

**Une évolution scientifique et
médicale : Les inhibiteurs de
Tyrosine Kinase dans la
Leucémie myéloïde chronique**

Pr François-Xavier Mahon

Laboratoire d'hématologie et service des maladies du sang, CHU de Bordeaux

Cancer : pourra-t-on parler un jour de guérison ?

L'exemple de la Leucémie myéloïde chronique

- ❖ Qu'est ce que la LMC ?
- ❖ Les Inhibiteurs de Tyrosine Kinase
- ❖ Maladie résiduelle
- ❖ Guérison ?

La LMC est un modèle

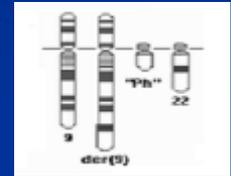
1960

Le chromosome Philadelphie



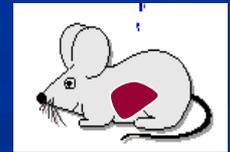
1970

t(9,22) (q34; q11)



1980

Le gène *BCR-ABL*

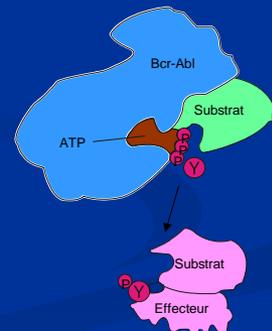


1990

BCR-ABL est responsable de la LMC

2000

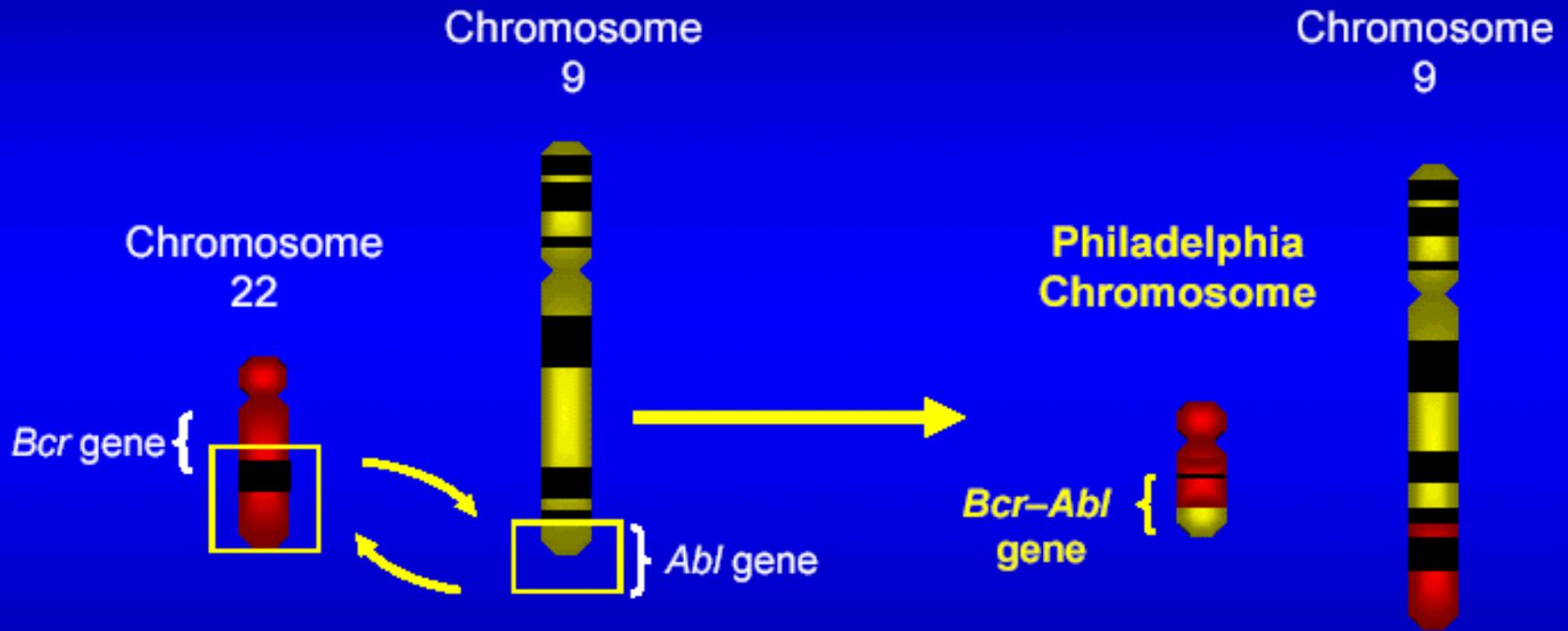
Thérapeutiques spécifiques de l'anomalie moléculaire : imatinib



