

IMATINIB (Gleevec) :
REPONSE CYTOGENETIQUE
ET MOLECULAIRE DANS LE
TRAITEMENT DE LA LMC

Dr BEN LAKHAL R

INTRODUCTION (1)

Imatinib :

- 1ère utilisation : Juin 1998
- Inhibiteur de la tyrosine Kinase Bcr-AbL



Inhibition de la prolifération des cellules Bcr – AbL (+)

- Résultats thérapeutiques impressionnants :
 - Réponse hématologique (RH) précoce ↑ : 95-100 %
 - Réponse cytogénétique complète (RCC) ↑: **40-70 %**

INTRODUCTION (2)

LA SITUATION ACTUELLE

- **Imatinib** :
 - 5 ans d'expérience (15000 patients)
 - Haute efficacité (RCC ↑)
 - Traitement initial de la LMC
 - Recul insuffisant
- **LMC** : survie moyenne de 3 à 4 ans (TTT par Hydrea)



Plusieurs questions persistent

LES CRITERES DE DEFINITION

(de la réponse , de l'échec et de la rechute)

- Les critères sont imprécis
- Le délai de la réponse : 12-18 mois



Place de l'allogreffe chez le sujet jeune en échec à l'Imatinib

LES CRITERES DE LA REPONSE A L'IMATINIB

The hematol J Vol 4 supp 3 June 03 , 11-14 *sem hematol V 40 , n° 2 suppl 2 2003 –104-113

- **Réponse hématologique** : délai de 3 mois

- SPM : 0

- Hémogramme normal

- **Réponse cytogénétique complète** :

- Ph- : 100 % (20- 30 métaphases)

- Délai : 12-18 mois

- **Les répondeurs potentiels ?**

- Absence de RCC

- Au moins une RCm (Ph- > 35 %) à 06 mois

- Au moins une RCM (Ph- > 65 %) à 12 mois

LES CRITERES D'ECHEC

- Absence de RHC après 3 mois de traitement par Imatinib à 300 mg/j
- Absence d'au moins d'une RCm après 06 mois de traitement à 400 mg/j

LES CRITERES DE RECHUTE

(perte de la réponse)

Un ou plusieurs de ces critères :

- Perte d'une réponse hématologique complète**
- Perte d'une réponse cytogénétique complète**
- Une augmentation de 30 % ou plus du nombre des métaphases Ph(+) dans un intervalle de 3 mois ou plus**
- Une augmentation du rapport Bcr-AbL/AbL d'un log ou plus au cours du suivi moléculaire des patients Ph(-)**

LA REPONSE CYTOGENETIQUE

Méthodes d'étude :

-Cytogénétique conventionnelle :

- . Analyse de 20 à 30 cellules
- . Prélèvement médullaire
- . Avantage majeur : détection précoce des anomalies clonales surajoutées

-FISH : prélèvement sanguin

interprétation souvent difficile

Le suivi cytogénétique :

- . Prélèvements médullaire et sanguin avant traitement
- . Surveillance tous les 3- 6 mois selon la réponse
- . Si RCC = surveillance tous les ans.

LES FACTEURS PREDICTIFS DE LA RC

LMC phase chronique (traitement initial par INF)

Étude phase II : (N Engl J Med Vol 346 n° 9 , feb 28,2002)

532 patients

Imatinib: 400 mg



RHC : 95 %

RCM : 60 %

RCC : 41 %



5 facteurs pronostiques prédictifs de la RCM

Facteurs pronostiques	Taux de la RCM %	P
Réponse initiale à l'INF		
- Rce hématologique	41	< 0,001
- Rechute hématologique	58	
- Rce cytogénétique	55	
- Rechute cytogénétique	83	
- Intolérance	66	
Délai Diagnostique : < 1 an	78	< 0,001
1-2 ans	68	
≥ 3 ans	49	
HB : <12 g/dl	50	< 0,001
≥ 12g/dl	66	
Blastose sanguine : 0 %	68	< 0,001
0-2 %	42	
≥ 3 %	33	
Blastes MO : < 5 %	64	0,01
≥ 5 %	42	

