

Mise au point

Thérapeutiques ciblées dans les leucémies aiguës

Targeted therapies for acute leukemias

N. Boissel

Service d'hématologie adulte, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France

Disponible sur internet le 11 juillet 2006

Résumé

Le pronostic des patients atteints de leucémie aiguë (LA) s'est amélioré de façon hétérogène durant les dernières décennies. Les progrès les plus importants ont été réalisés dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) de l'enfant avec des taux de guérison actuels proches de 80 %. Les progrès réalisés dans la LAL chez l'adulte, où les formes agressives sont plus fréquentes, sont moins encourageants. La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est plus une pathologie de l'adulte avec un âge médian de survenue proche de 70 ans. Les progrès réalisés par la chimiothérapie concernent essentiellement les adultes jeunes mais la guérison ne concerne que 30 à 40 % d'entre eux. Les succès de l'acide rétinoïque dans les LA promyélocyaires et plus récemment de l'imatinib mesylate dans la leucémie myéloïde chronique ont encouragé le développement de thérapies ciblant les anomalies de différenciation ou l'activité de certaines kinases impliquées dans la leucémogénèse. Ces nouvelles thérapeutiques font également appel à la technologie des anticorps monoclonaux, aux agents antiangiogéniques ou à la modulation des mécanismes de résistance à la chimiothérapie conventionnelle. Certains résultats prometteurs devraient déboucher sur le développement de traitements spécifiques plus efficaces et moins toxiques dans ces pathologies.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The prognosis of patients with acute leukemia improved heterogeneously during last decades. Major progresses were obtained in childhood acute lymphoid leukaemia (ALL) with cure rates reaching 80%. In adults, high risk ALL are more frequent and results are less encouraging. Acute myeloid leukaemia (AML) is more frequent in adults with a median age of nearly 70 years. Progresses occurred in younger patients but only 30–40% of them are long term survivors. Therapeutic successes of retinoic acid in acute promyelocytic leukemia and more recently of imatinib in chronic myelogenous leukemia encourage the development of specific therapies targeting leukemic associated differentiation blockade or kinase spontaneous activation. Novel antileukemia therapies also include monoclonal antibodies, antiangiogenesis agents or multidrug resistance mechanisms modulation. Some promising results show the way to more effective and less toxic associations in these diseases.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Leucémie aiguë ; Thérapeutique ciblée ; Inhibiteur ; Anticorps monoclonal

Keywords: Acute leukaemia; Targeted therapy; Inhibitor; Monoclonal antibody

1. Introduction

Les leucémies aiguës (LA) constituent un groupe hétérogène de pathologies et sont dues à la prolifération clonale de précurseurs hématopoïétiques immatures. La principale conséquence de cette prolifération est l'installation d'un tableau d'in-

suffisance médullaire associant une neutropénie fébrile, un syndrome anémique et un syndrome hémorragique. On distingue, selon l'origine du précurseur impliqué, les leucémies aiguës lymphoblastiques de la lignée B ou T des leucémies aiguës myéloïdes [1].

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est principalement une pathologie de l'enfant et de l'adolescent avec un pic d'incidence vers quatre ans. Le pronostic des LAL de l'enfant s'est amélioré de façon spectaculaire durant les quatre der-

Adresse e-mail : nicolas.boissel@sls.aphp.fr (N. Boissel).

nières décennies [2]. Les protocoles développés dans les années 1990 permettent d'obtenir un taux de guérison proche des 80 %. Malheureusement, les résultats obtenus chez l'adulte sont nettement moins bons avec des taux de guérison plus fréquemment compris entre 30 et 40 % [3]. Cette différence s'explique en partie par une fréquence plus élevée de formes à un risque élevé de rechute chez l'adulte (phénotype T, cytogénétique défavorable, formes hyperleucocytaires) mais également une plus grande résistance aux corticoïdes et à la chimiothérapie. Il existe par, ailleurs, une différence de dose-intensité entre les protocoles pédiatriques et adultes pour des raisons de tolérance mais également de compliance [4,5]. Les indications d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) sont donc beaucoup plus étendues chez l'adulte que chez l'enfant.

L'incidence de leucémie aiguë myéloïde (LAM) augmente progressivement avec l'âge. Les protocoles d'induction conventionnels associent une anthracycline à de la cytarabine. Ils permettent d'obtenir une rémission dans 60 à 90 % des cas. Une rémission prolongée n'est obtenue que chez 20 à 30 % des patients [6]. Les principaux facteurs qui influencent la réponse au traitement sont l'âge et le type d'anomalie cytogénétique mise en évidence par le caryotype. Les progrès thérapeutiques les plus importants ont été réalisés chez les sujets jeunes présentant notamment des cytogénétiques favorables. Hormis ces patients à cytogénétique favorable, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste largement indiquée chez le sujet jeune. Les indications s'étendent avec la pratique récente d'allogreffe à conditionnement atténué (« mini-greffes ») dont l'évaluation est en cours.