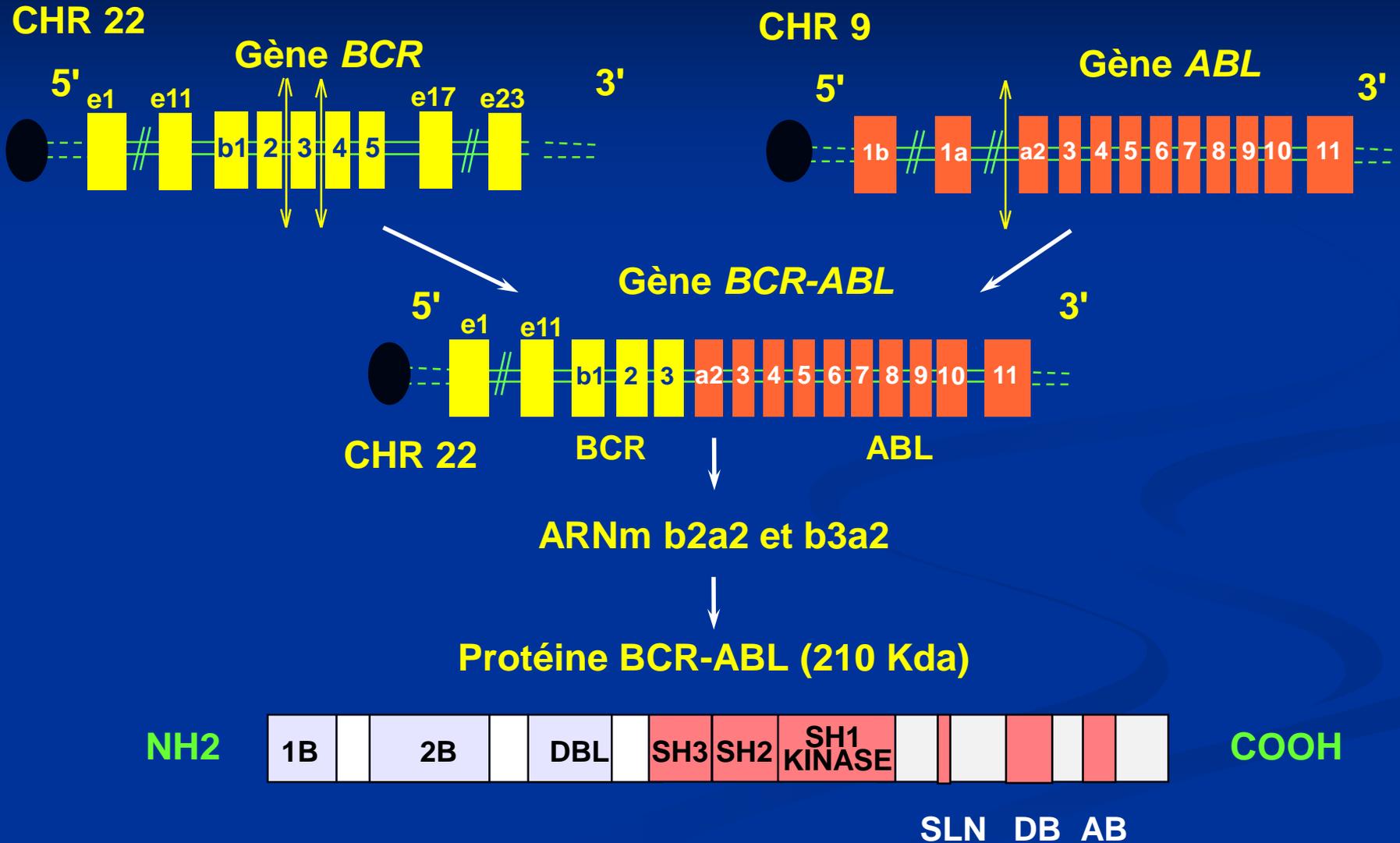
2010

La voie de la guérison ?

La Leucémie myéloïde chronique est une maladie modèle



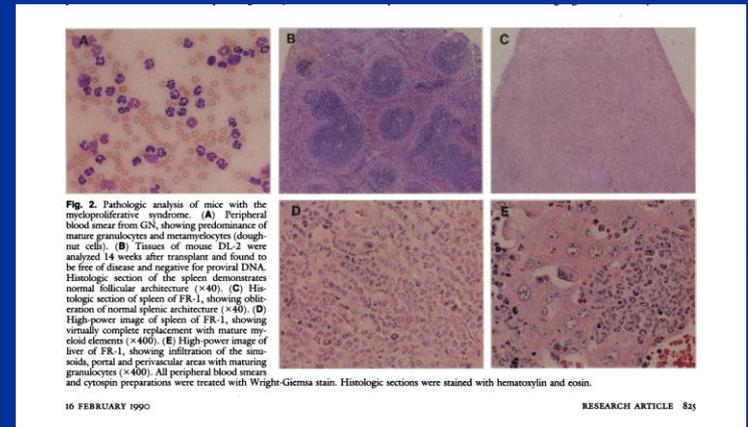
Le gène BCR-ABL : Marqueur des cellules leucémiques



« Des souris et des hommes »

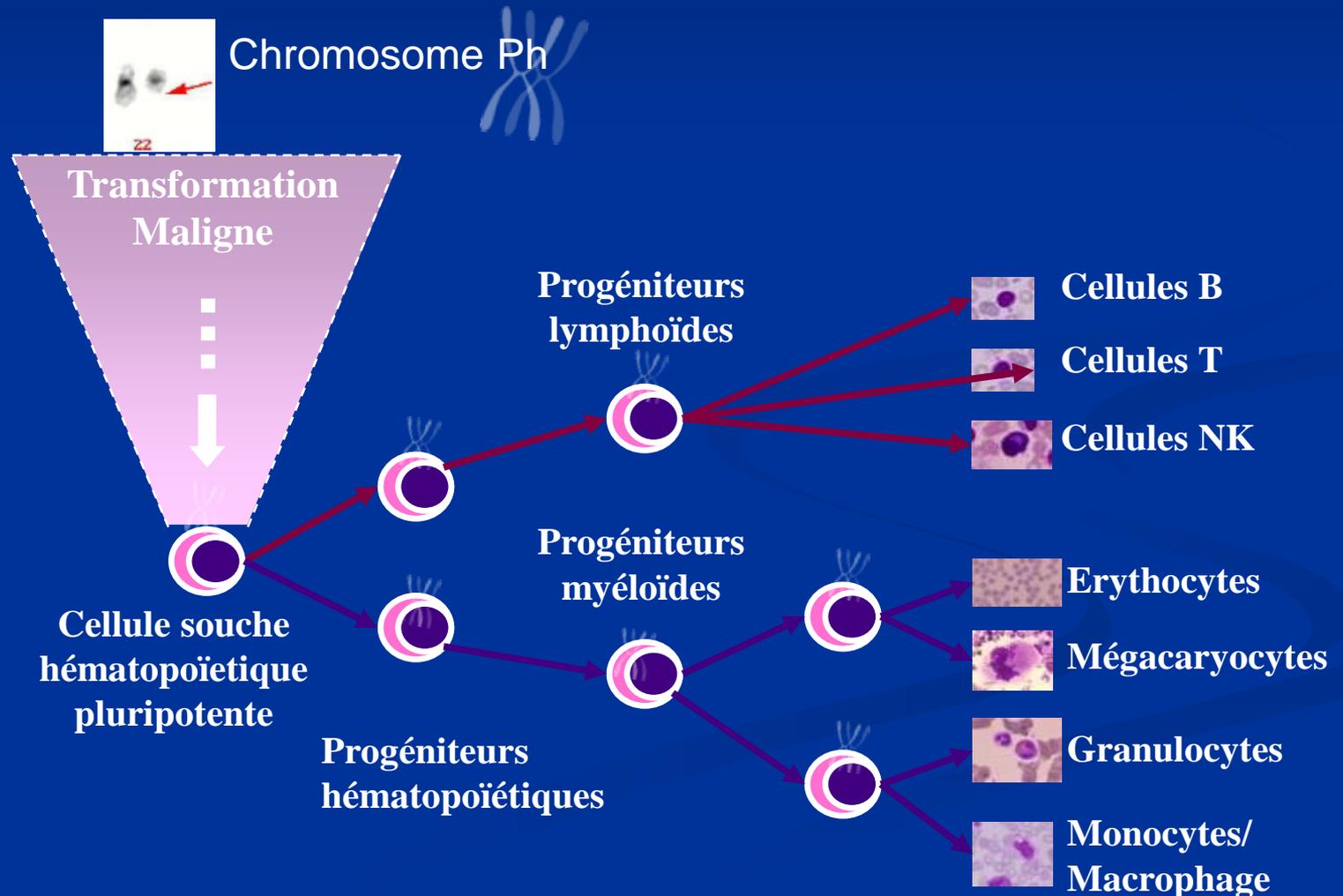
Induction of Chronic Myelogenous Leukemia in Mice by the P210^{bcr/abl} Gene of the Philadelphia Chromosome