AUTRES FACTEURS PREDICTIFS

Hôpital Hammar Smith (Hematol J vol 4 supp 3 June 2003)

- Absence d'au moins d'une Rcm à 03 mois
- L'apparition d'une neutropénie :

**PNN < 1000/mm³ entre J45 et J90
du traitement**



Score pronostique de 0 à 2

AUTRES FACTEURS

Etude espagnole : (Hematologica/ J of haematology vol 88 (10) oct 2003)

150 patients
Imatinib à 400 mg



2 facteurs prédictifs

	Taux de RCM	P
Interruption du traitement > 4sem	35 %	< 0,0001
< 4sem	76 %	
Plq > 450 000/mm ³	45 %	0,002
< 450.000/mm ³	72 %	

LMC phase chronique traitée d'emblée par l'Imatinib

Etude IRIS : (N Eng J Med 2003 , 349 : 1423-32)

556 patients traités par Imatinib

- RCH : 96 %
- RCM : 83 %
- RCC : 63 %



Score de sokal

Sokal	RCC/12mois	P
Groupe à haut risque	49 %	<0,001
Groupe à risque intermédiaire	67 %	
Groupe à faible risque	76 %	

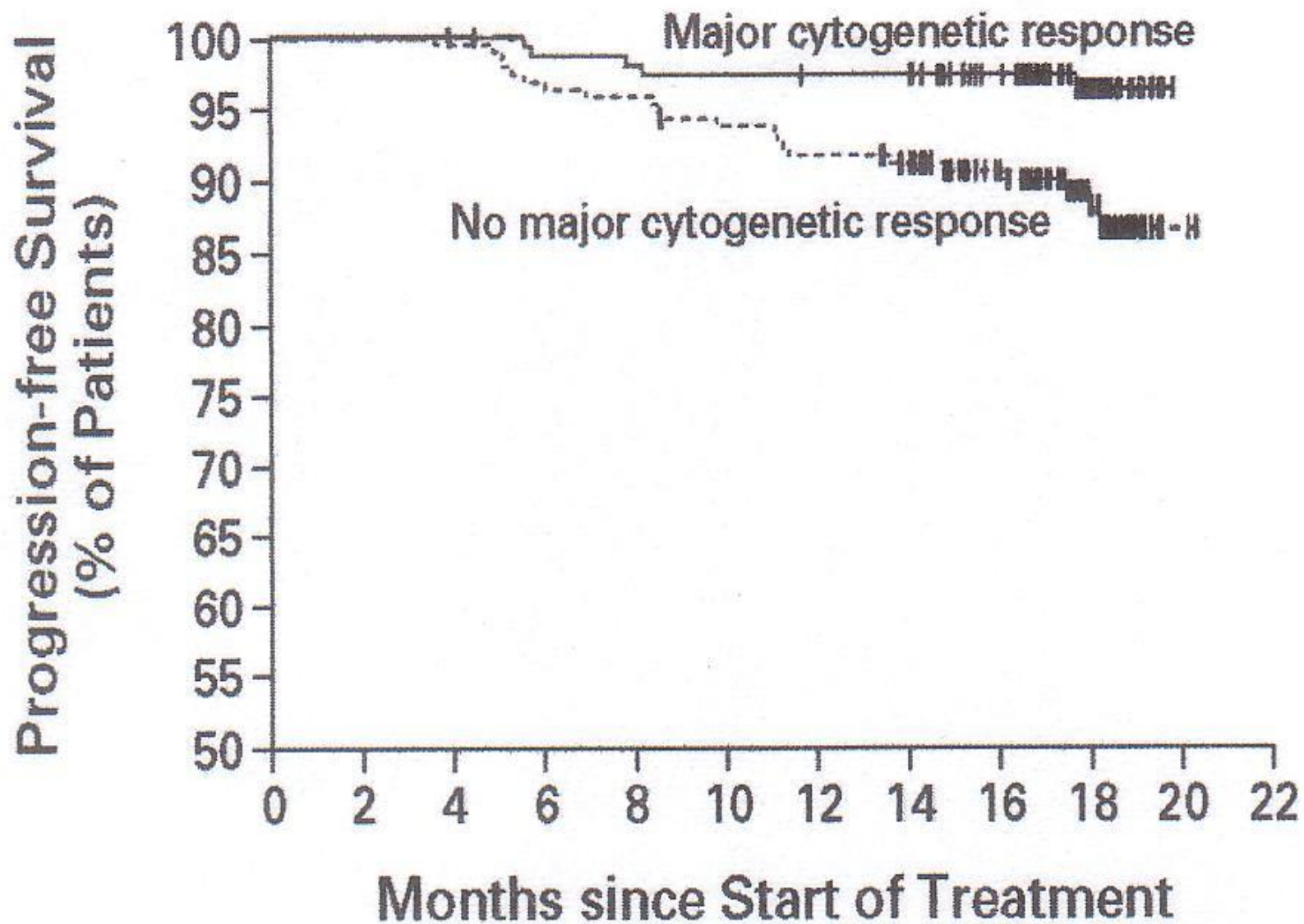
CORRELATION ENTRE LA RC ET LA SURVIE SANS MALADIE

