapportée comme un effet indésirable. 21 patients (< 1 %) ont eu un QTcF > 500 ms. Le dasatinib doit être administré avec précaution chez les patients présentant ou susceptibles de développer un allongement de l'intervalle QTc. Cela inclut les patients présentant une hypokaliémie ou une hypomagnésémie, les patients présentant un syndrome d'allongement congénital du QT, les patients traités par des médicaments antiarythmiques ou d'autres médicaments susceptibles d'entraîner un allongement de l'intervalle QT et les patients ayant reçu des doses cumulatives d'anthracyclines élevées.
  L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant administration de dasatinib.
- Les patients présentant des maladies cardiovasculaires incontrôlées ou importantes n'ont pas été inclus dans les études cliniques.

Lactose :

Ce médicament contient 135 mg de lactose monohydraté pour une dose quotidienne de 100 mg et 189 mg de lactose monohydraté pour une dose quotidienne de 140 mg. Les patients présentant un problème héréditaire rare d'intolérance au galactose, une déficience en lactase Lapp ou une malabsorption du glucose ou du galactose, ne devraient pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Substances actives susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de dasatinib :

Les études in vitro montrent que le dasatinib est un substrat du CYP3A4. L'utilisation concomitante de dasatinib et de médicaments puissants inhibiteurs du CYP3A4 (ex : kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, ritonavir, télithromycine) peut augmenter l'exposition au dasatinib. Par conséquent, chez les patients recevant du dasatinib, l'administration systémique d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 n'est pas recommandée.

Aux concentrations cliniquement significatives, la liaison de dasatinib aux protéines plasmatiques est approximativement de 96 % sur la base des expériences in vitro. Aucune étude d'évaluation de l'interaction de dasatinib avec d'autres médicaments liés aux protéines n'a été menée. L'altération de cette interaction et sa signification clinique ne sont pas connues.

Substances actives susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de dasatinib :

L'administration de dasatinib après 8 jours d'administration quotidienne, le soir, de 600 mg de rifampicine, puissant inducteur du CYP3A4, réduit l'ASC (aire sous la courbe) de dasatinib de 82 %. D'autres médicaments inducteurs du CYP3A4 (ex : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazepine, phénobarbital ou préparations à base de plante contenant de l'Hypericum perforatum connu sous le nom de millepertuis) peuvent également augmenter le métabolisme et diminuer les concentrations plasmatiques de dasatinib. En conséquence, l'utilisation concomitante de dasatinib et de puissants inducteurs du CYP3A4 n'est pas recommandée. Chez les patients pour lesquels la rifampicine ou d'autres inducteurs du CYP3A4 sont indiqués, des thérapeutiques alternatives entraînant une induction enzymatique plus faible doivent être envisagées.

Antihistaminiques H2 et inhibiteurs de pompe à protons :

Une inhibition prolongée de la sécrétion acide gastrique par des antihistaminiques H2 ou des inhibiteurs de pompe à protons (par exemple, famotidine, oméprazole) risque de réduire l'exposition au dasatinib. Dans une étude en dose unique conduite chez des volontaires sains, l'administration de famotidine 10 heures avant une dose unique de Sprycel a réduit l'exposition à dasatinib de 61 %. L'utilisation d'antiacides doit être envisagée en remplacement des antihistaminiques H2 ou des inhibiteurs de pompe à protons chez les patients traités par Sprycel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Antiacides :

Des données non cliniques montrent que la solubilité du dasatinib est pH-dépendante. Chez des sujets sains, l'utilisation concomitante d'antiacides à base d'hydroxyde d'aluminium/d'hydroxyde de magnésium avec Sprycel a réduit l'ASC d'une dose unique de Sprycel de 55 % et la Cmax de 58 %. Cependant, lorsque les antiacides ont été administrés 2 heures avant une dose unique de Sprycel, aucun changement significatif de la concentration ou de l'exposition au dasatinib n'a été observé. Par conséquent, les antiacides peuvent être administrés au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de Sprycel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Substances actives dont les concentrations plasmatiques sont susceptibles d'être modifiées par le dasatinib :

L'utilisation concomitante du dasatinib et d'un substrat du CYP3A4 peut augmenter l'exposition au substrat du CYP3A4. Dans une étude chez des sujets sains, une dose unique de 100 mg de dasatinib a augmenté l'ASC et la Cmax de la simvastatine, substrat connu du CYP3A4, de 20 % et 37 % respectivement. On ne peut pas exclure une augmentation de cet effet suite à des doses répétées de dasatinib. Par conséquent, les substrats du CYP3A4 connus pour avoir un faible index thérapeutique (ex : astémizole, terfénadine, cisapride, pimozide, quinidine, bépridil ou alcaloïdes de l'ergot de seigle [ergotamine, dihydroergotamine]) devraient être administrés avec précaution chez les patients recevant du dasatinib (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les données in vitro montrent un risque potentiel d'interaction avec les substrats du CYP2C8, tels les glitazones.

DC GROSSESSE et ALLAITEMENT

Grossesse :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de dasatinib chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'humain n'est pas connu. Sprycel ne doit pas être utilisé durant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. En cas d'utilisation pendant la grossesse, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le foetus.

Allaitement :

Les données sur l'excrétion du dasatinib dans le lait maternel humain ou animal sont limitées/insuffisantes. Les données physicochimiques et les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles orientent vers une excrétion du dasatinib dans le lait maternel et le risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.
L'allaitement devrait être interrompu durant le traitement par Sprycel.

Fertilité :

Les effets du dasatinib sur le sperme sont inconnus, par conséquent les hommes ou les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients doivent être informés de potentiels effets indésirables tels que des étourdissements ou une vision floue pendant le traitement par dasatinib. En conséquence, une attention particulière en cas de conduite de véhicule ou de machines est recommandée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à Sprycel de 2182 patients traités dans les études cliniques avec un suivi minimum de 24 mois (dose initiale de 100 mg une fois par jour, 140 mg une fois par jour, 50 mg deux fois par jour, ou 70 mg deux fois par jour). Sur les 2182 patients traités, 25 % étaient âgés de 65 ans ou plus, tandis que 5 % étaient âgés de >= 75 ans ou plus. La durée médiane du traitement était de 15 mois (de 0,03 à 31 mois).
La majorité des patients traités par Sprycel ont présenté des effets indésirables au cours du traitement. La plupart de ces réactions ont été d'intensité légère à modérée. Le traitement a été interrompu pour cause d'effets indésirables chez 14 % des patients en phase chronique de LMC, 15 % en phase accélérée, 15 % en phase blastique myéloïde, et 8 % en phase blastique lymphoïde de LMC et 8 % des LAL Ph+. Dans l'étude de phase III d'optimisation de dose chez des patients en phase chronique de LMC, le taux d'arrêt de traitement pour effets indésirables était plus bas chez les patients traités avec 100 mg une fois par jour que chez les patients traités avec 70 mg deux fois par jour (8 % et 15 % respectivement) ; les taux d'interruption et de réduction de dose étaient également plus bas chez les patients traités avec 100 mg une fois par jour que chez les patients traités avec 70 mg deux fois par jour. Des réductions et des interruptions de doses moins fréquentes ont également été rapportées chez les patients en phase avancées de LMC et les LAL Ph+ traités avec 140 mg une fois par jour que chez ceux traités avec 70 mg deux fois par jour.
La majorité des patients en phase chronique de LMC intolérants à l'imatinib ont pu tolérer le traitement par dasatinib. Dans les études cliniques en phase chronique de LMC, 10 des 214 patients intolérants à l'imatinib ont développé la même toxicité non hématologique de grade 3 ou 4 avec Sprycel qu'avec le traitement antérieur par imatinib : 8 de ces 10 patients ont eu des réductions de doses et ont été en mesure de continuer leur traitement.
Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été : rétention hydrique (dont épanchement pleural), diarrhée, céphalée, nausée, rash cutané, dyspnée, hémorragie, fatigue, douleur musculosquelettique, infection, vomissement, toux, douleur abdominale et fièvre.
Une neutropénie fébrile liée au médicament a été rapportée chez 5 % des patients.
Divers effets indésirables, tels qu'épanchement pleural, ascite, oedème pulmonaire et épanchement péricardique avec ou sans oedème superficiel, ont été décrits dans le cadre de « rétention hydrique ». L'utilisation de dasatinib est associée à une rétention hydrique de grade 3 ou 4 chez 10 % des patients. Des épanchements pleuraux et péricardiques de grade 3 ou 4 ont été rapportés respectivement chez 7 % et 1 % des patients. Des ascites et des oedèmes généralisés de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez moins de 1 % des patients. 1 % des patients a eu un oedème pulmonaire de grade 3 ou 4. Les rétentions hydriques ont été prises en charge par des traitements symptomatiques dont des diurétiques et des courtes cures de stéroïdes. Alors que le profil de tolérance de Sprycel dans la population âgée était similaire à celui de la population plus jeune, les patients âgés de 65 ans et plus sont susceptibles de développer plus de rétentions hydriques et doivent être étroitement surveillés (cf Mises en

garde/Precautions d'emploi)
Des evenements hemorragiques lies au medicament, allant des petechies et epistaxis aux hemorragies gastro-intestinales de grade 3 ou 4 et hemorragies du systeme nerveux central (SNC) de grade 3 ou 4 ont ete rapportes chez les patients traites par Sprycel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une hemorragie severe du SNC est survenue chez < 1 % des patients ; 9 cas ont ete fatals dont 6 associés à une thrombocytopénie de grade CTC 4. Une hemorragie gastro-intestinale de grade 3 ou 4 est survenue chez 4 % des patients et a généralement necessité l'interruption du traitement et des transfusions. D'autres hemorragies de grade 3 ou 4 sont survenues chez 2 % des patients. La plupart de ces événements hemorragiques liés au traitement ont généralement été associés à une thrombocytopénie de grade 3 ou 4. Le traitement par Sprycel est associé à des anémies, des neutropénies et des thrombocytopénies. Leur survenue est plus fréquente chez les patients en phase avancée de LMC ou avec une LAL Ph+ qu'en phase chronique de LMC (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Dans l'étude de phase III d'optimisation de dose chez des patients en phase chronique de LMC (durée médiane de traitement de 22 mois), l'incidence des épanchements pleuraux et des insuffisances cardiaques congestives/dysfonctionnements cardiaques a été plus faible chez les patients traités avec Sprycel 100 mg une fois par jour que chez des patients traités avec Sprycel 70 mg deux fois par jour (tableau 2a). La myélosuppression a également été rapportée moins fréquemment avec 100 mg une fois par jour (cf Anomalies biologiques ci-dessous).

Tableau 2a : Effets indésirables sélectionnés rapportés dans l'étude de phase III d'optimisation de dose : phase chronique de LMC :

	100 mg 1 fois/jour n = 165		140 mg 1 fois/jour n = 163	
	Tous grades	Grades 3/4	Tous grades	Grades 3/4
Terme préférentiel	Pourcentage (%) de patients			
Diarrhée	25	1	29	4
Rétention hydrique	30	4	40	7
- OEdème superficiel	17	0	17	1
- Épanchement pleural	14	2	25	5
- OEdème généralisé	3	0	5	0
- Insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque	0	0	4	1
- Épanchement péricardique	2	1	6	2
- OEdème pulmonaire	0	0	0	0
- Hypertension pulmonaire	0	0	< 1	0
Hémorragie				
- Saignement gastro-intestinal	2	1	2	0

	50 mg 2 fois/jour n = 167		70 mg 2 fois/jour n = 167	
	Tous	Grades	Tous	Grades
Hémorragie				
- Saignement gastro-intestinal	8	6	12	6

Dans les études cliniques, il a été recommandé d'interrompre le traitement par imatinib au moins 7 jours avant le traitement par Sprycel.

Effets indésirables :

Les effets indésirables suivants, en dehors des anomalies biologiques, ont été observés chez les patients ayant participé aux études cliniques Sprycel.
Ces effets sont présentés par système classe-organe et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (>= 1/10) ; fréquent (>= 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (>= 1/1 000 à < 1/100) ; rare (>= 1/10 000 à < 1/1000). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.
Investigations :

- Fréquent : perte de poids, prise de poids.
- Peu fréquent : augmentation de la phospho-créatine-kinase sanguine.

Affections cardiaques :

- Fréquent : insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque[a], épanchement péricardique, arythmie (dont tachycardie), palpitations.
- Peu fréquent : infarctus du myocarde, allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, péricardite, arythmie ventriculaire (incluant tachycardie ventriculaire), angine de poitrine, cardiomégalie.
- Rare : cœur pulmonaire, myocardite, syndrome coronaire aigu.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Fréquent : neutropénie fébrile, pancytopénie.
- Rare : aplasie érythrocytaire.