GEORGE Q. DALEY, RICHARD A. VAN ETEN, DAVID BALTIMORE

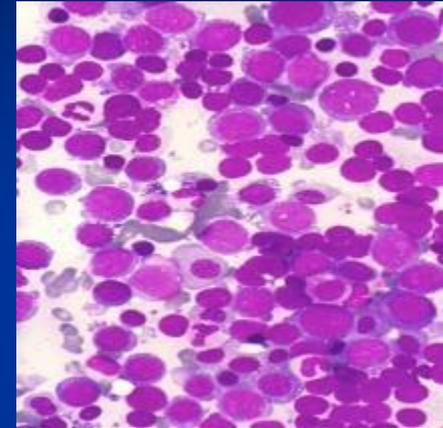
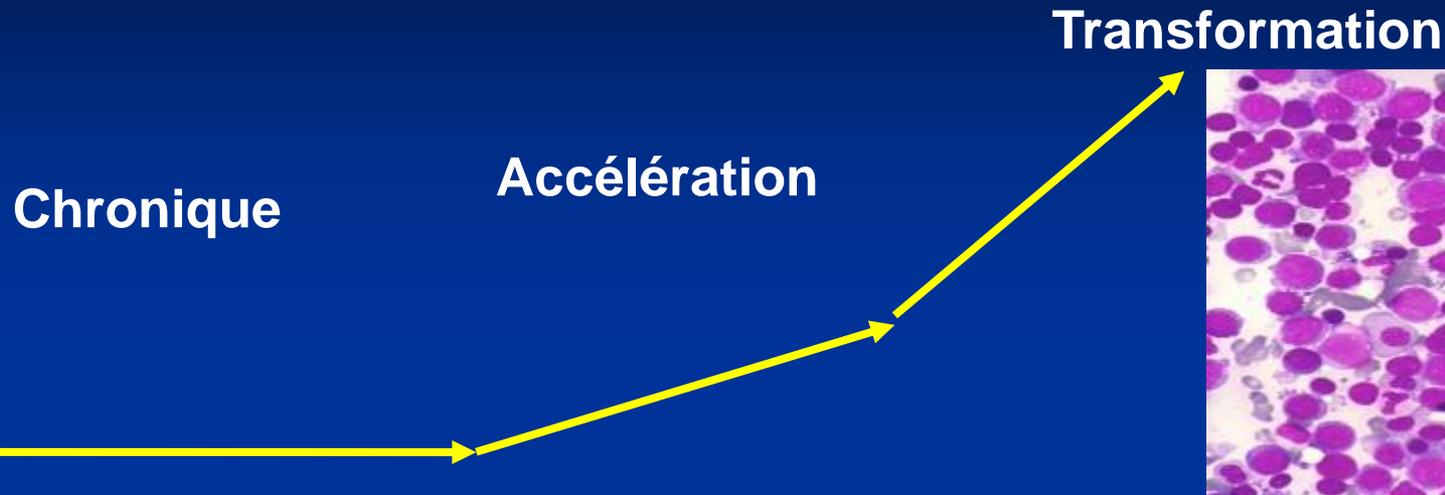


La Leucémie Myéloïde Chronique : description

- Hémopathie maligne
- Transformation d'une cellule souche hématopoïétique



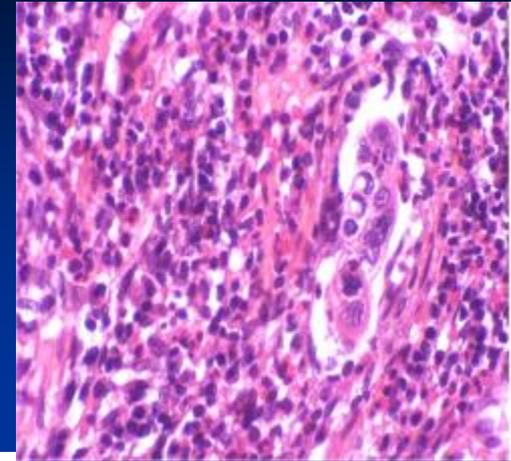
LMC : évolution multiphasique



	PHASE CHRONIQUE	PHASE ACCÉLÉRÉE (MD ANDERSON)	PHASE BLASTIQUE (OMS)
■ Myélogramme Blastes	$\leq 5 \%$	$> 5 \%$ – $< 20 \%$	$\geq 20 \%$ ou atteinte blastique extramédullaire
■ Hémogramme Blastes + promyélocytes	$< 30 \%$	$\geq 30 \%$	
Plaquettes	$> 100 \text{ G/L}$	$\leq 100 \text{ G/L}^*$	
Basophiles	$< 20 \%$	$\geq 20 \%$	
■ Cytogénétique		évolution clonale	

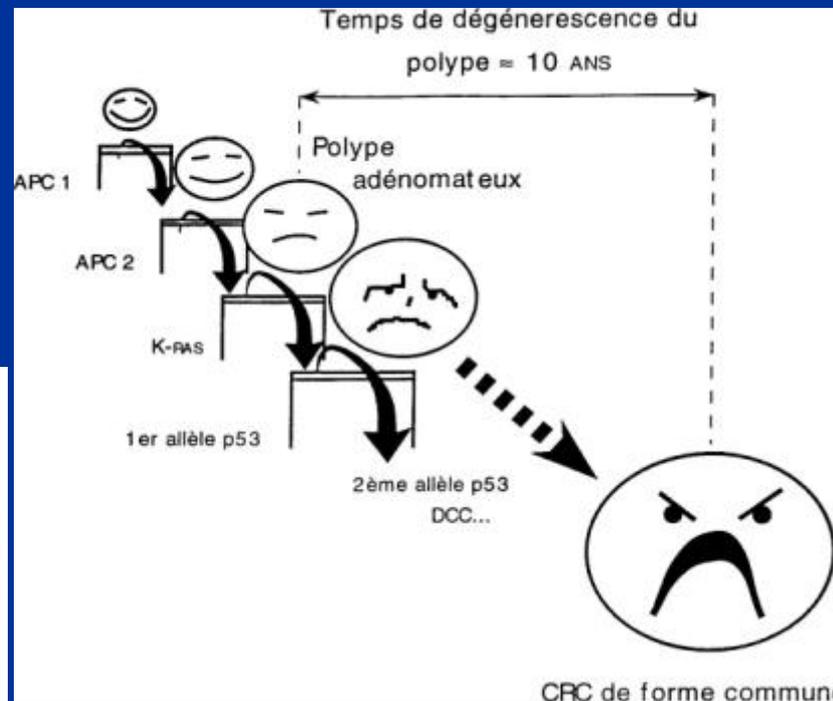
Tableau 1 * Non liée à la thérapeutique.