La compréhension des mécanismes d'oncogenèse mais également de résistance aux traitements a amené le développement de thérapeutiques plus ciblées qui ont parfois trouvé leur place en complément des chimiothérapies conventionnelles [7]. Dans un modèle de leucémogénèse myéloïde à deux événements (« two-hit »), les anomalies moléculaires responsables, d'une part, de l'arrêt de différenciation des progéniteurs hématopoïétique et d'autre part, d'un excès de prolifération, pourraient coopérer pour aboutir à la leucémie (Fig. 1) [8]. Les thérapeutiques ciblant ces mécanismes d'oncogenèse ont principalement pour objectif de rétablir cette différenciation ou d'inhiber le signal de prolifération. Deux thérapeutiques sont à cet égard exemplaires : l'acide tout-trans rétinolique (ATRA, Vesanoïd[®], Roche) rétablit la différenciation bloquée par une anomalie du récepteur à l'acide rétinolique dans les leucémies aiguës promyélocytaires; l'imatinib mesylate (Glivec[®], Novartis) inhibe l'activité spontanée de la kinase BCR-ABL responsable du signal de prolifération dans la leucémie myéloïde chronique mais également dans les LAL porteuses de la même anomalie cytogénétique, le chromosome philadelphie (t(9;22)).

Cette revue donne principalement un aperçu de ces « nouvelles » thérapeutiques à visée différentiatrice ou antiproliférative actuellement évaluées en première ligne principalement dans la LAM. D'autres thérapies ciblées en cours d'investigations sont également abordées comme les anticorps monoclonaux dirigés contre des marqueurs lymphoïdes ou myéloïdes, les inhibiteurs

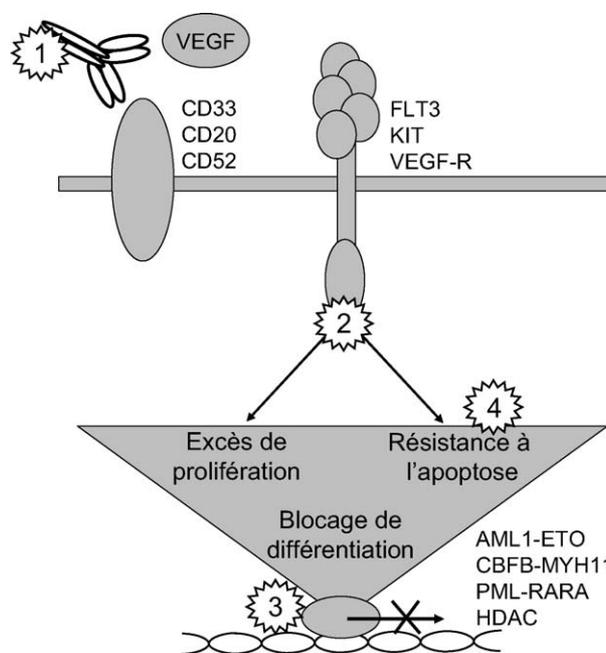


Fig. 1. Représentation schématique des mécanismes de leucémogénèse myéloïde et des principales cibles thérapeutiques.

La leucémie survient dans un précurseur hématopoïétique secondairement à : a) des anomalies de la transduction du signal responsable d'un excès de prolifération et d'une résistance à l'apoptose ; b) un blocage de la différenciation. Les principales thérapeutiques ciblées actuellement évaluées sont : 1) les anticorps monoclonaux dirigés contre des antigènes de surface (CD33, CD19, CD52) ou le VEGF ; 2) les inhibiteurs des récepteurs tyrosine kinase comme FLT3, KIT ou le récepteur au VEGF (VEGF-R) ou de la transduction du signal (inhibiteur de farnesyl transférase, rapamycine) ; 3) les agents différenciateurs dont l'ATRA, les inhibiteurs des HDAC, les agents déméthylants ; 4) les inducteurs de l'apoptose comme les inhibiteurs de BCL-2. VEGF : vascular endothelial growth factor ; FLT3 : fms-like tyrosine kinase ; KIT : stem cell factor receptor ; ATRA : acide tout-trans rétinolique ; HDAC : histones désacétylases ; BCL-2 : B-cell leukemia 2.

de l'apoptose, les agents antiangiogéniques, ou les modulateurs de la résistance à la chimiothérapie (Tableau 1).