Affections du système nerveux :

- Très fréquent : maux de tête.
- Fréquent : neuropathie (dont neuropathie périphérique), étourdissement, dysgueusie, somnolence.
- Rare : accident cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire, convulsion.

Affections oculaires :

- Fréquent : trouble visuel (incluant perturbation de la vue, vision trouble et réduction de l'acuité visuelle), sécheresse oculaire.
- Peu fréquent : conjonctivite.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

- Fréquent : acouphènes.
- Peu fréquent : vertige.

	grades	3/4	grades	3/4
Terme préférentiel	Pourcentage (%) de patients			
Diarrhée	31	2	27	4
Rétention hydrique	35	5	38	10
- OEdème superficiel	18	0	19	1
- Épanchement pleural	23	4	23	5
- OEdème généralisé	0	0	< 1	0
- Insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque	1	1	5	2
- Épanchement péricardique	5	2	2	1
- OEdème pulmonaire	1	1	3	1
- Hypertension pulmonaire	1	0	1	1
Hémorragie				
- Saignement gastro-intestinal	5	3	4	2

Dans l'étude de phase III d'optimisation de dose chez les patients en phase avancée de LMC et les patients atteints de LAL Ph+ (durée médiane de traitement de 14 mois pour les phases accélérées de LMC, 3 mois pour les phases blastiques myéloïdes de LMC, 4 mois pour les phases blastiques lymphoïdes et 3 mois pour les LAL Ph+), une rétention hydrique (épanchement pleural et épanchement péricardique) a été rapportée moins fréquemment chez les patients traités avec Sprycel 140 mg une fois par jour que chez les patients traités avec 70 mg deux fois par jour (tableau 2b).

Tableau 2b : Effets indésirables sélectionnés rapportés dans l'étude de phase III d'optimisation de dose : phase avancées de LMC et LAL Ph+ :

	140 mg 1 fois/jour n = 304		70 mg 2 fois/jour n = 305	
	Tous grades	Grades 3/4	Tous grades	Grades 3/4
Terme préférentiel	Pourcentage (%) de patients			
Diarrhée	28	3	29	4
Rétention hydrique	32	6	43	11
- OEdème superficiel	15	0	19	1
- Épanchement pleural	20	6	32	7
- OEdème généralisé	2	0	3	1
- Insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque	1	0	2	1
- Épanchement péricardique	2	1	6	2
- OEdème pulmonaire	1	1	3	1
- Ascites	0	0	1	0
- Hypertension pulmonaire	0	0	1	0

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Très fréquent : épanchement pleural, dyspnée, toux.
- Fréquent : œdème pulmonaire, hypertension pulmonaire, infiltration pulmonaire, pneumonite.
- Peu fréquent : bronchospasme, asthme.
- Rare : syndrome de détresse respiratoire aigu.

Affections gastro-intestinales :

- Très fréquent : diarrhée, vomissement, nausée, douleur abdominales.
- Fréquent : saignement gastro-intestinal, colite (dont colite neutropénique), gastrite, inflammation des muqueuses (dont mucite/stomatites), dyspepsie, distension abdominale, constipation, troubles des tissus mous de la bouche.
- Peu fréquent : pancréatite, ulcère gastro-intestinal haut, œsophagite, ascite, fissure anale, dysphagie.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Peu fréquent : insuffisance rénale, pollakiurie, protéinurie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Très fréquent : rash cutané[b].
- Fréquent : alopécie, dermatite (dont eczéma), prurit, acné, sécheresse cutanée, urticaire, hyperhydrose.
- Peu fréquent : syndrome de Sweet (dermatose neutrophilique aiguë fébrile), photosensibilité, trouble pigmentaire, panniculite, ulcère cutané, affections bulleuses, trouble unguéal, syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Très fréquent : douleur musculosquelettique.
- Fréquent : arthralgie, myalgie, inflammation musculaire, faiblesse musculaire, raideur musculosquelettique.
- Peu fréquent : rhabdomyolyse.
- Rare : tendinites.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquent : anorexie, troubles de l'appétit, hyperuricémie.

Infections et infestations :

- Très fréquent : infection (dont infection bactérienne, virale, fongique, non spécifique).
- Fréquent : septicémie (d'issue parfois fatale), pneumonie (dont infection bactérienne, virale, et fongique), infection/inflammation des voies respiratoires hautes, infection virale herpétique, entérocolite.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :

- Fréquent : contusion.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont kystes et polypes) :

- Peu fréquent : syndrome de lyse tumorale.

Affections vasculaires :

- Très fréquent : hémorragie[a].
- Fréquent : hypertension, flush.
- Peu fréquent : hypotension, thrombophlébite.
- Rare : livedo.

Troubles généraux et accident liés au site d'injection :

- Très fréquent : fatigue, oedème superficiel[d], pyrexie.
- Fréquent : asthénie, douleur, douleur dans la poitrine, oedème généralisé, frissons.
- Peu fréquent : malaise, intolérance à la température.

Affections du système immunitaire :

- Peu fréquent : hypersensibilité (dont érythème noueux).

Affections hépatobiliaires :

- Peu fréquent : hépatite, cholestase.
- Rare : cholécystite.

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Peu fréquent : gynécomastie, dysménorrhée.

Affections psychiatriques :

- Fréquent : dépression, insomnie.
- Peu fréquent : anxiété, état confusionnel, affection de l'humeur, diminution de la libido.

[a] Inclut dysfonctionnement ventriculaire, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, cardiomyopathie congestive, dysfonctionnement diastolique, diminution de la fraction d'éjection et insuffisance ventriculaire.
[b] Inclut éruption cutanée liée au médicament, érythème, érythème polymorphe, érythrose, rash exfoliant, rash d'origine fongique, érythème généralisé, rash génital, rash cutané à la chaleur, milium, rash, rash érythémateux, rash folliculaire, rash généralisé, rash maculaire, rash maculopapuleux, rash papuleux, rash prurigineux, rash pustuleux, rash vésiculaire, exfoliation cutanée, irritation cutanée et urticaire vésiculeux.
[c] Exclut les hémorragies gastro-intestinales et les hémorragies du système nerveux central ; ces effets secondaires sont reportés dans le système classe-organe des affections gastro-intestinales et des affections du système nerveux respectivement.
[d] Inclut gonflement des oreilles, oedème conjonctival, oedème des yeux, gonflement des yeux, oedème des paupières, oedème de la face, oedème gravitationnel, oedème de la lèvre, oedème localisé, oedème maculaire, oedème génital, oedème de la bouche, oedème périphérique, oedème orbital, oedème pénien, oedème périorbital, oedème prenant le godet, oedème scrotal, gonflement de la face et oedème de la langue.

Anomalies biologiques :

Hématologie :

Des cytopénies (thrombocytopénie, neutropénie et anémie) ont systématiquement été associées aux LMC. Cependant, la survenue des cytopénies s'est montrée clairement dépendante de la phase de la maladie. La fréquence des anomalies hématologiques de grade 3 ou 4 est présentée dans le tableau 3.

Tableau 3 : Anomalies biologiques hématologiques de grade CTC 3/4 dans les études cliniques :

Paramètres hématologiques	*Pourcentage de patients (%)*			
	Phase chronique* (n = 1150)	Phase accelerée (n = 502)	Phase blastique myeloïde (n = 280)	Phase blastique lymphoïde et LAL Ph+ (n = 250)
Neutropénie	47	69	80	78
Thrombocytopénie	41	72	81	78
Anémie	19	55	75	46

Grades CTC : neutropénie (grade 3 >= 0,5 - 1,0 × 10^9/l, grade 4 < 0,5 × 10^9/l) ; thrombocytopénie (grade 3 >= 10 - 50 × 10^9/l, grade 4 < 10 × 10^9/l) ; anémie (hémoglobine grade 3 >= 65-80 g/l, grade 4 < 65 g/l).

* Les données concernant la phase chronique incluent des patients traités par Sprycel toutes doses confondues.

Dans l'étude de phase III d'optimisation de dose chez les patients en phase chronique de LMC, la fréquence des neutropénies, thrombocytopénies et anémies était plus faible dans le groupe Sprycel 100 mg une fois par jour que dans le groupe Sprycel 70 mg deux fois par jour.

Chez les patients ayant présenté des myélosuppressions de grade 3 ou 4, le retour à la normale est généralement survenu après de brèves interruptions et/ou réductions de dose et après arrêt définitif du traitement dans 5 % des cas. La plupart des patients ont poursuivi le traitement sans récidive d'autres signes de myélosuppression.

Biochimie :

Des augmentations des transaminases ou de la bilirubine à un grade 3 ou 4 ont été rapportées chez < 1 % des patients atteints de LMC en phase chronique, mais cette fréquence a été supérieure chez les patients atteints de LMC avancées et dans les LAL Ph+ atteignant 1 % à 7 % des patients. Cet événement a été habituellement traité par réduction de dose ou par interruption de traitement. Dans les études de phase III d'optimisation de dose, des élévations de transaminases ou de bilirubine de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez <= 1 % des patients en phase chronique de LMC avec une incidence faible, similaire dans les quatre groupes de traitement ; des élévations ont été rapportées chez 2 % et 4 % des patients en phase avancée de LMC et LAL Ph+. Environ 5 % des patients traités par dasatinib qui avaient une calcémie normale ont présenté une hypocalcémie transitoire de grade 3 ou 4 durant l'étude. En général, la survenue d'une hypocalcémie n'était pas associée à des symptômes cliniques. Les patients ayant développé une hypocalcémie de grade 3 ou 4 ont vu leur taux revenir à la normale après supplémentation orale. Des hypocalcémies, hypokaliémies et hypophosphatémies de grades 3 et 4 ont été rapportées dans toutes les phases de LMC mais ont été rapportées à une fréquence plus élevée chez les patients en phase blastique myéloïde ou blastique lymphoïde de LMC et LAL Ph+. Des élévations de la créatinine de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez moins de 1% des patients en phase chronique de LMC et cette fréquence était augmentée de 1 % à 4% chez les patients en phase avancée de LMC.

Electrocardiogramme :

Dans les 5 études cliniques de phase II, 865 patients leucémiques recevant Sprycel à la dose de 70 mg deux fois par jour ont eu des ECG répétés et effectués à des temps prédéfinis avant traitement et en cours de traitement, avec lecture centralisée. L'intervalle QT a été corrigé en fonction de la fréquence cardiaque selon la méthode de Fredericia. A toutes les évaluations post-dose faites au 8e jour, les variations moyennes de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur initiale étaient de 4 à 6 ms ; la valeur maximale de la limite supérieure des intervalles de confiance à 95 % des variations moyennes était < 7 ms. Parmi les 2182 patients ayant reçu Sprycel dans les études cliniques, 14 (< 1 %) ont eu une prolongation de l'intervalle QTc rapportée comme un événement indésirable. 21 patients (< 1 %) ont eu un QTcF > 500 ms (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC SURDOSAGE

Les observations de surdosage de Sprycel dans les études cliniques se limitent à des cas isolés. Un surdosage de 280 mg par jour pendant une semaine a été rapporté chez 2 patients et les 2 ont développé une diminution significative du nombre de plaquettes. Compte tenu que le dasatinib est associé à des myélosuppressions de grade 3 ou 4 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), les patients ayant absorbé une dose plus importante que la dose recommandée doivent être étroitement surveillés pour la myélosuppression et un traitement symptomatique approprié doit être donné.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur de protéine kinase (code ATC : L01XE06).

Le dasatinib inhibe l'activité de la kinase BCR-ABL, des kinases de la famille SRC, d'un certain nombre d'autres kinases oncogènes sélectives dont le c-KIT, des récepteurs de l'éphrine (EPH), et du récepteur ß du PDGF. Le dasatinib est un inhibiteur puissant de la kinase BCR-ABL agissant à des concentrations subnanomolaires de 0,6-0,8 nM. Il se lie aussi bien à la forme active qu'à la forme inactive de l'enzyme BCR-ABL.

In vitro, le dasatinib est actif sur différentes lignées cellulaires leucémiques sensibles et résistantes à l'imatinib. Ces études non cliniques ont montré que le dasatinib peut surmonter les résistances à l'imatinib provoquées par l'hyperexpression de BCR-ABL, les mutations du domaine de la kinase BCR-ABL, l'activation de voies de signalisation alternatives impliquant les kinases de la famille SRC (LYN, HCK) et l'hyperexpression du gène MDR (Multi Drug Resistance). De plus, le dasatinib inhibe les kinases de la famille SRC à une concentration subnanomolaire.

In vivo sur des modèles murins, le dasatinib a empêché la progression de la LMC de la phase chronique à la phase blastique et a prolongé la survie des souris porteuses de lignées cellulaires de LMC humaines de multiples origines dont le système nerveux central.