Études statistiques théoriques

Survies projetées



Un suivi à long terme est obligatoire



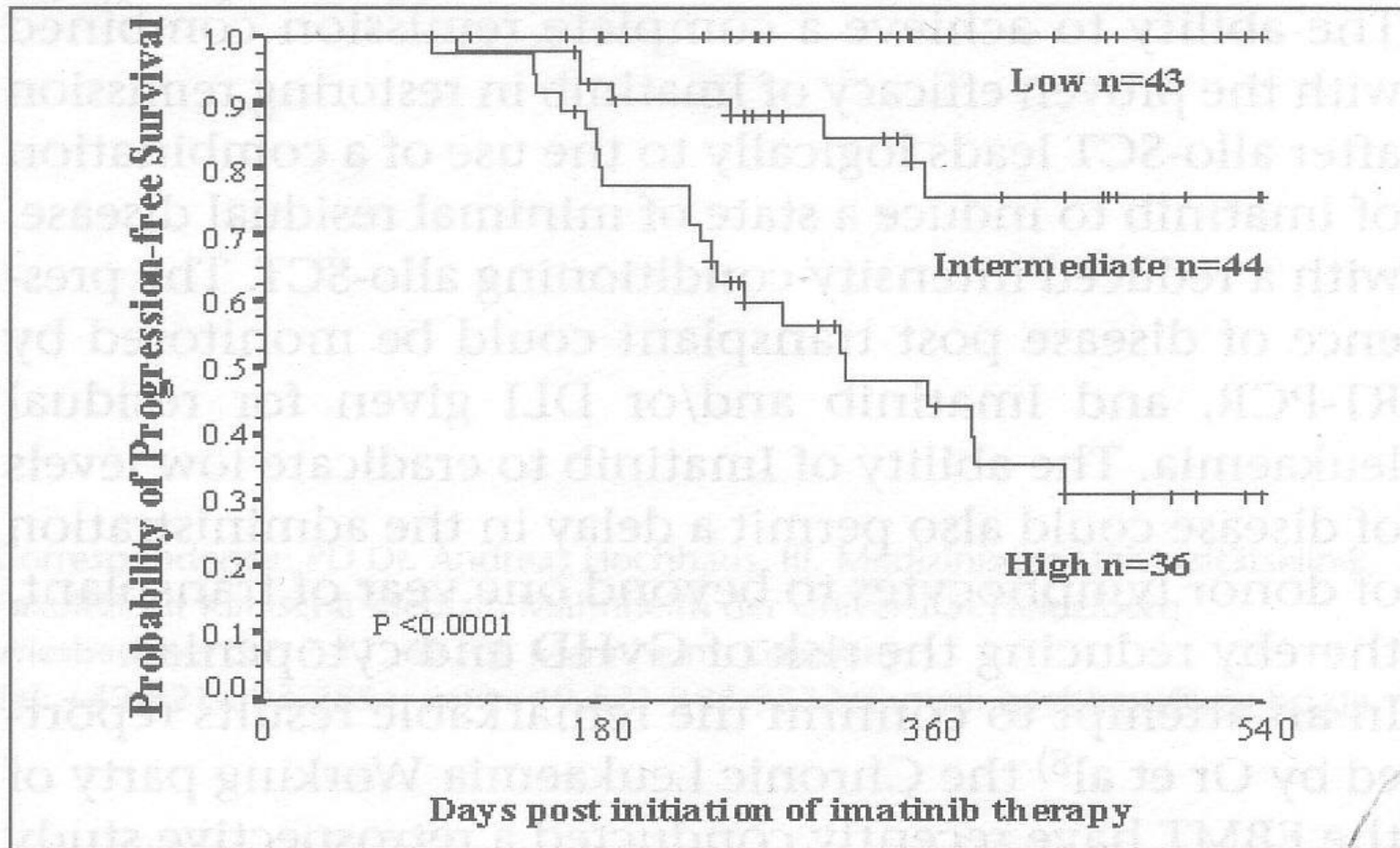


Figure 1: Progression-free survival according to risk assessment after 3 months therapy with Imatinib. The prognostic score was calculated for 123 patients with complete data who remained in chronic phase at 3 months (see text).

LMC PHASE ACCELEREE ET BLASTIQUE

Résultats des études phase II

	Phase accélérée	Phase blastique
Nombre de patients	235	260
RHC	34 %	8 %
RCM	24 %	16 %
RCC	17 %	7 %

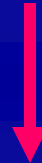
LMC PHASE ACCELEREE ET BLASTIQUE

- Facteurs prédictifs de la survie sans progression :
 - Hb > 10g/dl
 - Dose Imatinib : 600 mg/j
 - Blastes sanguins < 5 %
- Facteurs prédictifs de la survie globale
 - Dose : 600 mg/j
 - GB < 30.000/mm³
 - Plq > 100.000/mm³
 - SPM = 0

IMATINIB ET ANOMALIES CYTOGENTIQUES SURAJOUTEES



QUELLES SIGNIFICATIONS ?



2 SITUATIONS

Avant traitement par Imatinib

- **Aucune influence sur les taux de RCM et de RCC**
(Blood 15 May 2003 vol 101 : 3794 – 3800)

	PC (%)	PC+ Anomalies (%)	PA	PA + anomalies (%)
Patients	295	70	82	51
RC	71	60	50	41
- RCC	54	44	34	25
- RCP	12	10	6	8
- RCm	5	6	10	8