2. Agents différenciateurs

Dans les LAM, les premiers mécanismes de leucémogénèse décrits rapportent une inactivation de la différenciation induite par des anomalies de facteurs de transcription impliqués dans l'hématopoïèse normale. C'est le cas des principales translocations récurrentes des LAM : la translocation t(15;17) des LAP promyélocytaires (LAP, LAM M3) touche le récepteur à l'acide rétinolique (RAR), la translocation t(8;21) et l'inversion du chromosome 16 altèrent la fonction de facteurs de transcription de la famille des *core binding factors* (CBF). Ces anomalies entraînent un défaut de transcription de facteurs impliqués dans l'hématopoïèse principalement par le biais du recrutement d'histones désacétylases (HDAC) qui bloquent l'accès des complexes de transcription à l'ADN.

Dans les LAP, les fortes doses d'ATRA rétablissent la fonction transcriptionnelle de l'acide rétinolique, induisant une différenciation et une apoptose des blastes. Depuis la fin des années 1980 où les premières rémissions de LAP ont été rap-

Tableau 1
Principales thérapeutiques ciblées dans les leucémies aiguës

Thérapeutique (DCI)	Indication	Évaluation
Agents différentiants		
Acide tout-trans-rétinoïque	LAP	LAM sujet âgé
Trioxysde d'arsenic	LAP	
Inhibiteurs de méthyltransférase		
Decitabine	SMD ^a	LAM sujet âgé
Azacitidine	SMD ^a	LAM sujet âgé
Inhibiteur d'histone Déacétylase	acide valproïque	LAM sujet âgé, SMD
Inhibiteurs de kinases et de la transduction		
Inhibiteurs de BCR-ABL		
	LMC	LAL Ph1
Imatinib mesylate		LMC, LAL Ph1, autres LAM
Dasatinib		LMC, LAL Ph1, autres LAM
AMN107		
Inhibiteurs de FLT3		
PKC-412, CEP-710, MLN518, SU11248		LAM
Inhibiteur de VEGF-R		
SU5416		LAM
Inhibiteurs de mTOR		
Rapamycine		LAM, LAL
Anticorps monoclonaux		
Rituximab (anti-CD20)	LNH	LAL
Gemtuzumab ozogamycine (anti-CD33)	LAM, sujet âgé en rechute ^a	LAM
Bevacuzimab (anti-VEGF)		LAM
Autres cibles		
Inhibiteurs de la Pgp		
Quinine, ciclosporine		LAM
PSC-833, zosuquidar		LAM
Inhibiteur de BCL-2		
Oblimersen		LAM

LAP : leucémie aiguë promyélocytaire ; LMC : leucémie myéloïde chronique ; SMD : syndrome myélodysplasique ; LNH: lymphome non hodgkinien ; VEGF : vascular endothelial growth factor ; FLT3 : fms-like tyrosine kinase 3 ; mTOR : mammalian target of rapamycin ; BCL-2 : B-cell leukemia 2.

^a Autorisation de la Food and Drug Administration.

portées en monothérapie [9], l'ATRA a progressivement confirmé sa place en association avec la chimiothérapie conventionnelle (anthracycline, cytarabine) en induction et en entretien au long cours dans cette pathologie [10]. L'introduction de l'ATRA a permis à la fois d'augmenter le taux de rémission en partie par la diminution du taux de décès précoce et par ailleurs de diminuer l'incidence des rechutes. Dans les protocoles actuels, près de 80 % des patients sont guéris par l'association de ATRA–chimiothérapie [11]. À la phase initiale de la prise en charge, l'ATRA améliore la symptomatologie hémorragique associée à l'activation de la coagulation et de la fibrinolyse quasi constante dans cette forme de leucémie [12]. Toutefois, après la disparition de cette symptomatologie hémorragique, l'activation de la coagulation peut entraîner sous ATRA une augmentation du risque thromboembolique [13]. L'intérêt de l'héparine et des inhibiteurs de la fibrinolyse n'est toutefois pas démontré. La principale complication de l'ATRA est l'« ATRA-syndrome » ou syndrome de différenciation à l'ATRA qui se manifeste par de la fièvre, une prise de poids, une détresse respiratoire associée à un infiltrat pulmonaire interstitiel, un épanchement pleural, péricardique et parfois des troubles hémodynamiques, une défaillance d'organes. Cette symptomatologie, parfois difficile à distinguer d'une situation septique dans un contexte d'aplasie, s'accompagne fréquemment d'une augmentation de la leucocytose sanguine. Elle est retrouvée chez près de 20 % des patients [14]. La physiopathologie de ces manifestations n'est pas complètement

élucidée. La modulation de l'expression de certaines molécules d'adhésion pourrait jouer un rôle dans le recrutement tissulaire et l'activation de cellules issues de la différenciation leucémique [15]. Le traitement repose sur l'administration de corticoïdes dès les premiers signes ou de façon préventive dans les LAP hyperleucocytaires. L'ATRA peut également être responsable d'hypertension intracrânienne principalement chez l'enfant (16 %) ainsi que de dermatose neutrophilique à type notamment de syndrome de Sweet.