Études cliniques :

Dans l'étude de phase I, des réponses hématologiques et cytogénétiques ont été observées dans toutes les phases de LMC et dans les LAL Ph+, chez les 84 premiers patients traités et suivis jusqu'à 27 mois. Ces réponses ont été durables dans toutes les phases de LMC et dans les LAL Ph+.

Au total, 2182 patients ont été évalués dans les études cliniques : 25 % d'entre eux étaient âgés de 65 ans et plus, 5 % étaient âgés de 75 ans et plus. La tolérance et l'efficacité du dasatinib n'ont pas encore été étudiées chez l'enfant.

Essais cliniques de phase II dans la LMC :

Quatre études cliniques de phase II, bras unique, non contrôlées et ouvertes ont été menées dans le but de déterminer la tolérance et l'efficacité du dasatinib chez des patients atteints de LMC en phase chronique, accelerée ou blastique myéloïde, résistants ou intolérants à l'imatinib.

Une étude randomisée, non comparative a été conduite chez des patients en phase chronique, en échec à un traitement initial de 400 ou 600 mg d'imatinib. La dose initiale de dasatinib était de 70 mg deux fois par jour. Des adaptations posologiques ont été autorisées dans le but d'améliorer l'efficacité du traitement ou d'en réduire la toxicité (cf Posologie/Mode d'administration).

L'efficacité du dasatinib est jugée sur les taux de réponse hématologique ou cytogénétique.

La durabilité de la réponse et les taux de survie estimés fournissent une preuve supplémentaire du bénéfice clinique du dasatinib.

- LMC en phase chronique :

  Deux études cliniques ont été menées chez des patients résistants ou intolérants à l'imatinib ; l'objectif principal de ces études en terme d'efficacité était la réponse cytogénétique majeure (RCyM).

  1. Une étude ouverte, randomisée, non comparative, multicentrique a été menée chez des patients en échec d'un traitement préalable par imatinib à 400 ou 600 mg. Les patients ont été randomisés (2 : 1) pour recevoir respectivement soit du dasatinib (70 mg deux fois par jour) soit de l'imatinib (400 mg deux fois par jour). Un changement de bras de traitement était autorisé en cas de progression de la maladie ou d'intolérance au traitement non contrôlables par une modification de dose. Le critère principal était la RCyM à 12 semaines. Les résultats sont disponibles pour 150 patients : 101 étaient randomisés dans le groupe dasatinib et 49 dans le groupe imatinib (tous résistants à l'imatinib). Le délai médian entre le diagnostic et la randomisation était de 64 mois dans le bras dasatinib et de 52 mois dans le bras imatinib. Tous les sujets étaient largement prétraités. Sous imatinib une réponse hématologique complète (RHC) antérieure avait été obtenue chez 93 % de l'ensemble de cette population. Une RCyM à l'imatinib avait été obtenue antérieurement chez respectivement 28 % et 29 % des patients randomisés dans les bras dasatinib et imatinib.

     La durée médiane du traitement a été de 23 mois dans le bras dasatinib (avec 44 % des patients traités pendant plus de 24 mois à ce jour) et 3 mois pour imatinib (avec 10 % des patients traités pendant plus de 24 mois à ce jour). 93 % des patients dans le bras dasatinib et 82 % des patients dans le bras imatinib ont atteint une RHC avant tout changement de bras (cross-over).

     Après 3 mois, une RCyM a été observée plus souvent dans le bras

dasatinib (36 %) que dans le bras imatinib (29 %). Notamment, 22 % des patients ont atteint une réponse cytogénétique complète (RCyC) dans le bras dasatinib contre seulement 8 % dans le bras imatinib. Avec un traitement et un suivi plus long (médian de 24 mois), une RCyM a été obtenue chez 53 % des patients traités par dasatinib (RCyC obtenue chez 44 % d'entre eux) et chez 33 % des patients traités par imatinib (RCyC obtenue chez 18 % d'entre eux) avant changement de bras.
Parmi les patients ayant reçu imatinib 400 mg avant l'entrée dans l'étude, une RCyM a été obtenue chez 61 % des patients dans le bras dasatinib et chez 50 % des patients dans le bras imatinib.
Selon l'estimation de Kaplan-Meier, la proportion de patients ayant conservé une RCyM pendant 1 an était de 92 % (IC 95 % : [85 %-100 %]) pour dasatinib (97 % de RCyC, IC 95 % : [92 %-100 %]) et de 74 % (IC 95 % : [49 %-100 %]) pour imatinib (100 % de RCyC). La proportion de patients ayant conservé une RCyM pendant 18 mois était de 90 % (IC 95 % : [82 %-98 %]) pour dasatinib (94 % de RCyC, IC 95 % : [87 %-100 %]) et de 74 % (IC 95 % : [49 %-100 %]) pour imatinib (100 % de RCyC).
Selon l'estimation de Kaplan-Meier, la proportion de patients en survie sans progression (SSP) à 1 an était de 91 % (IC 95 % : [85 %-97 %]) pour dasatinib et de 73 % (IC 95 % : [54 %-91 %]) pour imatinib. La proportion de patients en SSP à 2 ans était de 86 % (IC 95 % : [78 %-93 %]) avec dasatinib et de 65 % (IC 95 % : [43 %-87 %]) pour imatinib.
Un total de 43 % des patients du bras dasatinib, et 82 % du bras imatinib ont été en échec de traitement, échec défini par une progression de la maladie ou un changement vers un autre traitement (réponse insuffisante, intolérance aux traitements de l'étude, etc.).
Le taux de réponse moléculaire majeur (défini par un rapport BCR-ABL/transcrits contrôles <= 0,1 % mesuré par RQ-PCR dans des échantillons de sang périphérique), avant changement de bras de traitement était de 29 % avec dasatinib et de 12 % avec imatinib.

2. Une étude ouverte, bras unique, multicentrique a été menée chez des patients résistants ou intolérants à l'imatinib (ex : les patients qui ont présenté une toxicité significative pendant le traitement par imatinib, empêchant la poursuite du traitement). Un total de 387 patients a été traité par dasatinib à la dose de 70 mg deux fois par jour (288 patients résistants et 99 intolérants). Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement était de 61 mois. La majorité des patients (53 %) a reçu un traitement antérieur par imatinib pendant plus de 3 ans. La majorité des patients résistants (72 %) a reçu de l'imatinib à une dose > 600 mg. En plus de l'imatinib, 35 % des patients avaient déjà reçu une chimiothérapie, 65 % de l'interféron, et 10 % ont déjà eu une transplantation médullaire.
38 % des patients présentaient en prétraitement des mutations connues pour induire des résistances à l'imatinib. La durée médiane du traitement sous dasatinib était de 24 mois avec 51 % de patients traités pendant plus de 24 mois à ce jour. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 4. Une RCyM a été obtenue chez 55 % des patients résistants à l'imatinib et chez 82 % des patients intolérants à l'imatinib. Avec un suivi minimal de 24 mois, 21 des 240 patients qui ont obtenu une RCyM ont progressé et la durée médiane de RCyM n'a pas été atteinte.
Selon l'estimation de Kaplan-Meier, 95 % (IC 95 % : [92 %-98 %]) des patients ont conservé une RCyM à 1 an et 88 % (IC 95 % : [83 %-93 %]) ont conservé une RCyM à 2 ans. La proportion de patients ayant conservé une RCyC à 1 an était de 97 % (IC 95 % : [94 %-99 %]) et la proportion de patients ayant conservé une RCyC à 2 ans était de 90 % (IC 95 % : [86 %-95 %]). 42 % des patients résistants à l'imatinib n'ayant jamais eu de RCyM antérieure sous imatinib (n = 188) ont obtenu une RCyM avec dasatinib.
Il y avait 45 mutations BCR-ABL différentes chez 38 % des patients inclus dans cette étude clinique. Une réponse hématologique complète ou une RCyM a pu être obtenue pour tous les types de mutation BCR-ABL associés à une résistance à l'imatinib sauf la mutation T315I. Les taux de RCyM à 2 ans étaient semblables quelque soit le statut mutationnel initial : toute mutation BCR-ABL, mutation de la boucle P ou absence de mutation (63 %, 61 % et 62 % respectivement).
Parmi les patients résistants à l'imatinib, le taux estimé de SSP était de 88 % (IC 95 % : [84 %-92 %]) à 1 an et de 75 % (IC 95 % : [69 %-81 %]) à 2 ans. Parmi les patients intolérants à l'imatinib, le taux estimé de SSP était de 98 % (IC 95 % : [95 %-100 %]) à 1 an et de 94 % (IC 95 % : [88 %-99 %]) à 2 ans.
Le taux de réponse moléculaire majeure à 24 mois était de 45 % (35 % chez les patients résistants à l'imatinib et 74 % chez les patients intolérants à l'imatinib).

- LMC en phase accélérée :
Une étude ouverte, bras unique, multicentrique a été menée chez des patients intolérants ou résistants à l'imatinib. Un total de 174 patients a reçu du dasatinib à la dose de 70 mg deux fois par jour (161 patients résistants et 13 intolérants à l'imatinib). Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement était de 82 mois. La durée médiane du traitement par le dasatinib a été de 14 mois avec 31 % de patients traités pendant > 24 mois à ce jour. Le taux de réponse moléculaire majeure (évaluée chez 41 patients avec une RCyC) était de 46 % à 24 mois. Des résultats complémentaires d'efficacité sont présentés dans le tableau 4.
- LMC en phase blastique myéloïde :
Une étude ouverte, bras unique, multicentrique a été menée chez des patients intolérants ou résistants à l'imatinib. Un total de 109 patients a reçu du dasatinib à la dose de 70 mg deux fois par jour (99 patients résistants et 10 intolérants à l'imatinib). Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement a été de 48 mois. La durée médiane du traitement par le dasatinib a été de 3,5 mois avec 12 % de patients traités pendant > 24 mois à ce jour. Le taux de réponse moléculaire majeure (évaluée chez 19 patients avec une RCyC) était de 68 % à 24 mois. Des résultats complémentaires d'efficacité sont présentés dans le tableau 4.

Essais cliniques dans la LMC en phase blastique lymphoïde et dans la LAL Ph+ :
Une étude ouverte, bras unique, multicentrique a été menée chez des patients atteints de LMC en phase blastique lymphoïde ou de LAL Ph+, résistants ou intolérants à un traitement antérieur par l'imatinib. Un total de 48 patients en phase blastique lymphoïde de LMC a reçu du dasatinib à la dose de 70 mg deux fois par jour (42 patients résistants et 6 intolérants à l'imatinib). Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement était de 28 mois. La durée médiane du traitement par le dasatinib était de 3 mois avec 2 % des patients traités pendant > 24 mois à ce jour. Le taux de réponse moléculaire majeure (l'ensemble des 22 patients traités avec une RCyC) était de 50 % à 24 mois. De plus, 46 patients atteints de LAL Ph+ ont reçu du dasatinib à la dose de 70 mg deux fois par jour (44 patients résistants et 2 intolérants à l'imatinib). Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement était de 18 mois. La durée médiane du traitement par le dasatinib a été de 3 mois avec 7 % de patients traités pendant > 24 mois à ce jour. Le taux de réponse moléculaire majeure (l'ensemble des 25 patients traités avec une RCyC) était de 52 % à 24 mois. Des résultats complémentaires d'efficacité sont présentés dans le tableau 4. On note que des réponses hématologiques majeures (RHMa) ont été obtenues rapidement (pour la plupart en 35 jours à partir de la première administration de dasatinib pour les patients atteints de LMC en phase blastique lymphoïde, et en 55 jours pour les patients atteints de LAL Ph+).

Tableau 4 : Efficacité de Sprycel dans les études cliniques de phase II à bras unique*

	Chronique (n = 387)	Accélérée (n = 174)	Blastique myéloïde (n = 109)	Blastique lymphoïde (n = 48)	LAL Ph+ (n = 46)
Réponse hématologique (%)**					
RHMa (IC à 95 %)	n/a	**64 (57-72)**	**33 (24-43)**	**35 (22-51)**	**41 (27-57)**
RHC (IC à 95 %)	**91 (88-94)**	50 (42-58)	26 (18-35)	29 (17-44)	35 (21-50)
NEL (IC à 95 %)	n/a	14 (10-21)	7 (3-14)	6 (1-17)	7 (1-18)
Durée de la RHMa (%, selon l'estimation de Kaplan-Meier)					
A 1 an	n/a	79 (71-87)	71 (55-87)	29 (3-56)	32 (8-56)
A 2 ans	n/a	60 (50-70)	41 (21-60)	10 (0-28)	24 (2-47)
Réponse cytogénétique** (%)					
RCyM (IC à 95 %)	**62 (57-67)**	40 (33-48)	34 (25-44)	52 (37-67)	57 (41-71)
RCyC (IC à 95 %)	54 (48-59)	33 (26-41)	27 (19-36)	46 (31-61)	54 (39-69)
Survie (%, selon les estimations de Kaplan-Meier)					
Survie sans progression					
A 1 an	97 (88-94)	64 (57-72)	35 (25-44)	14 (3-25)	21 (9-34)
A 2 ans	80 (75-84)	46 (38-54)	20 (11-29)	5 (0-13)	12 (2-23)
Globale					
A 1 an	97 (95-99)	83 (77-89)	48 (38-59)	30 (14-47)	35 (20-51)
A 2 ans	94 (91-97)	72 (64-79)	38 (27-50)	26 (10-42)	31 (16-47)

n/a : non applicable ; IC : intervalle de confiance ; LSN : limite supérieure de la normale.
* **Les chiffres en gras** correspondent aux résultats des critères primaires.
** Critère de réponse hématologique (toutes les réponses confirmées après 4 semaines) :
Réponse hématologique majeure (RHMa) = Réponse hématologique complète (RHC) + absence de signe de leucémie (NEL).