Théorie de l'oncogénèse multi étape



Adenocarcinome colique

Polypes digestif

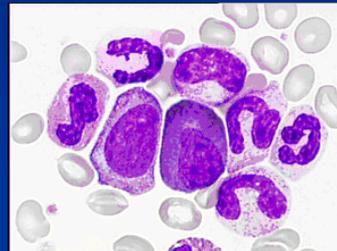


Diagnostic de la LMC

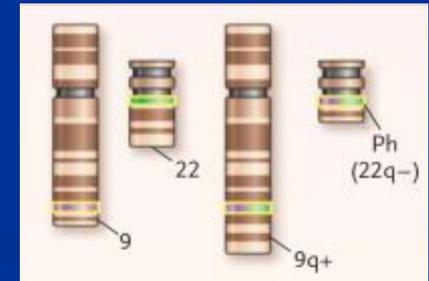
- Clinique : Splénomégalie



- NFS-plaquettes



- Détection du chromosome Philadelphie au Caryotype

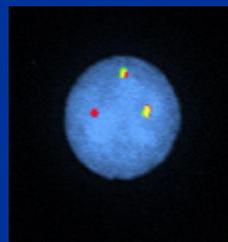


- Equivalent Moléculaire :

- RT PCR et RTQ-PCR : BCR-ABL

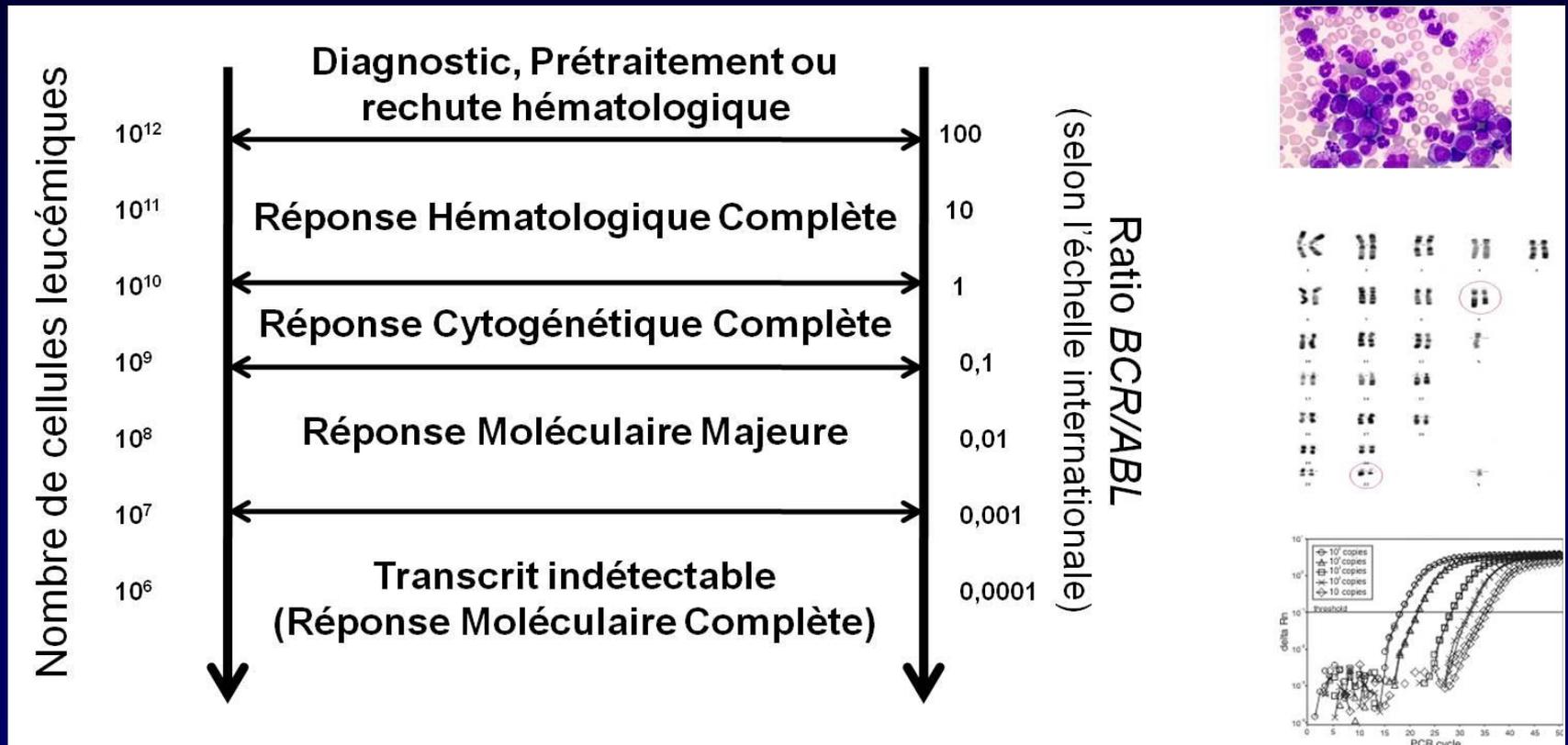


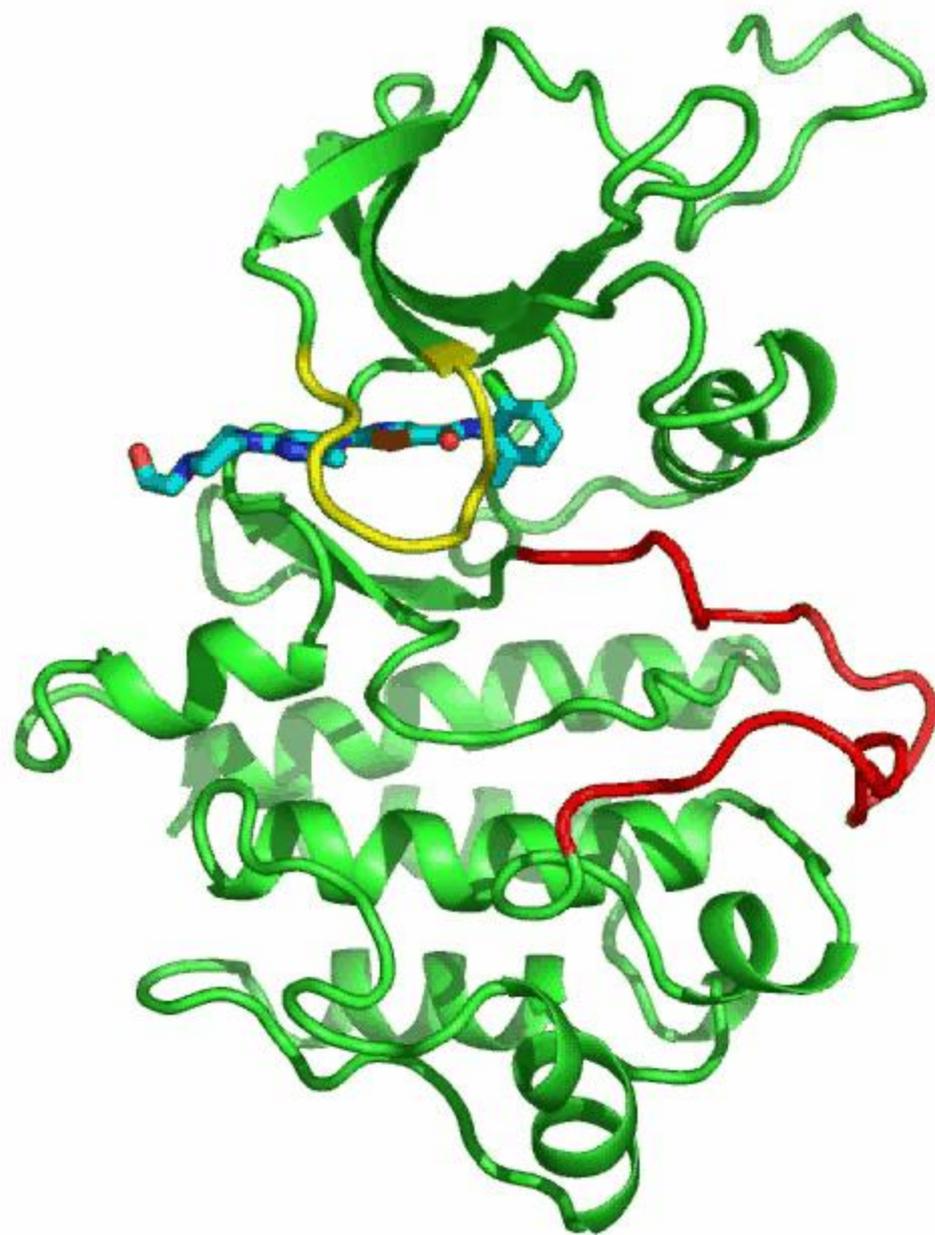
- FISH



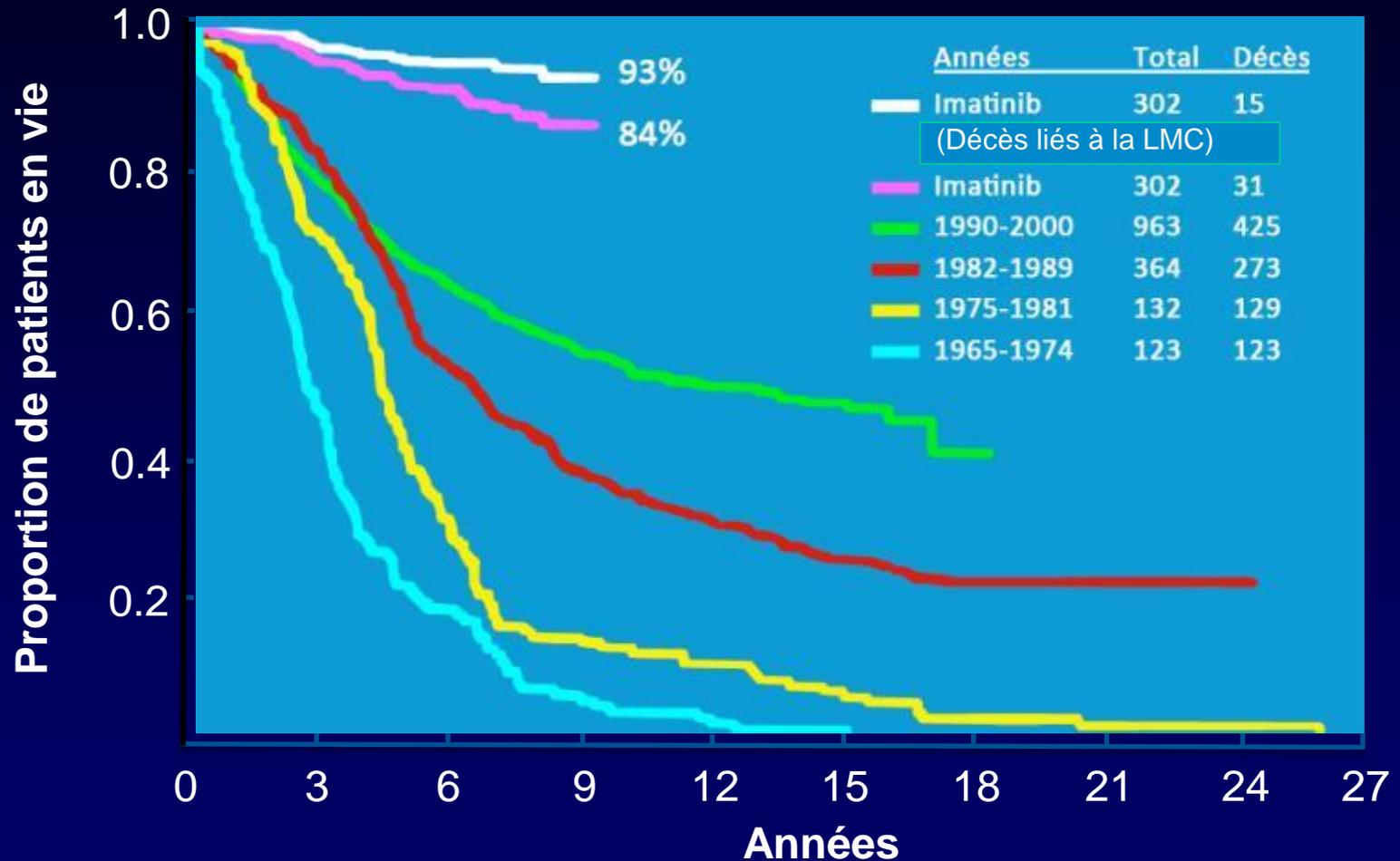
Suivre la Maladie résiduelle

Relation entre la réponse au traitement et le nombre de cellules leucémiques





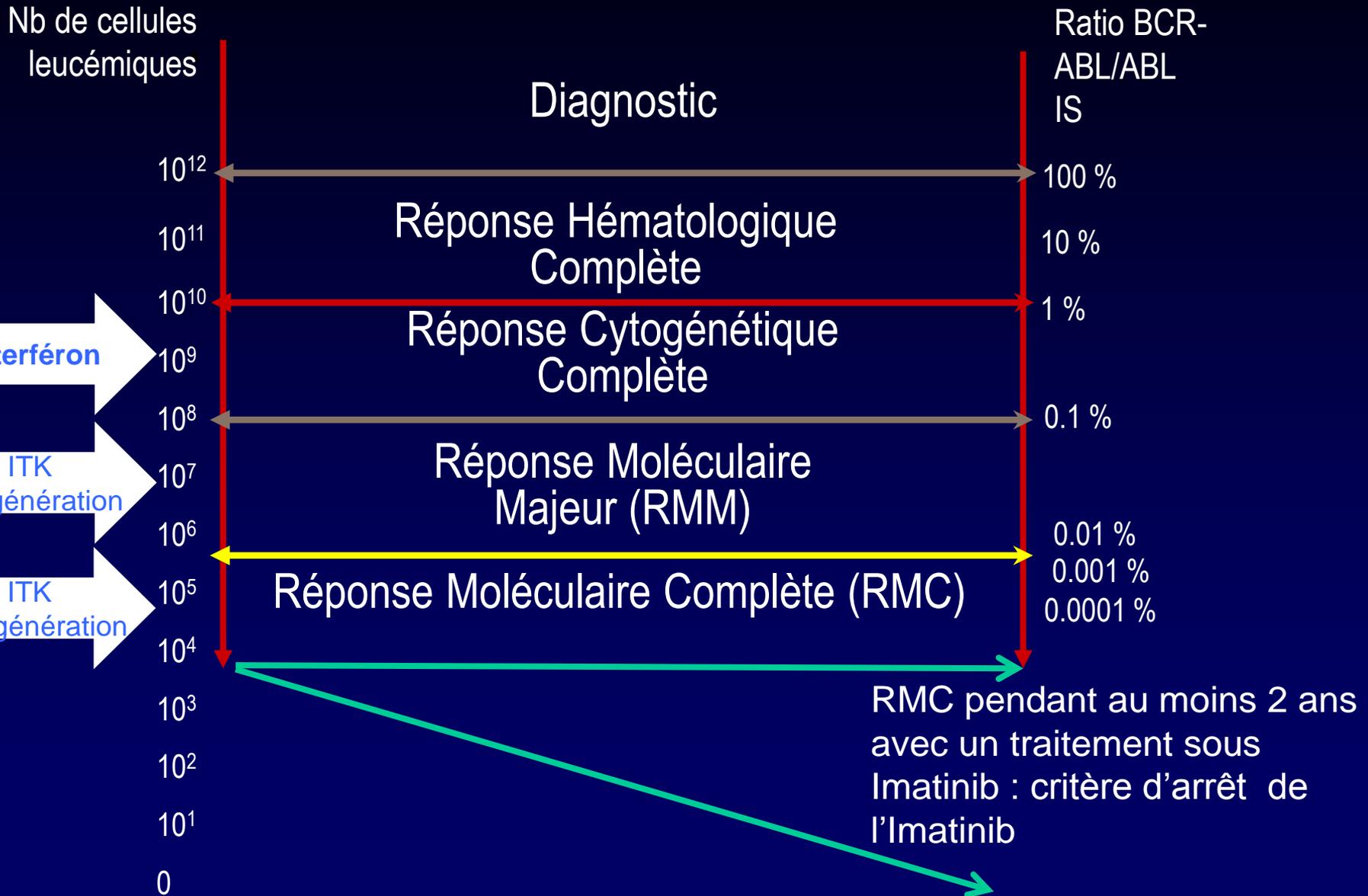