Les dérivés de l'arsenic et notamment l'*arsenic trioxide* (ATO, As₂O₃, Trisenox[®], Cell Therapeutics) ont trouvé une seconde jeunesse dans le traitement des LAP. L'ATO est responsable, comme l'ATRA, d'une différenciation et d'une apoptose des cellules leucémiques. À la rechute et en monothérapie, l'ATO induit plus de 80 % de rémission complète souvent durable après consolidation par ASCH ou autogreffe [11]. L'ATO est actuellement en cours d'évaluation en consolidation chez les patients atteints de LAP à haut risque de rechute. Les effets secondaires de l'ATO sont principalement le syndrome de différenciation (proche de celui rapporté avec l'ATRA) et les troubles de la conduction et du rythme cardiaque (allongement du QT, torsade de pointe, BAV, fibrillation auriculaire) [16]. L'existence d'un allongement préexistant du QT, l'association avec des médicaments allongeant le QT ainsi que les troubles ioniques (kaliémie, magnésémie) notamment iatrogènes (diurétiques, amphotéricine B) doivent faire l'objet d'une surveillance rapprochée.

L'ATRA et l'ATO sont l'objet d'investigations qui dépassent le cadre de la LAP. Ces molécules peuvent probablement jouer un rôle dans l'arsenal thérapeutique des LA en général. L'association de l'ATRA à la chimiothérapie conventionnelle a pour l'instant montré des résultats discordants dans les LAM non LAP en première ligne [17,18].

L'hyperméthylation de l'ADN et le recrutement des HDAC sont les deux principales cibles épigénétiques des traitements différenciants dans les LAM non LAP. Ces deux mécanismes aboutissent à un défaut de transcription et au blocage de maturation observé dans cette pathologie. Parmi les *inhibiteurs des histones désacétylases*, l'*acide valproïque* (VPA, Depakine[®], Sanofi Aventis) est à ce jour le mieux étudié dans les LAM. En monothérapie, l'effet du VPA est surtout retrouvé dans les syndromes myélodysplasiques [19]. Les *inhibiteurs des ADN-méthyltransférases* comme la *decitabine* (Dacogen[®], Supergen et MGI Pharma) ou l'*azacitidine* (Vidaza[®], Pharmion) ont été récemment réhabilités dans des schémas d'administration à faible dose comme agents déméthylants. En monothérapie, ces inhibiteurs donnent quelques résultats dans les LAM, plus encourageants dans les syndromes myélodysplasiques, pathologies dans lesquelles des phases III sont en cours [20,21].

Au vu de l'action modeste de ces médicaments en monothérapie dans les LAM mais également de leur faible toxicité extra-hématologique, les efforts se concentrent maintenant sur les associations d'agents différenciants (ATRA–Inhibiteurs des HDAC–Agents déméthylants) en première ligne chez les sujets âgés non éligibles pour la chimiothérapie conventionnelle ou en association à la chimiothérapie chez les autres [22,23].

3. Inhibiteurs de kinase et de la transduction du signal

L'oncogène modèle en hématologie est probablement la tyrosine kinase fusion BCR–ABL qui résulte de la translocation t(9;22) (chromosome Philadelphie, Ph1). L'activation spontanée de cette kinase est responsable d'un signal de prolifération et antiapoptotique. Cet oncogène est retrouvé dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) mais également dans 25 % des LAL B de l'adulte, où sa présence est un facteur pronostic péjoratif. Dans les LAM, l'identification d'anomalies de récepteurs à tyrosine kinase (RTK) est plus récente. Ces mutations touchent principalement les RTK de classe III particulièrement impliqués dans l'hématopoïèse (FLT3, KIT, FMS et PDGF-R). Des mutations activatrices de FLT3 sont retrouvées dans près d'un tiers des LAM [24]. Le récepteur KIT au *stem-cell factor* (SCF) est muté dans un quart des LAM avec t(8;21) ou inv(16) [25]. Ces mutations sont généralement associées avec des formes hyperleucocytaires de LAM et un pronostic défavorable.

L'*imatinib mesylate* est un inhibiteur de tyrosine kinase qui cible l'oncogène BCR–ABL. Son activité s'étend à d'autres kinases notamment KIT et PDGF-R. L'imatinib s'est rapidement imposé en première ligne du traitement de la LMC [26]. Il a été associé à la chimiothérapie à toutes les phases du traitement des LAL Ph1+. L'introduction de l'imatinib en induction a permis d'augmenter de façon significative les taux de

rémission (de 60–90 % dans les séries historiques à plus de 95 %), de diminuer le taux de rechute et d'améliorer la survie sans toxicité majeure surajoutée [27]. Il est notable que le pourcentage des patients recevant une ASCH a significativement augmenté du fait de l'excellent taux de rémission et du faible taux de rechute précoce. L'imatinib est généralement bien toléré. On observe principalement des cytopénies (quand l'indication est une hémopathie), des œdèmes périphériques (face et membres inférieurs) contrôlés par administration de diurétiques, des douleurs musculaires, des troubles digestifs (nausées, diarrhées). Exceptionnellement, des tableaux d'anasarque ont pu être observés (prise de poids, épanchement pleural, ascite, œdème pulmonaire, insuffisance rénale), notamment à des phases avancées de la maladie [28].