- RHC (LMC chronique) : numération leucocytaire <= LSN, plaquettes < 450 000/mm^3, absence de blastes ou de promyélocytes dans le sang périphérique, myélocytes + métamyélocytes dans le sang périphérique < 5 %, basophiles circulants dans le sang périphérique < 20 %, et absence de toute localisation extramédullaire.
- RHC (LMC avancée/LAL Ph+) : numération leucocytaire <= LSN, PN (polynucléaires neutrophiles) >= 1000/mm^3, plaquettes >= 100 000/mm^3, absence de blaste ou de promyélocyte dans le sang périphérique, blastes médullaires <= 5 %, myélocytes + métamyélocytes dans le sang périphérique < 5 %, basophiles circulants dans le sang périphérique < 20 %, et absence de toute localisation extramédullaire.
- NEL (absence de signe de leucémie) : mêmes critères que pour la RHC mais PN >= 500/mm^3 et < 1000/mm^3, et plaquettes >= 20 000/mm^3 et <= 100 000/mm^3.

*** Critère de réponse cytogénétique : complète (0 % de métaphases Ph+) ou partielle (> 0 %-35 %).
Réponse cytogénétique majeure (RCyM : 0 %-35 %) associant les réponses complète et partielle.
L'effet d'une transplantation médullaire après traitement par le dasatinib n'a pas été complètement évalué.
Etudes cliniques de phase III :
Deux études randomisées, ouvertes, ont été menées afin d'évaluer l'efficacité du dasatinib administré une fois par jour comparé à une administration deux fois par jour. Les résultats décrits ci-dessous sont basés sur un minimum de 24 mois de suivi après le début du traitement par dasatinib.

1. Dans l'étude en phase chronique de LMC, le critère primaire était la RCyM chez les patients résistants à l'imatinib. Le principal critère secondaire était la RCyM par niveau de dose totale quotidienne chez les patients résistants à l'imatinib. Les autres critères secondaires comprenaient la durée de la RCyM, la survie sans progression (SSP) et la survie globale. Un total de 670 patients, dont 497 étaient résistants à l'imatinib, ont été randomisés dans les groupes dasatinib 100 mg une fois par jour, 140 mg une fois par jour, 50 mg deux fois par jour ou 70 mg deux fois par jour. La durée médiane de traitement était approximativement de 22 mois (de < 1 mois à 31 mois).
L'efficacité a été obtenue dans tous les groupes de traitement par le dasatinib avec, en ce qui concerne le critère primaire, un schéma une prise par jour démontrant une efficacité comparable (non-infériorité) à celle du schéma deux prises par jour (différence dans la RCyM 1,9 % ; intervalle de confiance à 95 % [- 6,8 % - 10,6 %]. Le critère secondaire de l'étude a également montré une efficacité comparable (non-infériorité) entre la dose totale à 100 mg par jour et la dose totale à 140 mg par jour (différence dans la RCyM de - 0,2 % ;

intervalle de confiance à 95 % [- 8,9 % - 8,5 %]). Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Efficacité de Sprycel dans l'étude de phase III d'optimisation de dose : phase chronique de LMC :

Tous les patients	100 mg 1 fois/jour n = 167	50 mg 2 fois/jour n = 168	140 mg 1 fois/jour n = 167	70 mg 2 fois/jour n = 168
Patients résistants à l'imatinib	n = 124	n = 124	n = 123	n = 126
Taux de réponse hématologique[a] (%) (IC 95 %)				
RHC	92 (86-95)	92 (87-96)	87 (81-92)	88 (82-93)
Réponse cytogénique[b] (%) (IC 95 %)				
RCyM :				
- Tous les patients	63 (56-71)	61 (54-69)	63 (55-70)	61 (54-69)
- Patients résistants à l'imatinib	59 (50-68)	56 (47-65)	58 (49-67)	57 (48-66)
RCyC :				
- Tous les patients	50 (42-58)	50 (42-58)	50 (42-58)	54 (46-61)
- Patients résistants à l'imatinib	44 (35-53)	42 (33-52)	42 (33-52)	48 (39-57)
Réponse moléculaire majeure[c] (%) (IC 95 %)				
Tous les patients	69 (58-79)	70 (59-80)	72 (60-82)	66 (54-76)
Patients résistants à l'imatinib	72 (58-83)	69 (54-81)	63 (48-76)	64 (50-76)
Survie (%), (IC 95 %) estimations Kaplan-Meier				
Sans progression :				
- 1 an				
- Tous les patients	90 (86-95)	86 (81-92)	88 (82-93)	87 (82-93)
- Patients résistants à l'imatinib	88 (82-94)	84 (77-91)	86 (80-93)	85 (78-91)
- 2 ans				
- Tous les patients	80 (73-87)	76 (68-83)	75 (67-82)	76 (68-83)
- Patients résistants à l'imatinib	77 (68-85)	73 (64-82)	68 (59-78)	72 (63-81)
Survie globale :				
- 1 an				
- Tous les patients	96 (93-99)	96 (93-99)	96 (93-99)	94 (90-98)
- Patients résistants à l'imatinib	94 (90-98)	95 (91-99)	97 (93-100)	92 (87-97)
- 2 ans				
- Tous les patients	91 (86-96)	90 (86-95)	94 (90-97)	88 (82-93)
- Patients résistants à l'imatinib	89 (84-95)	89 (83-94)	94 (89-98)	84 (78-91)

2. [a] Critère de réponse hématologique (toutes les réponses confirmées après 4 semaines) : RHC (phase chronique de LMC) : PN <= LNS, plaquettes < 450 000/mm³, m blaste ni promyélocyte dans le sang périphérique, myélocytes plus métamyélocytes < 5 % dans le sang périphérique, basophiles < 20 % dans le sang périphérique, et pas d'envahissement extramédullaire.
[b] Critère de réponse cytogénétique : complète (0 % métaphases Ph+) ou partielle (> 0 %-35 %). RCyM (0 %-35 %) comprend à la fois les réponses complètes et partielles.
[c] Critère de réponse moléculaire majeure: définie comme BCR-ABL/transcrits contrôles <= 0,1 % par RQ-PCR dans les échantillons de sang périphérique. La réponse moléculaire était évaluée dans un sous-groupe de patients évalués qui présentaient une RCyC.
Selon les estimations de Kaplan-Meier, la proportion de patients traités avec dasatinib 100 mg une fois par jour qui ont maintenu une RCyM pendant 18 mois était de 93 % (IC à 95 % [88 %-98 %]) et 88 % (IC à 95 % [81 %-98 %]) pour les patients traités avec dasatinib 70 mg deux fois par jour. L'efficacité a également été évaluée chez les patients intolérants à l'imatinib. Dans cette population de patients qui ont reçu 100 mg une fois par jour, une RCyM a été obtenue dans 77 % des cas, une RCyC dans 67 % des cas et une réponse moléculaire majeure dans 64 % des cas. Selon les estimations de Kaplan-Meier, tous les patients intolérants à l'imatinib (100 %) ont maintenu leur RCyM pendant 1 an et 92 % (IC à 95 % : [80 %-100 %]) ont maintenu une RCyM pendant 18 mois. Le taux estimé de SSP dans cette population était de 97 % (IC à 95 % [92 %-100 %]) à 1 an et de 87 % (IC à 95 % [76 %-99 %]) à 2 ans. Le taux estimé de survie globale était de 100 % à 1 an et 95 % (IC à 95 % [88 %-100 %]) à 2 ans.
3. Dans l'etude en phase avancée de LMC et LAL Ph+, le critère primaire était la RHMa. Un total de 611 patients ont été randomisés dans les groupes dasatinib 140 mg une fois par jour ou 70 mg deux fois par jour. La durée médiane de traitement était approximativement de 6 mois (intervalle : 0,03 à 31 mois). Sur le critère primaire d'efficacité, le schéma une prise par jour a démontré une efficacité comparable (non-infériorité) à celle du schéma deux prises par jour (différence dans la RHMa de 0,8 % ; intervalle de confiance [- 7,1 %-8,7 %]). Les taux de réponse sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Efficacité de SPRYCEL dans l'étude de phase III d'optimisation de dose (Phase Avancées de LMC et LAL Ph+)

	140 mg une fois par jour			
	Accélérée (n = 158)	Blastique myéloïde (n = 75)	Blastique lymphoïde (n = 33)	LAL Ph+ (n = 40)
RHMa[a] (IC à 95 %)	66 % (59-74)	28 % (18-40)	42 % (26-61)	38 % (23-54)
- RHC[a][b] (IC à 95 %)	47 % (40-56)	17 % (10-28)	21 % (9-39)	33 % (19-49)
- NEL[a][b] (IC à 95 %)	19 % (13-26)	11 % (5-20)	21 % (9-39)	5 % (1-17)
RCyMa[c] (IC à 95 %)	39 % (31-47)	28 % (18-40)	52 % (34-69)	70 % (54-83)
- RCyC (IC à 95 %)	32 % (25-40)	17 % (10-28)	39 % (23-58)	50 % (34-66)

4

	70 mg deux fois par jour			
	Accélérée (n = 158)	Blastique myéloïde (n = 75)	Blastique lymphoïde (n = 33)	LAL Ph+ (n = 40)
RHMa[a] (IC à 95 %)	68 % (60-75)	28 % (19-40)	32 % (16-52)	32 % (19-48)
- RHC[a][b] (IC à 95 %)	52 % (44-60)	18 % (10-28)	14 % (4-33)	25 % (13-40)
- NEL[a][b] (IC à 95 %)	16 % (11-23)	11 % (5-20)	18 % (6-37)	7 % (1-19)
RCyMa[c] (IC à 95 %)	43 % (35-51)	30 % (20-42)	46 % (28-66)	52 % (37-68)
- RCyC (IC à 95 %)	33 % (26-41)	23 % (14-34)	43 % (25-63)	39 % (24-55)

5. IC = intervalle de confiance ; LNS = limite normale supérieure.
[a] Critère de réponse hématologique (toutes les réponses confirmées après 4 semaines) : réponse hématologique majeure (RHMa) = réponse hématologique complète (RHC) + pas de preuve de leucémie (NEL).
- RHC : numération leucocytaire <= LSN, PNN >= 1000/mm³, plaquettes >= 100 000/mm³, absence de blastes ou de promyélocytes dans le sang périphérique, blastes myéloïdes et sang <= 5 %, myélocytes plus métamyélocytes dans le sang périphérique < 5 %, basophiles dans le sang périphérique < 20 %, et pas d'envahissement extra-médullaire.
- NEL : même critères que pour la RHC mais ANC >= 500/mm³ et < 1000/mm³, ou plaquettes >= 20 000/mm³ et <= 100 000/mm³.

[b] CyM associe les réponses complète (0 % Ph+ en métaphase) et partielle (> 0 %-35 %).
La durée médiane de RHMa chez les patients en phase accélérée de LMC n'a été atteinte dans aucun des 2 groupes ; la médiane de SSP était respectivement de 25 et de 26 mois dans le groupe 140 mg une fois par jour et dans le groupe 70 mg deux fois par jour ; la médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe 140 mg une fois par jour et était de 31 mois dans le groupe 70 mg deux fois par jour.
Chez les patients en phase blastique myéloïde de LMC, la durée médiane de RHMa était respectivement de 8 et 9 mois pour le groupe 140 mg une fois par jour et pour le groupe 70 mg deux fois par jour ; la médiane de SSP était de 4 mois dans les deux groupes ; la médiane de survie globale était de 8 mois dans les deux groupes. Chez les patients en phase blastique lymphoïde de LMC, la durée médiane de RHMa était respectivement de 5 et de 8 mois pour le groupe 140 mg une fois par jour et pour le groupe 70 mg deux fois par jour ; la médiane de SSP était de 5 mois dans les deux groupes et la médiane de survie globale était de 11 et 9 mois respectivement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les propriétés pharmacocinétiques du dasatinib ont été évaluées chez 229 adultes sains et chez 84 patients.