LMC survie globale au MD Anderson : étude historique



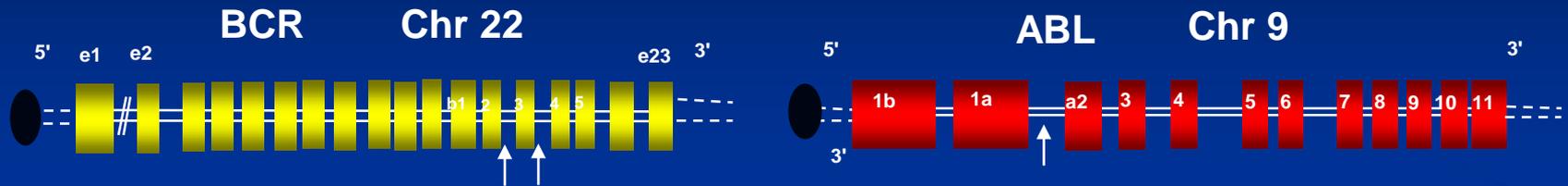
ITK disponibles dans la LMC

	Date approbation FDA	
	2 ^{ème} ligne	1 ^{ère} ligne
Imatinib	2001	2002
Dasatinib	2006	2010
Nilotinib	2007	2010
Bosutinib	2012	
Ponatinib	2012	

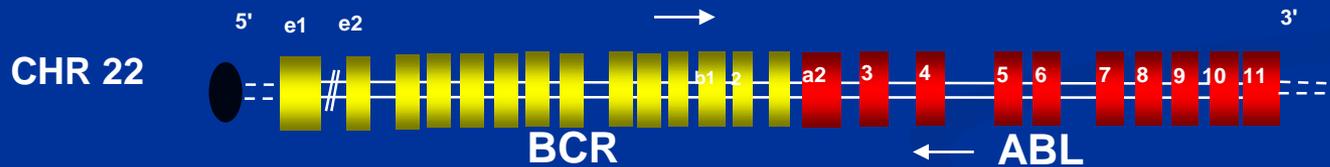
Définition de la réponse moléculaire complète