De nouveaux inhibiteurs de BCR–ABL sont actuellement évalués en phase I/II dans la LMC, les formes accélérées et transformées de la LMC ainsi que les LAL Ph1+ résistantes à l'imatinib. Il s'agit du *dasatinib* (BMS-354825, Bristol-Myers Squibb) et de l'*AMN107* (Novartis) dont le spectre d'action est plus large que celui de l'imatinib. Les résultats sont prometteurs et devraient prochainement déboucher sur des protocoles de phase III [29,30].

L'imatinib est également utilisé dans d'autres pathologies impliquant les RTK de classe III comme les tumeurs gastro-intestinales stromales (mutations de KIT), certains syndromes myéloprolifératifs atypiques (anomalies du PDGF-R). Toutefois, certaines mutations ne sont pas sensibles à l'imatinib comme dans les mutations de KIT dans les mastocytoses et certaines LAM avec t(8;21) ou inv(16). Le dasatinib ou l'AMN107 pourraient trouver une place dans ces indications [31].

La mise en évidence de l'incidence élevée de mutations du RTK FLT3 dans les LAM a amené le développement d'inhibiteurs spécifiques de cette kinase [24]. Plusieurs *inhibiteurs de FLT3* sont actuellement en cours d'évaluation : *PKC-412* (Novartis), *CEP-710* (Cephalon), *MLN518* (Millenium), *SU11248* (SUGEN). Ces inhibiteurs ont montré une activité modérée en monothérapie. L'efficacité n'est pas toujours corrélée avec le statut mutationnel de FLT3. Des résultats préliminaires d'association avec la chimiothérapie sont plus encourageants [32]. Ces inhibiteurs peuvent également présenter un intérêt dans certaines formes de LAL qui surexpriment le récepteur FLT3.

La transduction du signal par la voie RAS est dérégulée dans de nombreux cancers. Cette voie est notamment mise en jeu par l'oncogène BCR–ABL ou les RTK. Environ 15 % des LAM présentent une mutation activatrice de RAS, principalement de N-RAS [33]. Les inhibiteurs de farnesyl transférase (FTI) modulent la signalisation par cette voie en empêchant la farnesylation de RAS. Le *tipifarnib* (Zarnestra[®], Johnson & Johnson) est le premier de ces inhibiteurs évalué en clinique et notamment dans les LAM. Une certaine activité a été démontrée sur les LAM en rechute ainsi qu'en première ligne de traitement, avec un taux de rémission dans cette dernière population de 34 % ($n = 148$, âge médian de 73 ans) [34]. Des études randomisées chez les patients non éligibles pour

la chimiothérapie intensive d'une part et en consolidation chez les patients ayant reçu une chimiothérapie intensive sont en cours.

La kinase mTOR (*mammalian target of rapamycin*) impliquée dans la voie PI3K/Akt de la transduction du signal est activée dans de nombreux cancers y compris les LAM et des LAL. Elle contrôle la traduction de nombreux ARN et est impliquée dans la progression dans le cycle cellulaire. La **rapamycine** (Rapamune[®], Wyeth) est évaluée en combinaison à la chimiothérapie en première ligne dans la LAM et à la rechute dans la LAL [35]. Dans cette dernière indication, des études in vitro semblent indiquer une sensibilisation des blastes à la corticothérapie.

4. Anticorps monoclonaux

La création par génie génétique d'anticorps humanisés a permis le développement de nombreux anticorps monoclonaux (mAc) à la fois plus adaptés à l'homme dans leurs propriétés effectrices mais également mieux tolérés. Leur mode d'action est souvent complexe. Ils recrutent des effecteurs cytotoxiques de l'immunité comme le complément et les cellules impliquées dans la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) que sont les macrophages et les cellules NK. Ils peuvent également déclencher directement l'apoptose par stimulation du récepteur cible. Enfin, certains d'entre eux peuvent être conjugués à une toxine, une chimiothérapie ou un radioélément. L'intérêt de ce couplage est de cibler l'action de l'agent toxique (diminution des effets secondaires systémiques) et d'entraîner, notamment dans le cas des radioéléments, une destruction du tissu tumoral adjacent [36].