Absorption :
Le dasatinib est rapidement absorbé chez les patients après administration orale, avec un pic de concentration entre 0,5 et 3 heures. Après administration orale, l'augmentation de l'exposition moyenne (ASC_{inf}) est approximativement proportionnelle à l'augmentation de la dose pour des posologies allant de 25 mg à 120 mg deux fois par jour. La demi-vie moyenne globale du dasatinib est approximativement de 5 à 6 heures chez les patients.
Les données obtenues chez les sujets sains après une dose unique de 100 mg de dasatinib 30 minutes après un repas riche en graisses ont révélé une augmentation de 14 % de l'ASC moyenne du dasatinib. L'absorption d'un repas pauvre en graisses 30 minutes avant l'administration du dasatinib a entraîné une augmentation moyenne de 21 % de l'ASC de dasatinib. Les effets de la prise alimentaire sur l'exposition au dasatinib ne sont pas cliniquement significatifs.

Distribution :
Chez les patients, le dasatinib a un volume de distribution apparent important (2505 l), suggérant que le médicament est fortement distribué dans l'espace extravasculaire. A des concentrations de dasatinib cliniquement significatives, la liaison aux protéines plasmatiques était de 96 % approximativement sur la base d'expériences in vitro.

Métabolisme :
Le dasatinib est fortement métabolisé chez l'homme par de multiples enzymes impliquées dans la production de métabolites. Chez des sujets sains ayant reçu une dose de 100 mg de dasatinib marqué au ^{14}C, le dasatinib sous forme inchangée représentait 29 % de la radioactivité circulante dans le plasma. Les concentrations plasmatiques et l'activité mesurée in vitro indiquent que les métabolites du dasatinib ne semblent pas jouer un rôle majeur dans la pharmacologie du produit. Le CYP3A4 est une enzyme majeure responsable du métabolisme du dasatinib.

Élimination :
L'élimination s'effectue principalement dans les fèces, en grande partie sous forme de métabolites. Après une dose orale unique de dasatinib marqué au ^{14}C, approximativement 89 % de la dose a été éliminée dans les 10 jours, 4 % et 85 % de la radioactivité étant retrouvés respectivement dans les urines et les fèces. Le dasatinib sous forme inchangée représente respectivement 0,1 % et 19 % de la dose dans les urines et les fèces, le reste étant éliminé sous forme de métabolites.

Altérations des fonctions hépatique et rénale :
Le dasatinib et ses métabolites sont peu excrétés par le rein. L'exposition au dasatinib peut être augmentée en cas d'altération de la fonction hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le profil de tolérance préclinique du dasatinib a été évalué dans un ensemble d'études in vitro et in vivo sur la souris, le rat, le singe et le lapin.
Les principales toxicités sont survenues dans les systèmes gastro-intestinal, hématopoïétique et lymphoïde.
La toxicité gastro-intestinale était dose-limitante chez le rat et le singe, l'intestin ayant été constamment un organe cible. Chez le rat, des diminutions minimes à modérées des composantes érythrocytaires ont été accompagnées de modifications de la moelle osseuse. Des changements similaires ont été observés chez le singe avec une incidence moindre. Une toxicité lymphoïde s'est traduite chez le rat par une déplétion lymphoïde des ganglions lymphatiques, de la rate et du thymus, et par une diminution du poids des organes lymphoïdes. Ces modifications des systèmes gastro-intestinal, hématopoïétique et lymphoïde ont été réversibles après l'arrêt du traitement.
Des modifications rénales ont été observées chez les singes traités pendant une période allant jusqu'à 9 mois et se sont limitées à une augmentation de la minéralisation rénale. Des hémorragies cutanées ont été observées dans une étude de toxicité aiguë à dose orale unique chez le singe, mais n'ont pas été observées dans des études de doses répétées chez le singe comme chez le rat. Chez le rat, le dasatinib a inhibé l'agrégation plaquettaire in vitro et a prolongé le temps de saignement in vivo, mais n'a pas provoqué d'hémorragie spontanée.
L'activité in vitro du dasatinib sur hERG et sur les fibres de Purkinje suggèrent un potentiel prolongement de la repolarisation ventriculaire cardiaque (intervalle QT). Cependant, dans une étude de dose unique in vivo sur des singes conscients soumis à des mesures télémétriques, il n'a pas été constaté de changement de l'intervalle QT ou de l'aspect des ondes de l'ECG.
Le dasatinib n'a pas montré de pouvoir mutagène dans les tests in vitro sur les cellules bactériennes (test d'Ames), ni de pouvoir génotoxique dans le test du micronoyau effectué in vivo chez le rat. Le dasatinib a montré un pouvoir clastogène in vitro sur des cellules d'ovaire de hamster chinois (OHC) en division.
Dans une étude conventionnelle évaluant la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, le dasatinib n'a pas affecté la fertilité des mâles ou des femelles, mais a induit une létalité embryonnaire à des niveaux de doses avoisinant l'exposition humaine en clinique. Dans les études de développement embryofoetal, le dasatinib a également induit chez le rat une létalité embryonnaire associée à une diminution de la taille des portées, ainsi qu'une altération du squelette foetal chez le rat et le lapin. Ces effets sont survenus à des doses qui n'induisaient pas de toxicité maternelle indiquant que le dasatinib est un toxique sélectif de la reproduction depuis l'implantation jusqu'à l'achèvement de l'organogenèse.
Chez la souris, l'immunosuppression induite par le dasatinib était liée à la dose, et a pu être efficacement contrôlée par une réduction de dose et/ou des changements du schéma thérapeutique. Le dasatinib a montré in vitro un potentiel phototoxique dans un test de relargage du rouge neutre dans des fibroblastes de souris.
Le dasatinib est considéré comme non phototoxique in vivo après une administration unique orale à des souris glabres femelles, à des expositions allant jusqu'à 3 fois l'exposition chez l'homme après une administration de la dose thérapeutique recommandée (basée sur l'ASC).
Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec le dasatinib.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Les comprimés sont constitués d'un comprimé noyau entouré d'un film pelliculé visant à éviter que les professionnels de santé soit exposés à la substance active.
Cependant, les professionnels de santé doivent porter des gants de chimiothérapie jetables, dans le cas où les comprimés sont involontairement écrasés ou cassés, ceci de manière à minimiser les risques d'exposition dermique.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
Prescription initiale hospitalière de 6 mois. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
AMM EU/1/06/363/007 ; CIP 34009377637 90 (rév. 26.02.2009) 20 mg
EU/1/06/363/008 ; CIP 34009377641 62 (rév. 26.02.2009) 50 mg
EU/1/06/363/009 ; CIP 34009377644 52 (rév. 26.02.2009) 70 mg
EU/1/06/363/011 ; CIP 34009391595 84 (rév. 26.02.2009) 100 mg

Prix : 2207.56 euros (60 comprimés à 20 mg)
4388.40 euros (60 comprimés à 50 mg)
4388.40 euros (60 comprimés à 70 mg)
4388.40 euros (30 comprimés à 100 mg)
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Inscrit sur la liste de rétrocession (dosages à 20 mg, 50 mg et 70 mg)

BRISTOL-MYERS SQUIBB
3, rue Joseph-Monier. BP 325
92506 Rueil-Malmaison cdx
Tel : 01 58 83 60 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tel (N° Azur) : 08 10 41 05 00. Fax : 01 58 83 66 98

E-mail : infomed@bms.com

Attention ! Cette monographie, actualisée, reflète l'information que vous venez de lire dans les Actualités VIDAL du 15 mai 2008.
Elle sera intégrée dans la banque médicaments VIDAL lors de la prochaine mise à jour.

TASIGNA
nilotinib

Formes et présentations | Composition | Indications | Posologie et mode d'administration | Contre-indications | Mises en garde et précautions d'emploi | Interactions | Grossesse et allaitement | Conduite et utilisation de machines | Effets indésirables | Surdosage | Pharmacodynamie | Pharmacocinétique | Sécurité préclinique | Conditions de conservation | Modalités manipulation/élimination | Prescription/délivrance/prise en charge

FORMES et PRÉSENTATIONS

Gélule à 200 mg (opaque, de couleur jaune clair, contenant une poudre blanche à blanchâtre ; portant l'inscription « NTR TKI » imprimée en rouge) : Boîtes de 28 et de 112 (conditionnement mensuel se composant de 4 conditionnements hebdomadaires individuels), sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p gélule
Nilotinib (DCI) sous forme de chlorhydrate monohydraté	200 mg

Excipients : lactose monohydraté, crospovidone, poloxamère 188, silice colloïdale anhydre/dioxyde de silice colloïdale, stearate de magnésium. *Enveloppe de la gélule* : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172). *Encre d'impression* : gomme laque, oxyde de fer rouge (E172), lécithine de soja (E322). *Calibrage* : n° 0.
Teneur en lactose : 156,11 mg/gélule.

DC INDICATIONS

Tasigna est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome de Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique et en phase accélérée, résistant ou intolérant à un traitement antérieur incluant l'imatinib. Les données d'efficacité chez les patients ayant une LMC en crise blastique ne sont pas disponibles.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la LMC.
La posologie recommandée de Tasigna est de 400 mg deux fois par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le patient en tire un bénéfice.
Coût du traitement journalier (4 gél à 200 mg) : 149,09 euro(s) (bte de 28) ; 146,34 euro(s) (bte de 112).
Tasigna doit être pris deux fois par jour, à 12 heures d'intervalle environ, en-dehors des repas. La gélule doit être avalée entière avec de l'eau. Le patient ne doit consommer aucun aliment pendant les deux heures précédant la prise du médicament et pendant une heure au moins après celle-ci.
Tasigna peut être administré en association avec des facteurs de croissance hématopoïétiques tels que l'érythropoïétine ou le facteur de croissance des granulocytes (G-CSF), si cela est cliniquement indiqué. Tasigna peut être administré avec l'hydroxyurée ou l'anagrélide si cela est cliniquement indiqué.

Adaptations ou modifications de la posologie :
Il peut être nécessaire d'interrompre provisoirement le traitement par Tasigna et/ou réduire la posologie en cas de toxicités hématologiques (neutropénie, thrombopénie) non reliées à la leucémie sous-jacente (voir tableau 1).

Tableau 1 : Adaptations posologiques en cas de neutropénie et de thrombopénie :

LMC en phase chronique à la posologie de 400 mg 2 fois/jour	PN* < $1,0 \times 10^9$/l et/ou plaquettes < 50×10^9/l	1. Interrompre le traitement et surveiller l'hémogramme. 2. Reprendre le traitement dans les 2 semaines à la dose initiale si PN* > $1,0 \times 10^9$/l et/ou plaquettes > 50×10^9/l. 3. Si les valeurs de l'hémogramme restent faibles, il pourra être nécessaire de réduire la posologie à 400 mg 1 fois/jour.
LMC en phase accélérée, à la posologie de 400 mg 2 fois/jour	PN* < $0,5 \times 10^9$/l et/ou plaquettes < 10×10^9/l	1. Interrompre le traitement par Tasigna et surveiller l'hémogramme. 2. Reprendre le traitement dans les 2 semaines à la dose initiale, si PN* > $1,0 \times 10^9$/l et/ou plaquettes > 20×10^9/l. 3. Si les valeurs de l'hémogramme restent faibles, il pourra être nécessaire de réduire la posologie à 400 mg 1 fois par jour.

* PN = polynucléaires neutrophiles

En cas de toxicité extra-hématologique modérée ou sévère cliniquement significative, le traitement doit être interrompu et il pourra être repris à la dose de 400 mg une fois par jour après résolution de la toxicité. Si cela est cliniquement justifié, une nouvelle augmentation de la posologie à 400 mg deux fois par jour doit être envisagée.
Élévation des taux sériques de lipase : en cas d'élévation des taux sériques de lipase de grade 3 ou 4, il faut réduire la posologie à 400 mg une fois par jour ou interrompre le traitement. Les taux sériques de lipase doivent être contrôlés une fois par mois ou lorsque cela est cliniquement justifié.
Élévation de la bilirubine et des transaminases hépatiques : en cas d'élévation de la bilirubine de grade 3 ou 4, il faut réduire la posologie à 400 mg une fois par jour ou interrompre le traitement. La bilirubinémie et les taux de transaminases hépatiques doivent être contrôlés une fois par mois ou lorsque cela est cliniquement justifié.
En cas d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la dose suivante selon le schéma posologique habituel.

Enfants et adolescents :
Tasigna ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent en dessous de 18 ans, compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité (cf. Pharmacodynamie).

Patients âgés :
Dans les études cliniques, 30 % environ des patients étaient âgés de 65 ans et plus. Aucune différence notable n'a été observée en termes de sécurité et d'efficacité chez les patients de 65 ans et plus par rapport aux adultes âgés de 18 à 65 ans.