Le marqueur moléculaire BCR-ABL



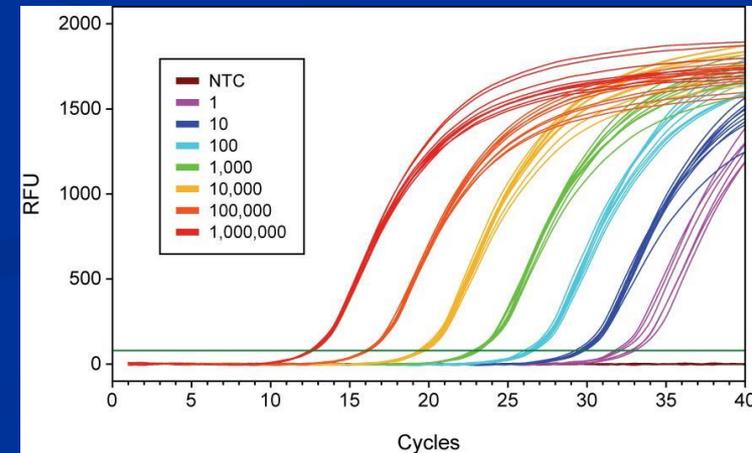
Gène BCR-ABL



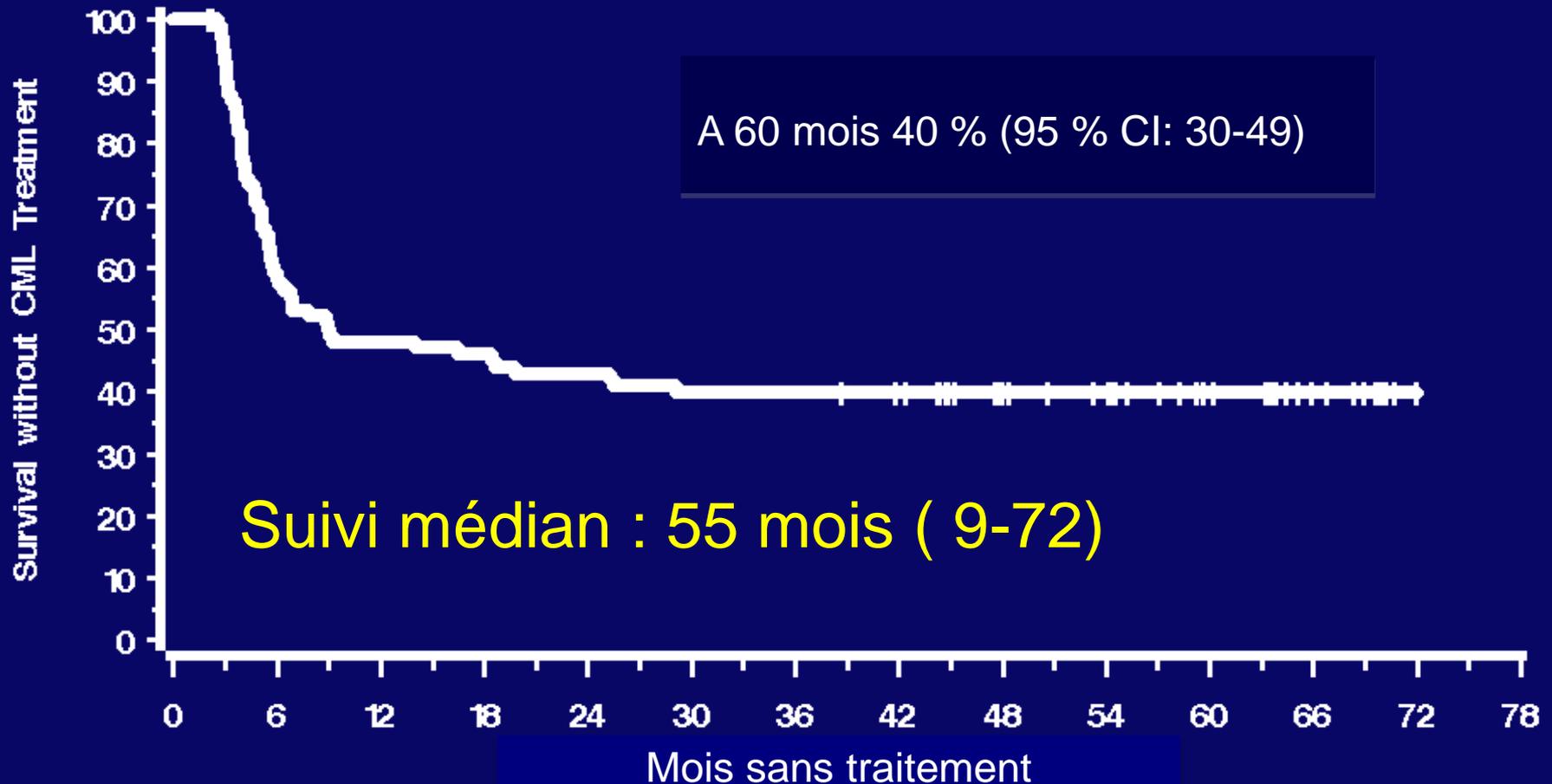
Amplification



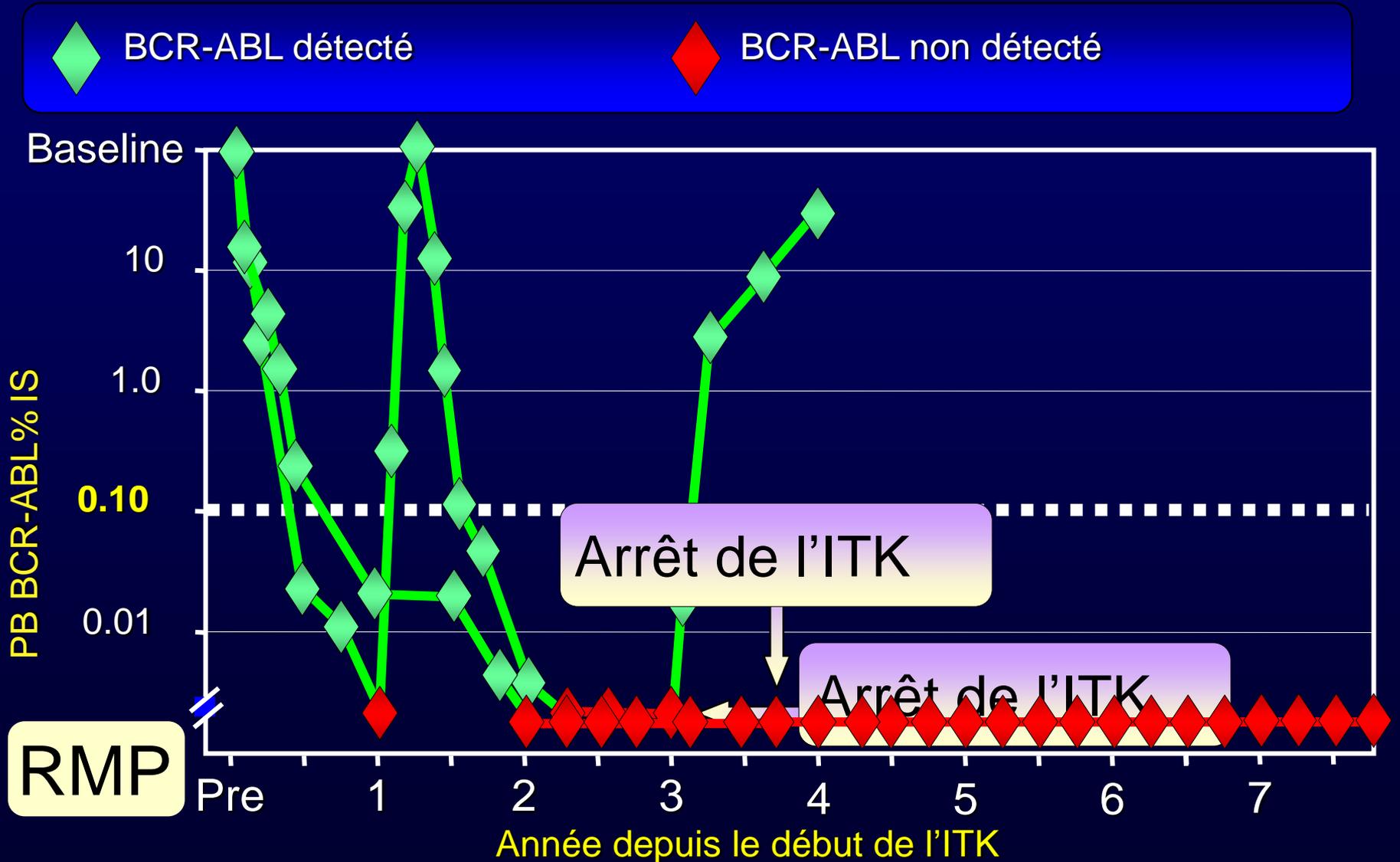
PCR Quantitative temps réel



Survie sans traitement dans l'étude STIM



EXEMPLES D'ARRÊT DE TRAITEMENT



Etudes d'arrêt en France*

essais académiques

Pilot Study	12 pts	(suivi le plus long : 10 ans)
STIM	100 pts	
a-STIM	80 pts	
STIM2	166 pts	
EURO SKI	124 pts	
STIK2	50 pts	
<hr/>		
Total	532 pts	