De nombreux anticorps monoclonaux ayant pour cible des antigènes leucocytaires ont été développés. Les principales cibles sont, pour la lignée lymphoïde, les CD20, CD19, CD22 et CD52 et pour la lignée myéloïde les CD33 et CD66.

L'anticorps le mieux évalué à l'heure actuelle dans les LAM est l'anti-CD33 couplé à la calicheamicine (**gemtuzumab ozogamicine**, OG, Mylotarg[®], Wyeth). Après liaison au CD33 qui est exprimé par 90 % des LAM, l'anticorps est internalisé et l'agent cytotoxique est libéré [37]. Jusqu'ici, l'efficacité de l'OG a été évaluée dans des protocoles non randomisés [38]. Le taux de rémission en monothérapie dans la LAM de l'adulte en première rechute est d'environ 25–30 %. Dans la moitié des cas, cette rémission n'est pas complète car le taux de plaquette reste inférieur à $100 \times 10^9/L$. Ces résultats sont bien meilleurs dans les LAP. L'association de l'OG avec des chimiothérapies conventionnelles est faisable et a conduit à l'évaluation randomisée de cet anticorps en première ligne dès l'induction ou en cours de consolidation de la rémission. Les effets secondaires immédiats lors de l'injection sont généralement transitoires et bien tolérés, à type de réaction d'hyper-sensibilité. En dehors de la myélosuppression, la principale toxicité est hépatique. La complication la plus sévère est la maladie veino-occlusive (MVO) dont le risque est d'autant plus élevé que le traitement par GO est réalisé avant ou après

une ACSH [39]. Ce risque pourrait être plus faible lors de schéma d'administration fractionnée de l'anticorps.

Le CD20 est un antigène des lymphocytes B, dont l'expression apparaît dans les cellules pré-B et persiste jusqu'au stade de plasmocyte. L'expression du CD20 est donc inconstante dans les LAL B (1/3), notamment les plus immatures alors qu'elle est quasi constante dans les lymphomes–leucémies de Burkitt et les autres lymphomes B matures. Le **rituximab** (Mabthera[®], Roche) est un anticorps monoclonal non conjugué dont l'efficacité est principalement démontrée dans les hémopathies B matures (cf. Dr Malphettes et Levy dans cette même revue) [40]. Son utilisation dans le traitement des leucémies–lymphomes de Burkitt en association avec une chimiothérapie de type Hyper-CVAD améliore la survie en comparaison à des séries historiques [41]. L'évaluation du rituximab dans les LAL est plus récente, du fait principalement de l'hétérogénéité d'expression de la cible dans cette pathologie. Son efficacité en monothérapie a été rapportée ponctuellement, notamment dans le cadre de rechutes moléculaires. Une évaluation randomisée prospective est en cours au sein du groupe de recherche sur les LAL de l'adulte (GRAALL). L'association du rituximab à la chimiothérapie conventionnelle ne semble pas s'accompagner d'une augmentation de la toxicité à court terme. Toutefois, les premières injections peuvent s'accompagner de syndrome de relargage de cytokines (fièvre, frissons, hypotension, bronchospasme, œdème de Quincke...) et/ou de syndromes de lyses notamment chez les patients hyperleucocytaires et/ou tumoraux.

Dans les LAL, d'autres anticorps sont en cours d'évaluation comme les anticorps anti-CD19 couplés à des toxines, l'anti-CD52 (**alemtuzumab**, Mabcampath[®], Schering) et l'anti-CD22. L'utilisation de l'OG peut également avoir un intérêt dans les LAL exprimant significativement ce marqueur myéloïde (1/5 environ).

5. Autres thérapeutiques ciblées

La P-glycoprotéine (Pgp), physiologiquement exprimée à la surface des cellules souches hématopoïétiques, a pour fonction d'effluer certaines substances du cytoplasme vers l'extérieur de la cellule. L'expression de la Pgp par les cellules leucémiques induit une résistance à la chimiothérapie. Cette expression est particulièrement retrouvée chez le sujet âgé ou en rechute. Des inhibiteurs de la Pgp comme la **quinine**, la **ciclosporine** ou le **PSC-833** (valsopodar, Novartis) ont été évalués en association à la chimiothérapie dans les LAM. Les résultats de ces essais sont divergents. Ces traitements s'accompagnent fréquemment d'une toxicité accrue et nécessitent souvent de diminuer les doses de chimiothérapie administrées. Le **zosuquidar** (Kanisa Pharmaceuticals) est un inhibiteur de nouvelle génération en cours d'évaluation [6].