- **Facteur pronostique de la survie ++**

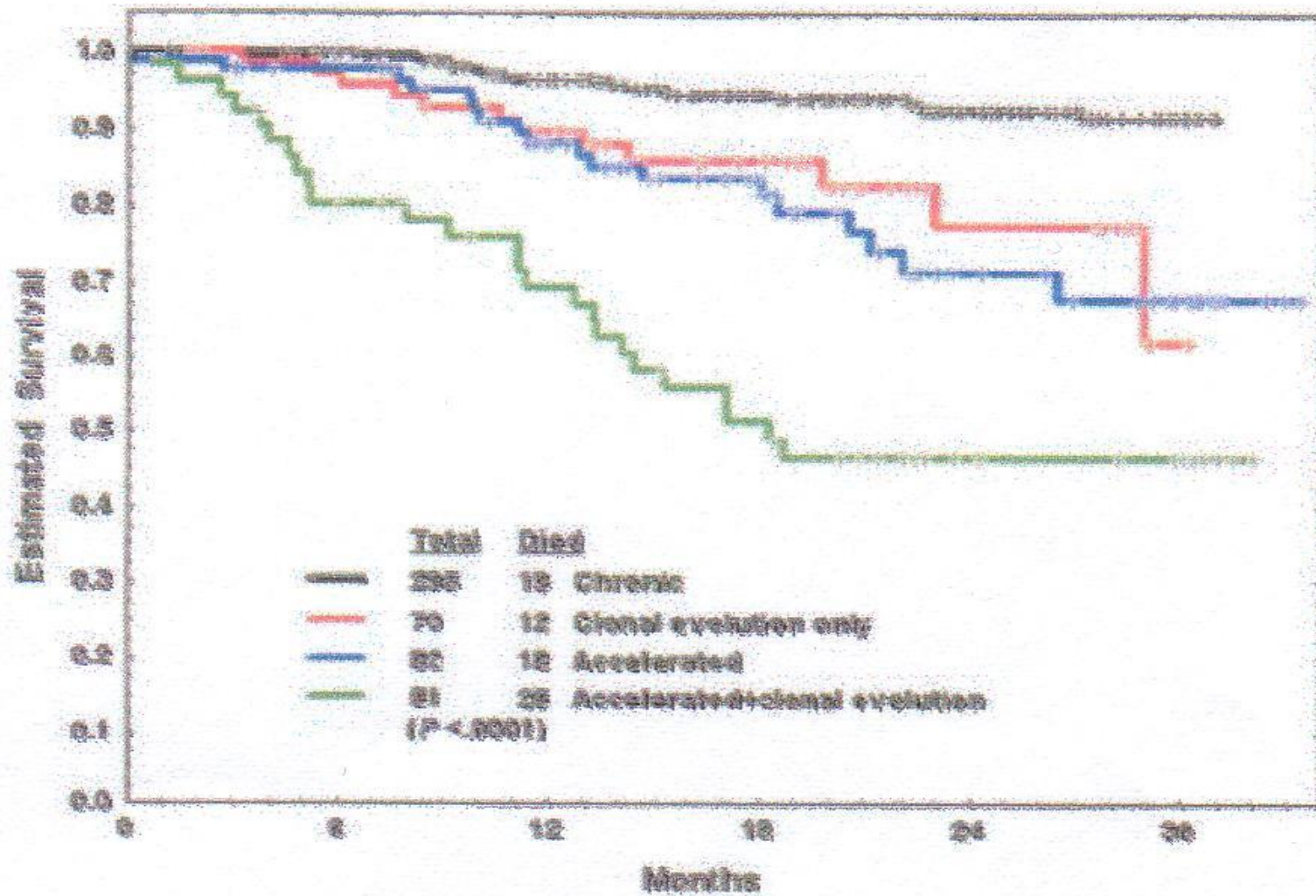


Figure 1. Survival of patients in chronic phase, with cytogenetic clonal evolution only, and in accelerated phase with or without cytogenetic clonal evolution.

Au cours du traitement par Imatinib :

* **Patients Ph (-)** : (Blood 1 March 2003 , 101,5, 1941)

- Anomalies rares : 10 à 15 %
- Trisomie 8 , monosomie 7 , del 20q , t(7,17), t(20,21) , t(3,21)
- Anomalie clonale précédant l'acquisition de la t(9,22) ?
(anomalie démasquée par l'Imatinib)
- Le rôle du traitement initial par l'aracytine ?
- L'effet genotoxique de l'Imatinib ?
 - In vitro
 - IRIS → aucune anomalie clonale
 - Un seul cas publiée

* **Patients Ph (+)** → Résistance au traitement

LA REPONSE MOLECULAIRE

1/ Les méthodes d'étude :

- Prélèvement sanguin : 10 à 20 cc
- RT- PCR : BCR- ABL/ABL
- Nested PCR
- Sensibilité : $1/10^5 \rightarrow 1/10^6$

2 / Le rythme des prélèvements :