Insuffisance rénale :
Il n'a pas été mené d'études cliniques chez les patients insuffisants rénaux.
Comme le nilotinib et ses métabolites ne sont pas excrétés par voie rénale, une diminution de la clairance corporelle totale est peu probable chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique :
Tasigna n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. La prudence est recommandée pour le traitement de patients présentant une altération de la fonction hépatique (cf. Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections cardiaques :
Au cours des études cliniques, les patients présentant une maladie cardiaque non contrôlée ou significative (par ex un infarctus du myocarde récent, une insuffisance cardiaque congestive, un angor instable ou une bradycardie cliniquement significative) ont été exclus.
La prudence est requise chez les patients présentant une affection cardiaque (cf. Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Aplasie médullaire :
Le traitement par Tasigna est associé à une thrombopénie, une neutropénie et une anémie (de grade 3/4 selon la classification internationale « National Cancer Institute Common Toxicity Criteria »). Leur incidence est plus fréquente chez les patients atteints de LMC en phase accélérée. Il convient de pratiquer un hémogramme complet toutes les deux semaines pendant les deux premiers mois, et une fois par mois ensuite, ou lorsque cela est cliniquement justifié. En général, l'aplasie médullaire a été réversible et elle a pu être traitée par une interruption temporaire du traitement par Tasigna ou en diminuant la posologie (cf. Posologie/Mode d'administration).

Allongement de l'intervalle QT :
On a constaté que Tasigna entraîne un allongement dose-dépendant de la repolarisation ventriculaire cardiaque (mesurée par l'intervalle QT sur l'ECG).
Dans l'étude de phase II menée chez les patients atteints de LMC en phase chronique et en phase accélérée résistants ou intolérants à l'imatinib, la variation moyennée de l'intervalle QTcF dans des conditions standard a été de 6 ms et 8 ms respectivement par rapport aux valeurs initiales. Un intervalle QTcF > 500 ms a été observé chez moins de 1 % des patients. Au cours des études cliniques, on n'a observé aucun épisode de torsades de pointe.
Dans une étude menée chez des volontaires sains au cours de laquelle les expositions ont été comparables à celles observées chez les patients, la variation moyennée de l'intervalle QTcF, après soustraction des valeurs obtenues avec le placebo, a été de 7 ms par rapport aux valeurs initiales (IC ± 4 ms). Aucun patient n'a présenté d'intervalle QTcF supérieur à 450 ms. En outre, aucun cas d'arythmies cliniquement significatives n'a été observé pendant l'étude, et notamment aucun épisode de torsades de pointe (transitoires ou persistantes).
Un allongement significatif de l'intervalle QT peut survenir en cas de prise inappropriée de nilotinib avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et/ou des médicaments connus comme étant susceptibles d'induire un allongement de l'intervalle QT et/ou des aliments (cf. Interactions). En présence d'une hypokaliémie ou d'une hypomagnésémie, cet effet peut se renforcer. Un allongement de l'intervalle QT peut exposer les patients à un risque de complications fatales.
Tasigna doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc ou présentant un risque significatif de développer un allongement de l'intervalle QTc, tels que ceux :

- présentant un allongement congénital de l'intervalle QT ;
- présentant une maladie cardiaque non contrôlée ou significative (y compris un infarctus du myocarde récent, une insuffisance cardiaque congestive, un angor instable ou une bradycardie cliniquement significative) ;
- prenant des médicaments antiarythmiques ou d'autres substances entraînant un allongement de l'intervalle QT.

Il est conseillé de surveiller étroitement un effet sur l'intervalle QTc et de réaliser un ECG initial avant l'instauration du traitement par Tasigna et lorsque cela est cliniquement justifié. L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant de débuter le traitement par Tasigna, et ces paramètres doivent être surveillés périodiquement au cours du traitement.

Interactions avec d'autres médicaments :
L'administration concomitante de Tasigna avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (incluant, mais de manière non exhaustive, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, moxifloxacine, clarithromycine, télithromycine, ritonavir) doit être évitée. Si l'administration d'un de ces produits s'avère nécessaire, il est recommandé si possible d'interrompre le traitement par Tasigna (cf. Interactions). Si l'interruption temporaire du traitement par Tasigna n'est pas possible, une surveillance étroite du patient est recommandée, afin de déceler un éventuel allongement de l'intervalle QT (cf. Posologie/Mode d'administration, Interactions, Pharmacocinétique).
L'utilisation concomitante de Tasigna et d'inducteurs puissants du CYP3A4 (par ex. phénytoïne, rifampicine, carbamazépine, phénobarbital ou le millepertuis) réduit vraisemblablement l'exposition au nilotinib de manière cliniquement significative. Par conséquent, chez les patients recevant Tasigna, les médicaments administrés de manière concomitante devront être choisis pour avoir un faible potentiel d'induction du CYP3A4 (cf. Interactions).
La suppression de la sécrétion acide gastrique peut réduire l'exposition au nilotinib. L'utilisation concomitante d'antiacides, d'inhibiteurs antihistaminiques H2 ou d'inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée (cf. Interactions).

Effets des aliments :
La biodisponibilité du nilotinib est augmentée par la prise alimentaire. Tasigna ne doit pas être pris avec des aliments (cf. Posologie/Mode d'administration, Interactions) et il doit être pris 2 heures après un repas. Le patient ne doit consommer aucun aliment pendant une heure au moins après la prise du médicament. Le jus de pamplemousse et les autres aliments connus pour inhiber le CYP3A4 doivent être évités.

Insuffisance hépatique :
Tasigna n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Au cours des études cliniques, les patients présentant des taux de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) > 2,5 fois la limite supérieure

de la normale (ou > 5 × LSN, si l'augmentation était liée à la maladie) et/ou des taux de bilirubine totale > 1,5 fois la LSN, étaient exclus. Le métabolisme du nilotinib est essentiellement hépatique. Les patients atteints d'insuffisance hépatique peuvent avoir une exposition augmentée au nilotinib et doivent donc être traités avec prudence (cf Posologie/Mode d'administration).

Taux sériques de lipase :

On a observé une élévation des taux sériques de lipase. Il est conseillé d'être prudent chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.

Lactose :

Les gélules de Tasigna contiennent du lactose (cf Composition). Les patients présentant un problème héréditaire rare d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou une malabsorption glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Substances susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de nilotinib :

Le nilotinib est essentiellement métabolisé dans le foie. C'est également un substrat de la pompe à efflux de nombreux médicaments, la glycoprotéine P (Pgp). Par conséquent, les substances exerçant un effet sur le CYP3A4 et/ou la Pgp peuvent influencer l'absorption et l'élimination du nilotinib absorbé par voie systémique. Chez des sujets sains, l'exposition au nilotinib était multipliée par 3 en cas d'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4. Il faut donc éviter le traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que kétoconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir, moxifloxacine, clarithromycine et télithromycine (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). On peut également s'attendre à une exposition augmentée au nilotinib avec les inhibiteurs modérés du CYP3A4. Des thérapeutiques alternatives inhibant faiblement ou n'inhibant pas le CYP3A4 doivent être envisagées.

Substances susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de nilotinib :

Les inducteurs puissants de l'activité du CYP3A4 peuvent augmenter le métabolisme du nilotinib et donc diminuer les concentrations plasmatiques du nilotinib. L'administration concomitante de médicaments inducteurs du CYP3A4 (par ex. phénytoïne, rifampicine, carbamazépine, phénobarbital ou le millepertuis) diminue probablement l'exposition au nilotinib de manière cliniquement significative. Chez les patients pour lesquels les inducteurs du CYP3A4 sont indiqués, des thérapeutiques alternatives entraînant une induction enzymatique plus faible doivent être utilisées. La solubilité du nilotinib dépend du pH. Les substances qui inhibent la sécrétion acide gastrique peuvent donc réduire l'absorption du nilotinib. L'utilisation concomitante de Tasigna avec des antiacides, des antihistaminiques H_2 ou des inhibiteurs de la pompe à protons est déconseillée.

Substances dont les concentrations plasmatiques sont susceptibles d'être modifiées par le nilotinib :

In vitro, le nilotinib est un inhibiteur relativement puissant du CYP3A4, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2D6 et de l'UGT1A1, ce qui peut augmenter potentiellement les concentrations plasmatiques des substances éliminées par ces enzymes. La pertinence clinique de ces interactions potentielles n'a pas été étudiée mais la prudence est particulièrement recommandée en cas d'utilisation concomitante de nilotinib et de médicaments ayant un index thérapeutique étroit. De plus, chez des sujets sains, l'administration concomitante d'une dose unique de Tasigna et de midazolam administré par voie orale a augmenté de 30 % l'exposition au midazolam. On ne peut exclure une augmentation de l'effet du nilotinib à l'état d'équilibre. La prudence est requise en cas d'administration concomitante de Tasigna et de substrats de ces enzymes ayant un index thérapeutique étroit (par ex astémizole, terfénadine, cisapride, pimozide, quinidine, bépridil ou les alcaloïdes de l'ergot de seigle [ergotamine, dihydroergotamine]). Comme la warfarine est métabolisée par le CYP2C9 et le CYP3A4, elle doit être administrée avec précaution. L'utilisation d'autres médicaments anticoagulants doit être envisagée.

Médicaments antiarythmiques et autres substances susceptibles d'allonger l'intervalle QT :

Il faut utiliser le nilotinib avec prudence chez les patients présentant ou pouvant développer un allongement de l'intervalle QT, notamment les patients prenant des médicaments anti-arythmiques tels que amiodarone, disopyramide, procainamide, quinidine ou sotalol, ou d'autres médicaments qui peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT tels que chloroquine, halofantrine, clarithromycine, halopéridol ou méthadone (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Interactions nutritionnelles :

Autres interactions susceptibles de modifier les concentrations plasmatiques : la prise alimentaire augmente l'absorption de Tasigna, ayant pour résultat une augmentation de la concentration plasmatique (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Le jus de pamplemousse et les autres aliments connus pour inhiber le CYP3A4 doivent être évités.

DC GROSSESSE et ALLAITEMENT

Grossesse :

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de Tasigna chez la femme enceinte. Des études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Tasigna ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. En cas d'utilisation en cours de grossesse, la patiente doit être informée des risques potentiels pour le fœtus. Une contraception efficace doit être conseillée aux femmes en âge de procréer pendant le traitement par Tasigna.

Allaitement :

On ne sait pas si le nilotinib s'élimine dans le lait maternel de la femme. Les études menées chez l'animal ont montré une élimination dans le lait maternel. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Tasigna car le risque pour l'enfant ne peut être exclu.

DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients présentant des vertiges, une fatigue, des troubles de la vision ou d'autres effets indésirables susceptibles d'altérer leur aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, doivent s'abstenir de mener ces activités tant que ces effets indésirables persistent (cf Effets indésirables).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les données décrites ci-dessous sont le reflet d'une exposition à Tasigna chez 438 patients au cours d'une étude clinique, en ouvert, multicentrique. A la date d'analyse, 46 % des patients atteints de LMC en phase chronique (LMC-PC) ont été exposés à Tasigna pendant 6 à 12 mois et 18 % des patients l'ont été pendant plus de 12 mois. 62 % des patients atteints de LMC en phase accélérée (LMC-PA) ont été exposés pendant 3 à 12 mois et 10 % des patients l'ont été pendant plus de 12 mois. La posologie était de 400 mg deux fois par jour. La durée médiane d'exposition en jours était de 245 (1-502) jours chez les patients atteints de LMC-PC et de 138 (2-503) jours chez les patients atteints de LMC-PA.

Les effets indésirables extra-hématologiques les plus fréquents et associés au médicament étaient une éruption, un prurit, des nausées, une fatigue et des céphalées. La plupart de ces effets indésirables étaient de sévérité légère à modérée. On a observé des effets indésirables moins fréquents, tels que constipation, diarrhée, douleurs osseuses, arthralgies, spasmes musculaires et œdème périphérique, et ces effets étaient de sévérité légère à modérée. Au total, 16 % des patients en PC et 14 % des patients en PA ont arrêté leur traitement en raison de ces effets observés indépendamment de leur relation de causalité.

Les toxicités hématologiques induites par le traitement étaient une thrombopénie (27 %), une neutropénie (15 %) et une anémie (13 %). Des épanchements pleuraux et péricardiques, ainsi que des complications d'une rétention hydrique, ont été rapportées chez < 1 % des patients traités par Tasigna. Une insuffisance cardiaque congestive a été observée chez 1 % des patients. Des hémorragies gastro-intestinales et du SNC ont été rapportées chez respectivement 3 % et 1 % des patients.

Un allongement de l'intervalle QTcF > 500 ms a été observé chez < 1 % des patients. Aucun épisode de torsades de pointe (transitoires ou persistantes) n'a été observé.