Le développement des hémopathies notamment myéloïdes s'accompagne d'un excès d'angiogenèse médullaire. Le **vascular endothelium growth factor** (VEGF) est par ailleurs capable de stimuler la croissance de certains blastes et de diminuer la réponse immunitaire antitumorale. Une hyperexpression de

VEGF est de mauvais pronostic dans les LAM. Les thérapeutiques antiangiogéniques évaluées dans les LAM font essentiellement appel à un anticorps anti-VEGF, le **bevacuzimab** (Avastin[®], Genentech) ou à des inhibiteurs du récepteur au VEGF comme le **SU5416** (Sugen), qui inhibe également les RTK KIT et FLT3 [42]. Les essais de phase II sont en cours et ont montré une faible toxicité de ces agents.

Ainsi que dans d'autres cancers, l'activation de voies antiapoptotiques comme celle de BCL-2 peut induire une résistance à la chimiothérapie. L'hyperexpression de BCL-2 est associée à un mauvais pronostic dans les LAM. L'utilisation d'oligonucléotides antisens anti-BCL2 in vitro majore la sensibilité de cellules tumorales à la chimiothérapie. L'**oblimersen** (Genasense[®], Genta) est un antisens qui a montré une efficacité en monothérapie dans les LAM réfractaires ou en rechute. Il est bien toléré en association avec la chimiothérapie et est actuellement évalué en phase III en induction et en consolidation [43].

6. Conclusion

La multiplication des essais de phase I/II dans le domaine des LA illustre la complexité de la biologie de ces maladies. Après les succès obtenus dans la LAP et dans la LMC qui sont deux maladies extrêmement homogènes sur le plan moléculaire, les essais de thérapie ciblée en monothérapie dans des maladies non sélectionnées en rechute ou réfractaires ne concluent fréquemment qu'à de modestes effets. L'espoir repose donc sur l'association de ces thérapeutiques entre elles ou à la chimiothérapie conventionnelle ainsi qu'à la sélection des patients dont le type de LA est susceptible de bénéficier plus particulièrement de ces associations. Au-delà du clivage LAM–LAL, l'avenir devrait voir se développer la notion de traitement « à la carte », dont le choix ne manquera pas d'être éclairé par les nouveaux outils d'analyse d'expression génique et protéique.

Références

- [1] Haferlach T, Kern W, Schnittger S, Schoch C. Modern diagnostics in acute leukemias. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:223–34.
- [2] Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006;354:166–78.
- [3] Hoelzer D. Acute lymphoblastic leukemia—progress in children, less in adults. *N Engl J Med* 1993;329:1343–4.
- [4] Perentesis JP. Why is age such an important independent prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia? *Leukemia* 1997;11(Suppl 4):S4–7.
- [5] Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V, Perel Y, Thomas X, Leblanc T, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 2003;21:774–80.
- [6] Tallman MS, Gilliland DG, Rowe JM. Drug therapy for acute myeloid leukemia. *Blood* 2005;106:1154–63.
- [7] Hiddemann W, Spiekermann K, Buske C, Feuring-Buske M, Braess J, Haferlach T, et al. Towards a pathogenesis-oriented therapy of acute myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:235–45.
- [8] Kelly LM, Gilliland DG. Genetics of myeloid leukemias. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2002;3:179–98.
- [9] Huang ME, Ye YC, Chen SR, Chai JR, Lu JX, Zhou L, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988;72:567–72.
- [10] Degos L, Dombret H, Chomienne C, Daniel MT, Miclea JM, Chastang C, et al. All-trans-retinoic acid as a differentiating agent in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1995;85:2643–53.
- [11] Lengfelder E, Saussele S, Weisser A, Buchner T, Hehlmann R. Treatment concepts of acute promyelocytic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:261–74.
- [12] Dombret H, Scrobohaci ML, Ghorra P, Zini JM, Daniel MT, Castaigne S, et al. Coagulation disorders associated with acute promyelocytic leukemia: corrective effect of all-trans retinoic acid treatment. *Leukemia* 1993;7:2–9.
- [13] Runde V, Aul C, Heyll A, Schneider W. All-trans retinoic acid: not only a differentiating agent, but also an inducer of thromboembolic events in patients with M3 leukemia. *Blood* 1992;79:534–8.
- [14] De Botton S, Dombret H, Sanz M, Miguel JS, Caillot D, Zittoun R, et al. Incidence, clinical features, and outcome of all-trans-retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood* 1998;92:2712–8.
- [15] Larson RS, Tallman MS. Retinoic acid syndrome: manifestations, pathogenesis, and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:453–61.
- [16] Unnikrishnan D, Dutcher JP, Varshneya N, Lucariello R, Api M, Garl S, et al. Torsades de pointes in 3 patients with leukemia treated with arsenic trioxide. *Blood* 2001;97:1514–6.
- [17] Schlenk RF, Frohling S, Hartmann F, Fischer JT, Glasmacher A, del Valle F, et al. Phase III study of all-trans retinoic acid in previously untreated patients 61 years or older with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2004;18:1798–803.
- [18] Estey EH, Thall PF, Pierce S, Cortes J, Beran M, Kantarjian H, et al. Randomized phase II study of fludarabine + cytosine arabinoside + idarubicin +/- all-trans retinoic acid +/- granulocyte colony-stimulating factor in poor prognosis newly diagnosed acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 1999;93:2478–84.
- [19] Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, Bernhardt A, Hildebrandt B, Haas R, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid. *Blood* 2004;104:1266–9.
- [20] Fenaux P. Inhibitors of DNA methylation: beyond myelodysplastic syndromes. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2(Suppl 1):S36–44.
- [21] Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002;20(10):2429–40.
- [22] Raffoux E, Chaibi P, Dombret H, Degos L. Valproic acid and all-trans retinoic acid for the treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2005;90:986–8.
- [23] Kuendgen A, Knipp S, Fox F, Strupp C, Hildebrandt B, Steidl C, et al. Results of a phase 2 study of valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid in 75 patients with myelodysplastic syndrome and relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2005;84(Suppl 13):S61–6.
- [24] Boissel N, Cayuela JM, Preudhomme C, Thomas X, Gardel N, Fund X, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem repeat in patients with de novo acute myeloid leukemia treated with reinforced courses of chemotherapy. *Leukemia* 2002;16:1699–704.
- [25] Boissel N, Leroy H, Brethon B, Philippe N, de Botton S, Auvrignon A, et al. Incidence and Prognostic Impact of c-Kit, FLT3, and Ras Gene Mutations in Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia (CBF-AML). *Leukemia* 2006;20:965–70.
- [26] Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia—advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 2003;349:1451–64.
- [27] Ottmann OG, Wassmann B. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2005;118–22.
- [28] Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate—a new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 2002;346:683–93.