Guérir la LMC

« Absence de rechute de la leucémie à distance de l'arrêt du traitement »

- Nécessite au moins une réponse moléculaire profonde qui se poursuive dans le temps pour les patients traités par ITK**
- Mais peut être que nous ne pourrons jamais prouver que la guérison nécessite l'éradication de la dernière cellule leucémique**

Détection de BCR-ABL chez des sujets sains

Blood, Vol 86 No. 8, 1995: pp. 3118-3122

Detection of major bcr-abl gene expression at a very low level in blood cells of some healthy individuals

C Biernaux, M Loos, A Sels, G Huez and P Stryckmans

Blood, Vol. 92 No. 9, 1998: pp. 3362-3367

The Presence of Typical and Atypical BCR-ABL Fusion Genes in Leukocytes of Normal Individuals: Biologic Significance and Implications for the Assessment of Minimal Residual Disease

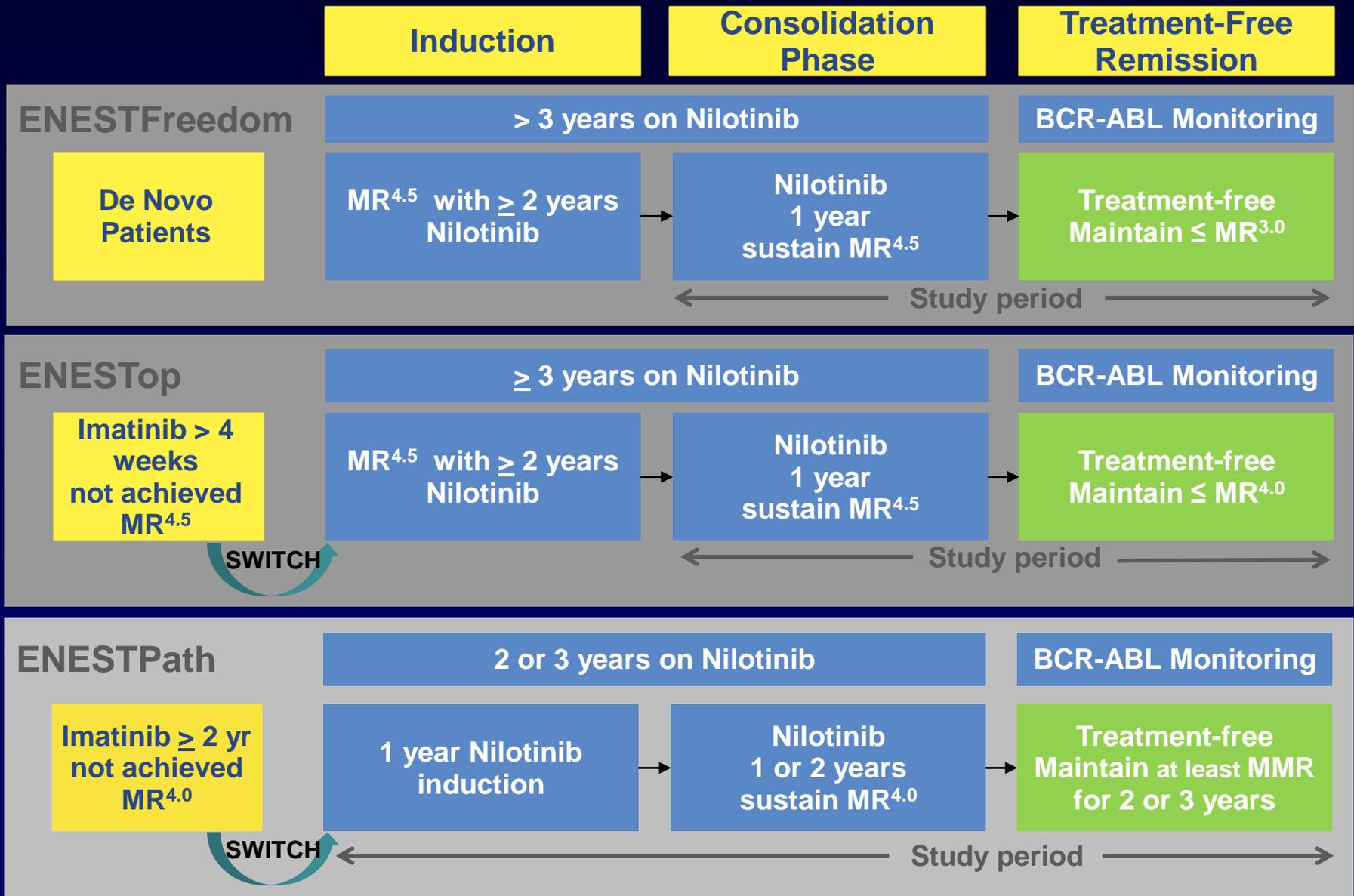
S Bose, M Deininger, J Gora-Tybor, JM Goldman, and J V. Melo

Qu'est-ce que la guérison?

- La guérison est un état souhaitable et souhaité.
- Elle est plus difficile à définir que la maladie.
- La *guérison* a un passé, qu'elle supprime, et ce passé est un mal.
- La guérison est le résultat d'une défense.
- Le verbe *guérir*, qui vient des langues germaniques, tout comme *guerre*.
- Les mots français *guérir* et *guérison* ont été apportés dans notre langue de fonds latin par les Francs.

→ C'est en ce sens que les ITK sont des armes thérapeutiques pour nos patients qui peuvent combattre mais aussi guérir la LMC

TFR Trials: Path to Cure Strategy



Deux enjeux très importants à prendre en considération pour l'avenir

- ▶ La qualité de vie et l'implication éthique du traitement
- ▶ La pharmaco-économie *

*Experts in Chronic Myeloid Leukemia (Kantarjian H. et al).

Price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML), reflection of the unsustainable cancer drug prices: perspective of CML Experts. *Blood*. 2013,121(22):4439-42.

La LMC est un modèle

1960	Le chromosome Philadelphie
1970	t(9;22) (q34;q11)
1980	le gène <i>BCR-ABL</i>
1990	BCR-ABL est le « moteur » de la CML
2000	Thérapeutiques spécifiques de l'anomalie moléculaire : les inhibiteurs de tyrosines kinases (ITK)
2010	Peut-on guérir la LMC ?
2020	Tous les patients ?

MERCI

Stéphanie Dulucq, Bordeaux

Gabriel Etienne, Bordeaux

Joelle Guilhot, Poitiers

François Guilhot, Poitiers

Laurence Legros, Nice

Franck Nicolini, Lyon

Delphine Réa, Paris

Josy Reiffers, Bordeaux

Philippe Rousselot, Versailles

John Goldman, London

Junia V. Melo, Adelaide

Susan Branford, Adelaide

Rudiger Hehlmann, Mannheim

Tim Hughes, Adelaide

David Ross, Adelaide

Susanne Saußebe, Mannheim

Johan Richter, Lund

And many other colleagues