Les réactions indésirables extra-hématologiques (à l'exception des anomalies biologiques) rapportées chez au moins 5 % des patients lors d'études cliniques menées avec Tasigna sont décrites dans le tableau 2. Ces réactions sont classées par ordre de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (>= 1/10) ou fréquent (>= 1/100, < 1/10). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

Tableau 2 : Effets indésirables (>= 5 % de tous les patients, n = 438) :

Fréquence	Effet indésirable	Tous les grades %	Grade 3/4 %	Phase chronique Grade 3/4 %	Phase accélérée Grade 3/4 %
Affections du système nerveux :					
Très fréquent	Céphalées	15	1	2	< 1
Affections gastro-intestinales :					
Très fréquent	Nausées	19	< 1	< 1	< 1
Très fréquent	Constipation	11	0	0	0
Très fréquent	Diarrhée	10	2	2	< 1
Fréquent	Vomissements	9	< 1	< 1	0
Fréquent	Douleurs abdominales	5	< 1	< 1	< 1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :					
Très fréquent	Eruption	26	1	< 1	0
Très fréquent	Prurit	22	< 1	< 1	0
Fréquent	Alopécie	7	0	0	0
Affections musculosquelettiques et systémiques :					
Fréquent	Myalgies	8	< 1	< 1	< 1
Fréquent	Arthralgies	6	< 1	< 1	0
Fréquent	Spasmes musculaires	6	0	0	0
Fréquent	Douleurs osseuses	6	< 1	< 1	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition :					
Fréquent	Anorexie	5	0	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :					
Très fréquent	Fatigue	16	< 1	< 1	< 1
Fréquent	Asthénie	6	0	0	0
Fréquent	OEdème périphérique	5	0	0	0

Données supplémentaires obtenues lors des études cliniques :

Lors des études cliniques menées avec Tasigna, les effets indésirables suivants ont été rapportés, à une fréquence inférieure à 5 % (fréquent : >= 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : >= 1/1000, < 1/100 ; les cas isolés sont présentés avec une fréquence indéterminée [ne peut être estimée sur la base des données disponibles]). Pour les anomalies biologiques, les effets très fréquents (>= 1/10) ont également été rapportés, non inclus dans le tableau 2. Ces effets indésirables sont présentés sur la base de leur pertinence clinique et sont classés par ordre décroissant de sévérité au sein de chaque catégorie.

Investigations :

- Très fréquent : augmentation des taux de lipases.
- Fréquent : augmentation des taux sanguins d'amylase, augmentation des taux d'alanine aminotransférase, augmentation des taux d'aspartate aminotransférase, augmentation de la bilirubinémie, augmentation des taux sanguins de phosphatase alcaline, augmentation des taux de gamma-glutamyltransférase, augmentation des taux de créatinine phosphokinase, augmentation de la glycémie, perte de poids, gain de poids.
- Peu fréquent : augmentation des taux sanguins de lactate déshydrogénase, diminution de la glycémie, augmentation de la créatininémie, augmentation de l'urémie.
- Fréquence indéterminée : augmentation des taux de troponine, réduction de la kaliémie, augmentation des taux sanguins de bilirubine non conjuguée.

Affections cardiaques :

- Fréquent : palpitations, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme.
- Peu fréquent : insuffisance cardiaque, angor, fibrillation auriculaire, épanchement péricardique, maladie coronarienne, cardiomégalie, souffle cardiaque, bradycardie.
- Fréquence indéterminée : infarctus du myocarde, dysfonction ventriculaire, péricardite, flutter, extrasystoles.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Fréquent : neutropénie fébrile, pancytopénie.
- Peu fréquent : thrombocytémie, leucocytose.

Affections du système nerveux :

- Fréquent : vertiges, paresthésies.
- Peu fréquent : hémorragie intracrânienne, migraine, tremblements, hypoesthésie, hyperesthésie.
- Fréquence indéterminée : œdème cérébral, perte de conscience, névrite optique, neuropathie périphérique.

Affections oculaires :

- Peu fréquent : hémorragie oculaire, diminution de l'acuité visuelle, œdème périorbitaire, conjonctivite, irritation oculaire, sécheresse oculaire.
- Fréquence indéterminée : œdème papillaire, diplopie, vision trouble, photophobie, œdème oculaire, blépharite, douleurs oculaires.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

- Fréquent : vertiges.
- Fréquence indéterminée : troubles de l'audition, douleurs auriculaires.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquent : dyspnée, dyspnée d'effort, toux, dysphonie.
- Peu fréquent : œdème pulmonaire, épanchement pleural, pneumopathie interstitielle, douleur pleurale, pleurésie, épistaxis, douleur pharyngolaryngée, irritation de la gorge.
- Fréquence indéterminée : hypertension pulmonaire.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : inconfort abdominal, dyspepsie, flatulence.
- Peu fréquent : pancréatite, hémorragie gastro-intestinale, méléna, distension abdominale, ulcérations buccales, reflux gastro-œsophagien, stomatite, sécheresse buccale.
- Fréquence indéterminée : perforation d'un ulcère gastro-intestinal, hémorragie rétropéritonéale, hématémèse, ulcère gastrique, œsophagite ulcérative, occlusion intestinale basse.

Affections hépatobiliaires :

- Peu fréquent : hépatite.
- Fréquence indéterminée : hépatotoxicité, hépatomégalie, ictère.

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Peu fréquent : douleurs mammaires, gynécomastie, dysfonction érectile.

Affections psychiatriques :

- Fréquent : insomnie.
- Peu fréquent : dépression, anxiété.
- Fréquence indéterminée : désorientation, confusion mentale.

Les anomalies hématologiques ou biologiques cliniquement pertinentes ou sévères sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Anomalies biologiques de grade 3-4 :

	LMC-PC n = 318 %	LMC-PA n = 120 %
	Grade 3-4	Grade 3-4
Paramètres hématologiques :		
Neutropénie	28	37
Thrombopénie	28	37
Anémie	8	23
Paramètres biochimiques :		
Élévation de la créatininémie	< 1	0
Élévation des taux de lipase	15	17
Élévation des taux de SGOT (ASAT)	1	< 1
Élévation des taux de SGPT (ALAT)	4	2
Hypophosphatémie	10	10
Élévation de la bilirubinémie (totale)	9	10

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. En cas de surdosage, le patient doit être placé sous surveillance et recevoir un traitement symptomatique approprié.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de la protéine kinase (code ATC : L01XE08).
Tasigna est un inhibiteur puissant de l'activité tyrosine kinase Abl de l'oncoprotéine Bcr-Abl, à la fois dans les lignées cellulaires et dans les cellules leucémiques primaires chromosome Philadelphie positives. La substance présente une forte affinité pour le site de liaison de l'ATP, ce qui en fait un inhibiteur puissant du Bcr-Abl de type sauvage, également actif contre

Affections du rein et des voies urinaires :

- Peu fréquent : dysurie, urgences mictionnelles, nycturie, pollakiurie.
- Fréquence indéterminée : insuffisance rénale, hématurie, incontinence urinaire.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : sueurs nocturnes, eczéma, urticaire, érythème, hyperhidrose, sécheresse cutanée.
- Peu fréquent : dermatite exfoliative, ecchymoses, œdème de la face.
- Fréquence indéterminée : érythème noueux, ulcérations cutanées, pétéchies, photosensibilité.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Fréquent : douleur musculosquelettique au niveau du thorax, douleurs musculosquelettiques.
- Peu fréquent : faiblesse musculaire.
- Fréquence indéterminée : arthrite, œdème articulaire.

Affections endocriniennes :

- Peu fréquent : hyperthyroïdie.
- Fréquence indéterminée : hypothyroïdie, thyroïdite.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquent : hypomagnésémie, hyperkaliémie, hyperglycémie.
- Peu fréquent : hypokaliémie, hyponatrémie, hypocalcémie, hypophosphatémie, déshydratation, diminution de l'appétit, augmentation de l'appétit.
- Fréquence indéterminée : diabète, hypercalcémie, hyperphosphatémie.

Infections et infestations :

- Peu fréquent : pneumonie, infection des voies urinaires, gastro-entérite, pharyngite.
- Fréquence indéterminée : septicémie, bronchite, infection à herpès simplex, candidose.

Affections vasculaires :

- Fréquent : hypertension, bouffées vasomotrices.
- Peu fréquent : crise hypertensive, hématomes.
- Fréquence indéterminée : choc hémorragique, hypotension, thrombose.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquent : pyrexie.
- Peu fréquent : douleur thoracique, œdème de la face, œdème gravitationnel, syndrome grippal, frissons, malaise.

32 sur 33 formes mutantes du Brc-Abl résistantes à l'imatinib. En raison de cette activité biochimique, le nilotinib inhibe de manière sélective la prolifération et induit l'apoptose au niveau des lignées cellulaires et des cellules leucémiques primaires chromosome Philadelphie positives, chez les patients atteints de LMC. Dans les modèles murins de LMC, en cas d'administration orale, le nilotinib en monothérapie réduit la charge tumorale et prolonge la survie.
Tasigna a peu ou pas d'effet contre la majorité des autres protéines kinases examinées (y compris Src), à l'exception des kinases des récepteurs PDGF, Kit et Ephrine qu'il inhibe à des concentrations comprises dans l'intervalle atteint après une administration orale aux doses thérapeutiques recommandées dans le traitement de la LMC (voir tableau 4).

Tableau 4 : Profil d'inhibition de l'activité kinase par le nilotinib (phosphorylation CI_{50} nM) :

Bcr-Abl	PDGFR	Kit
20	69	210

Études cliniques :
Une étude clinique en ouvert de phase II, multicentrique et non contrôlée, a été menée afin de déterminer l'efficacité de Tasigna chez des patients atteints de LMC et présentant une résistance ou une intolérance à l'imatinib ; les patients en phase chronique et les patients en phase accélérée ont été répartis dans des bras de traitement séparés. L'étude est toujours en cours. L'efficacité a été évaluée sur 320 patients en PC et 119 patients en PA inclus dans l'étude. La durée médiane de traitement était de 341 jours pour les patients en PC et de 202 jours pour les patients en PA (voir tableau 5). Tasigna a été administré en continu (deux fois par jour, 2 heures après un repas et sans prise alimentaire pendant au moins l'heure suivant l'administration), sauf en cas de signes évidents d'une réponse insuffisante ou d'une progression de la maladie. Une augmentation de la posologie à 600 mg deux fois par jour était autorisée.

Tableau 5 : Durée de l'exposition à Tasigna :

	Phase chronique n = 320	Phase accélérée n = 119
Durée médiane de traitement (jours)	341	202
(25e-75e percentiles)	(196-437)	(103-359)

La résistance à l'imatinib était définie comme étant l'absence d'une réponse hématologique complète (après 3 mois), d'une réponse cytogénétique (après 6 mois) ou d'une réponse cytogénétique majeure (après 12 mois) ou comme étant une progression de la maladie après une réponse cytogénétique ou hématologique antérieure. Les patients intolérants à l'imatinib étaient définis comme étant les patients ayant interrompu le traitement par l'imatinib en raison d'une toxicité et ne présentant aucune réponse cytogénétique majeure au moment de l'inclusion dans l'étude.
Au total, 73 % des patients étaient résistants à l'imatinib, tandis que 27 % étaient intolérants à l'imatinib. La majorité des patients avaient une longue histoire de LMC, incluant un traitement antérieur intensif par d'autres agents antinéoplasiques, dont l'imatinib, l'hydroxyurée et l'interféron, et certains patients étaient même en échec d'une greffe de moelle osseuse (voir tableau 6). La dose maximale antérieure médiane d'imatinib avait été de 600 mg/jour pour les patients en PC et de 800 mg/jour pour les patients en PA. La dose maximale antérieure d'imatinib était >= 600 mg/jour chez 75 % de tous les patients, avec 41 % des patients recevant des doses d'imatinib >= 800 mg/jour.

Tableau 6 : Caractéristiques de l'histoire de la LMC :

	Phase chronique (n = 320)	Phase accélérée (n = 119)
Délai médian depuis le diagnostic (mois)	57	71
(intervalle)	(5-275)	(2-298)
Imatinib		
- Patients résistants	226 (71 %)	96 (81 %)
- Patients intolérants sans RCyM	94 (29 %)	23 (19 %)
Durée médiane du traitement par imatinib (jours)	973	976
(25e-75e percentiles)	(515-1485)	(488-1543)
Traitement antérieur par hydroxyurée	83 %	92 %
Traitement antérieur par interféron	64 %	58 %
Greffe de moelle osseuse antérieure	8 %	8 %

Chez les patients en PC, le critère d'évaluation primaire était la réponse cytogénétique majeure (RCyM), définie comme étant l'élimination (réponse cytogénétique complète, RCyC) ou la réduction significative à moins de 35 % de métaphases Ph+ (réponse cytogénétique partielle) des cellules hématopoïétiques Ph+. Chez les patients en PC, la réponse hématologique complète (RHC) était un critère d'évaluation secondaire. Chez les patients en PA, le critère d'évaluation primaire était la réponse hématologique (RH) globale confirmée, définie comme étant une réponse hématologique complète, l'absence de signes de leucémie ou le retour en phase chronique.