- [29] Shah NP, Tran C, Lee FY, Chen P, Norris D, Sawyers CL. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* 2004;305:399–401.
- [30] Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, Bruggen J, Cowan-Jacob SW, Ray A, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell* 2005;7:129–41.
- [31] Schittenhelm MM, Shiraga S, Schroeder A, Corbin AS, Griffith D, Lee FY, et al. Dasatinib (BMS-354825), a dual SRC/ABL kinase inhibitor, inhibits the kinase activity of wild-type, juxtamembrane, and activation loop mutant KIT isoforms associated with human malignancies. *Cancer Res* 2006;66:473–81.
- [32] Stone RM, Fischer T, Paquette R, Schiller G, Schiffer CA, Ehninger G, et al. Phase IB Study of PKC412, an Oral FLT3 Kinase Inhibitor, in Sequential and Simultaneous Combinations with Daunorubicin and Cytarabine (DA) Induction and High-Dose Cytarabine Consolidation in Newly Diagnosed Patients with AML. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2005;106:404.
- [33] Bacher U, Haferlach T, Schoch C, Kern W, Schnittger S. Implications of *NRAS* mutations in AML: a study of 2502 patients. *Blood* 2006;107:3847–53.
- [34] Lancet JE, Gotlib J, Gojo I, Feldman EJ, Morris L, Thibault A, et al. Tipifarnib (ZARNESTRA) in Previously Untreated Poor-Risk AML of the Elderly: Updated Results of a Multicenter Phase 2 Trial. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2004;104:874.
- [35] Recher C, Dos Santos C, Demur C, Payrastre B. mTOR, a new therapeutic target in acute myeloid leukemia. *Cell Cycle* 2005;4:1540–9.
- [36] Adams GP, Weiner LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nat Biotechnol* 2005;23:1147–57.
- [37] Linenberger ML. CD33-directed therapy with gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia: progress in understanding cytotoxicity and potential mechanisms of drug resistance. *Leukemia* 2005;19:176–82.
- [38] Fenton C, Perry CM. Gemtuzumab ozogamicin: a review of its use in acute myeloid leukaemia. *Drugs* 2005;65:2405–27.
- [39] Wadleigh M, Richardson PG, Zahrieh D, Lee SJ, Cutler C, Ho V, et al. Prior gemtuzumab ozogamicin exposure significantly increases the risk of veno-occlusive disease in patients who undergo myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003;102:1578–82.
- [40] Peffault de Latour R, Robin M, Bay JO. Place des anticorps monoclonaux dans la prise en charge des lymphomes et des leucémies en 2005. *Bull Cancer* 2006;93:107–18.
- [41] Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;106:1569–80.
- [42] Podar K, Anderson KC. The pathophysiologic role of VEGF in hematologic malignancies: therapeutic implications. *Blood* 2005;105:1383–95.
- [43] Marcucci G, Stock W, Dai G, Klisovic RB, Liu S, Klisovic MI, et al. Phase I study of oblimersen sodium, an antisense to Bcl-2, in untreated older patients with acute myeloid leukemia: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical activity. *J Clin Oncol* 2005;23:3404–11.