Chez les 320 patients en PC, le taux de RCyM était de 49 %. Dans la plupart des cas, la RCyM survenait rapidement, dans les 3 mois (médiane : 2,8 mois) suivant le début du traitement par Tasigna et cette réponse se maintenait (la durée médiane n'a pas été atteinte). Parmi les 156 patients présentant une RCyM, 43 patients (27,6 %) ont perdu leur RCyM. Les patients ayant une RHC à l'état initial obtenaient plus rapidement une RCyM (1 mois versus 2,8 mois). Chez les patients en PC ne présentant aucune RHC à l'état initial, 70 % ont obtenu une RHC et le délai médian d'obtention de cette RHC était de 1 mois ; la durée médiane de la RHC n'a pas été atteinte.

Chez les 119 patients en PC, le taux de RH globale confirmée était de 42 %. Dans la plupart des cas, la RH survenait rapidement avec le traitement par Tasigna (médiane : 1 mois), et cette réponse était durable (la durée médiane n'a pas été atteinte). Aucun patient n'a présenté une perte de RHC. Le taux de RCyM était de 27 % et le délai médian d'obtention de la réponse était de 2 mois.

Le tableau 7 présente les taux de réponse pour les deux bras de traitement.

Tableau 7 : Réponse dans la LMC

(Meilleur taux de réponse)	Phase chronique			Phase accélérée
	Intolérants (n = 94)	Résistants (n = 226)	Total (n = 320)	Total (n = 119)
Réponse hématologique (%) :				
Globale (IC à 95 %)	-	-	-	42 (33-51)
Complète	86 (74-94)	64 (56-72)	70[1] (63-76)	25
ASL[2]	-	-	-	7
Retour en PC	-	-	-	10
Réponse cytogénétique (%) :				
Majeure (IC à 95 %)	52 (42-62)	47 (41-54)	49 (43-54)	27 (19-35)
Complète	39	32	34	15
Partielle	13	15	14	12

[1] 114 patients en PC présentaient une RHC à l'état initial et n'étaient donc pas évaluables concernant la réponse hématologique complète.
[2] ASL = absence de signe de leucémie/réponse médullaire.

Les données d'efficacité chez les patients présentant une LMC en crise blastique ne sont pas encore disponibles. On a également inclus des bras de traitement séparés dans l'étude de phase II, afin d'évaluer Tasigna dans un groupe de patients en PC et en PA ayant reçu un traitement antérieur intensif par diverses thérapies, incluant un inhibiteur de la tyrosine kinase associé à l'imatinib. L'étude est toujours en cours. Parmi ces patients, 30 sur 36 (83 %) étaient résistants mais non intolérants au traitement. Chez les 22 patients en PC évalués concernant l'efficacité, Tasigna a induit un taux de RCyM de 32 % et un taux de RHC de 50 %. Chez les 11 patients en PA évalués concernant l'efficacité, le traitement a induit un taux de RH globale de 36 %.

Après l'échec du traitement par imatinib, on a observé 24 mutations Bcr-Abl différentes chez 45 % des patients en phase chronique et chez 57 % des patients en phase accélérée, évalués concernant les mutations. Tasigna s'est révélé efficace chez les patients porteurs de diverses mutations du Bcr-Abl associées à une résistance à l'imatinib, excepté pour la T315I.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Les concentrations maximales du nilotinib sont atteintes 3 heures après une administration orale. Après administration orale, l'absorption du nilotinib est d'environ 30 %. Chez des volontaires sains, en cas de prise alimentaire concomitante, la Cmax et l'aire sous la courbe concentration sériques-temps (ASC) du nilotinib augmentent respectivement de 112 % et 82 %, par rapport à une administration à jeun. L'administration de Tasigna 30 minutes ou 2 heures après la prise d'aliments augmente la biodisponibilité du nilotinib de respectivement 29 % et 15 % (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Distribution :

Le rapport des concentrations sang/plasma du nilotinib est de 0,71. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 98 %, sur base des études in vitro.

Biotransformation :

Les principales voies métaboliques identifiées chez les sujets sains sont l'oxydation et l'hydroxylation. Le nilotinib est le principal composant circulant dans le sérum. Aucun des métabolites ne contribue de manière significative à l'activité pharmacologique du nilotinib. Le nilotinib est essentiellement métabolisé par le CYP3A4, avec une éventuelle contribution mineure du CYP2C8.

Élimination :

Après l'administration d'une dose unique de nilotinib marqué de manière radioactive chez des sujets sains, plus de 90 % de la dose s'éliminaient dans les 7 jours, principalement dans les selles (94 % de la dose). La molécule mère représentait 69 % de la dose.

Linéarité/non-linéarité :

A l'état d'équilibre, l'exposition au nilotinib dépend de la dose. En cas d'une seule administration quotidienne de doses supérieures à 400 mg, les augmentations de l'exposition systémique étaient inférieures aux valeurs proportionnelles à la dose. En cas d'administration d'une dose de 400 mg deux fois par jour, l'exposition sérique quotidienne au nilotinib augmentait de 35 % à l'état d'équilibre, par rapport à l'exposition observée en cas d'une seule administration quotidienne d'une dose de 800 mg. On n'observait aucune augmentation significative de l'exposition au nilotinib lorsqu'on augmentait la posologie de 400 mg deux fois par jour à 600 mg deux fois par jour.

Caractéristiques des patients :

Les conditions d'équilibre sont généralement atteintes dans les 8 jours. Entre la prise de la première dose et l'état d'équilibre, l'exposition sérique au nilotinib augmentait d'environ 2 fois en cas d'une seule prise quotidienne, et d'environ 3,8 fois en cas de deux prises quotidiennes. La demi-vie d'élimination apparente, estimée à partir de la pharmacocinétique à doses répétées avec une prise quotidienne, était d'environ 17 heures. La variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique du nilotinib était modérée à élevée.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le nilotinib a été évalué dans des études de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de toxicité sur la reproduction et de phototoxicité.

Le nilotinib n'a exercé aucun effet sur le SNC ou les fonctions respiratoires. Les études de toxicité cardiaque in vitro ont révélé un signal préclinique d'allongement de l'intervalle QT, se traduisant par un bloc des courants hERG et un allongement de la durée du potentiel d'action, induits par le nilotinib sur des cœurs de lapin isolés. Chez des chiens ou des singes traités au cours de périodes allant jusqu'à 39 semaines, et dans une étude spécifique de télémétrie réalisée chez des chiens, aucun effet n'a été observé sur les paramètres de l'ECG.

Des études de toxicité en administration répétée jusqu'à 4 semaines chez le chien et jusqu'à 9 mois chez le singe macaque, ont montré que le foie est le principal organe cible de la toxicité du nilotinib. Les altérations incluaient une élévation des activités de l'alanine aminotransférase et de la phosphatase alcaline, ainsi que des anomalies histopathologiques (essentiellement une hyperplasie/hypertrophie des cellules sinusoïdales ou des cellules de Kupffer, une hyperplasie des canaux biliaires et une fibrose périportale). En général, les modifications de biochimie étaient totalement réversibles après une période de récupération de quatre semaines, et les modifications histologiques étaient partiellement réversibles. Les expositions aux doses les plus faibles induisant des effets hépatiques étaient inférieures à l'exposition observée chez l'homme en cas d'administration d'une dose de 800 mg/jour. Chez des souris et des rats traités durant jusqu'à 26 semaines, on n'a observé que des altérations hépatiques mineures. Chez le rat, le chien et le singe, on a observé des augmentations le plus souvent réversibles des taux de cholestérol.

Les études de génotoxicité menées sur des systèmes bactériens in vitro et des systèmes mammifères in vitro et in vivo, avec et sans activation métabolique, n'ont montré aucun signe de potentiel mutagène du nilotinib.

Le nilotinib n'induisait aucune tératogénicité, mais s'est montré toxique pour l'embryon et le fœtus à des doses entraînant également une toxicité maternelle. Lors de l'étude de fertilité réalisée chez les mâles et les femelles, ainsi qu'au cours de l'étude d'embryotoxicité uniquement réalisée chez les femelles, on a observé une augmentation des pertes post-implantation. Au cours des études d'embryotoxicité, on a observé une létalité embryonnaire et des effets sur le fœtus (principalement une réduction du poids des fœtus, des malformations squelettiques (fusion maxillaire/zygomatique) et des anomalies viscérales et squelettiques) chez le rat, ainsi qu'une augmentation de la résorption des fœtus et des anomalies squelettiques chez le lapin. Chez les femelles, l'exposition au nilotinib aux doses n'induisant aucun effet indésirable était généralement inférieure ou égale à l'exposition observée chez l'homme à une dose de 800 mg/jour.

Chez les rats mâles et femelles, en cas d'administration de la dose maximale testée (environ 5 fois supérieure à la posologie recommandée chez l'être humain), aucun effet n'a été observé sur le nombre/la mobilité des spermatozoïdes ou sur la fertilité.

Le nilotinib absorbe la lumière dans la gamme UVB et UVA. Il est distribué dans la peau et présente un potentiel phototoxique in vitro, mais on n'a observé aucun effet in vivo. Chez les patients, on considère donc que le risque de photosensibilisation par le nilotinib est très faible. Il n'a pas été mené d'études de carcinogénicité avec le nilotinib.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU/1/07/422/002 ; CIP 382 786.9 (28 gél.)
EU/1/07/422/004 ; CIP 382 788.1 (112 gél.).

Prix : 1043,64 euros (28 gélules).
4097,65 euros (112 gélules).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Novartis Pharma SAS
2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00
Information et Communication Médicales :
Tél : 01 55 47 66 00
E-mail : icm.phfr@novartis.com
Site web : http://www.novartis.fr

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 11 mars 2010

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par Sophie HERLET

Sujet : La leucémie myéloïde chronique chez l'adulte. Du GLIVEC® aux traitements de deuxième génération. Conséquence de la sortie de la réserve hospitalière pour le pharmacien d'officine

Jury :

Président : Jean-Louis MERLIN, Professeur

Juges : Monique DURAND, Présidente du CROP de Lorraine
Béatrice FAIVRE, Maître de conférences
Agnès GUERCI-BRESLER, Docteur en médecine

Vu,

Nancy, le 4 février 2010

Le Président du Jury Le Directeur de Thèse

M. JL MERLIN M. JL MERLIN

Vu et approuvé,

Nancy, le 04 FEV. 2010

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 8.02.2010

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,

C. DEVILLE-ATKINSON

N° d'enregistrement : 3201

N° d'identification :

TITRE

L E S I N H I B I T E U R S D E T Y R O S I N E K I N A S E D A N S L E T R A I T E M E N T D E L A L E U C E M I E M Y E L O I D E C H R O N I Q U E C H E Z L ' A D U L T E : Du GLIVEC® aux traitements de deuxième génération. Conséquence de la sortie de la réserve hospitalière pour le pharmacien d'officine.

Thèse soutenue le 11 mars 2010

Par Sophie HERLET

RESUME :

La leucémie myéloïde chronique est une hémopathie maligne qui se traduit par la prolifération clonale de cellules anormales de la lignée granuleuse.

Elle est associée à une anomalie génétique récurrente : le chromosome Philadelphie, translocation réciproque équilibrée t (9 ; 22), qui aboutit à un gène de fusion BCR-ABL, puis une protéine anormale à activité tyrosine kinase, responsable de la transformation leucémique. Après la chimiothérapie puis l'interféron alpha, sont arrivés sur le marché les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) : imatinib, nilotinib, dasatinib. Ces traitements ambulatoires ont permis de meilleures réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires, associées à une meilleure qualité de vie des patients.

Cependant, les ITK ne permettent pas l'éradication de la maladie, comme l'allogreffe, et l'apparition de mutants résistants oriente les chercheurs vers de nouvelles pistes thérapeutiques comme le bosutinib et l'INNO-406.

Les pharmaciens d'officine sont amenés à délivrer ces médicaments. Notre enquête, menée sur un panel de 300 pharmaciens d'officine, met en exergue leur souhait de pouvoir disposer de connaissances et d'informations adaptées à ces thérapeutiques en constante évolution ; afin de remplir pleinement leur rôle en matière d'analyse d'ordonnance, de conseil aux patients et de veiller à la bonne observance de la prescription.

MOTS CLES : Leucémie, Inhibiteurs de tyrosine kinase, Sortie de la réserve hospitalière.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
Professeur Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire oncologique	Expérimentale Bibliographique Thème	☐ ■ 3

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement** **3 – Médicaments** **4 – Alimentation – Nutrition** **5 – Biologie** **6 – Pratique professionnelle**