Après RCC

Tous les 3 mois

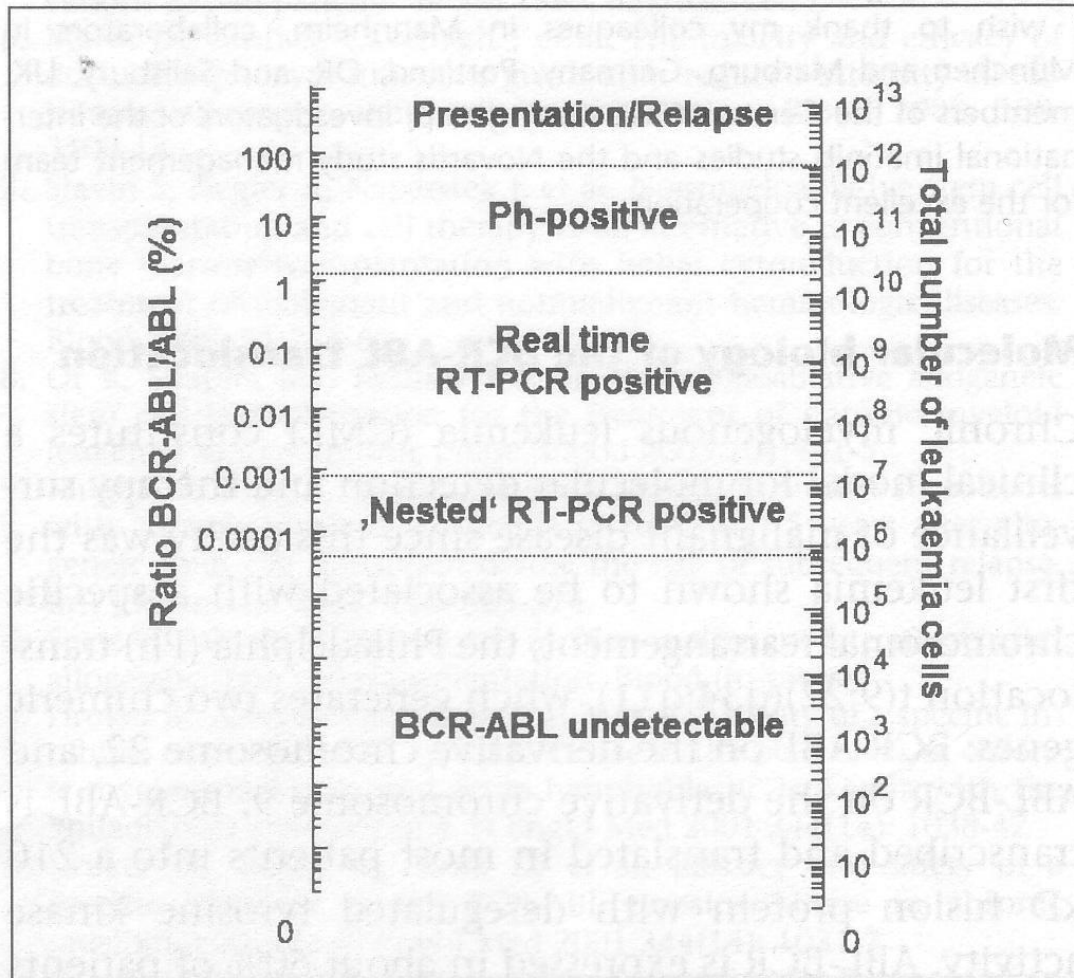


Figure 2b. Schematic illustration of therapeutic response of CML patients on cytogenetic and molecular level. Assuming 10¹² leukemic cells at presentation, complete cytogenetic responders may harbor as many as 10¹⁰ or down to zero BCR-ABL positive cells. Real time RT-PCR may cover three, nested RT-PCR four more logs. Thus, patients with “undetectable BCR-ABL” harbor up to 10⁶ leukemic cells.

LA DEFINITION DE LA REPONSE MOLECULAIRE

- Imprécise (sensibilité des techniques)
- Réponse stable :
 - réduction $> 3 \log$ du BCR-ABL/ABL
 - réduction du BCR –ABL/ABL $< 0,1 \%$
- Réponse moléculaire complète :
BCR- ABL indétectable

→ Étude internationale de standardisation de la détection de la maladie résiduelle dans les leucémies BCR –ABL (+)

REPONSE MOLECULAIRE RARE ?

- Mécanisme d'action de l'Imatinib ?
 - (-) de la prolifération
 - Apoptose ?
- Résultats de l'étude IRIS (N Engl J Med 349,15, Oct 03)

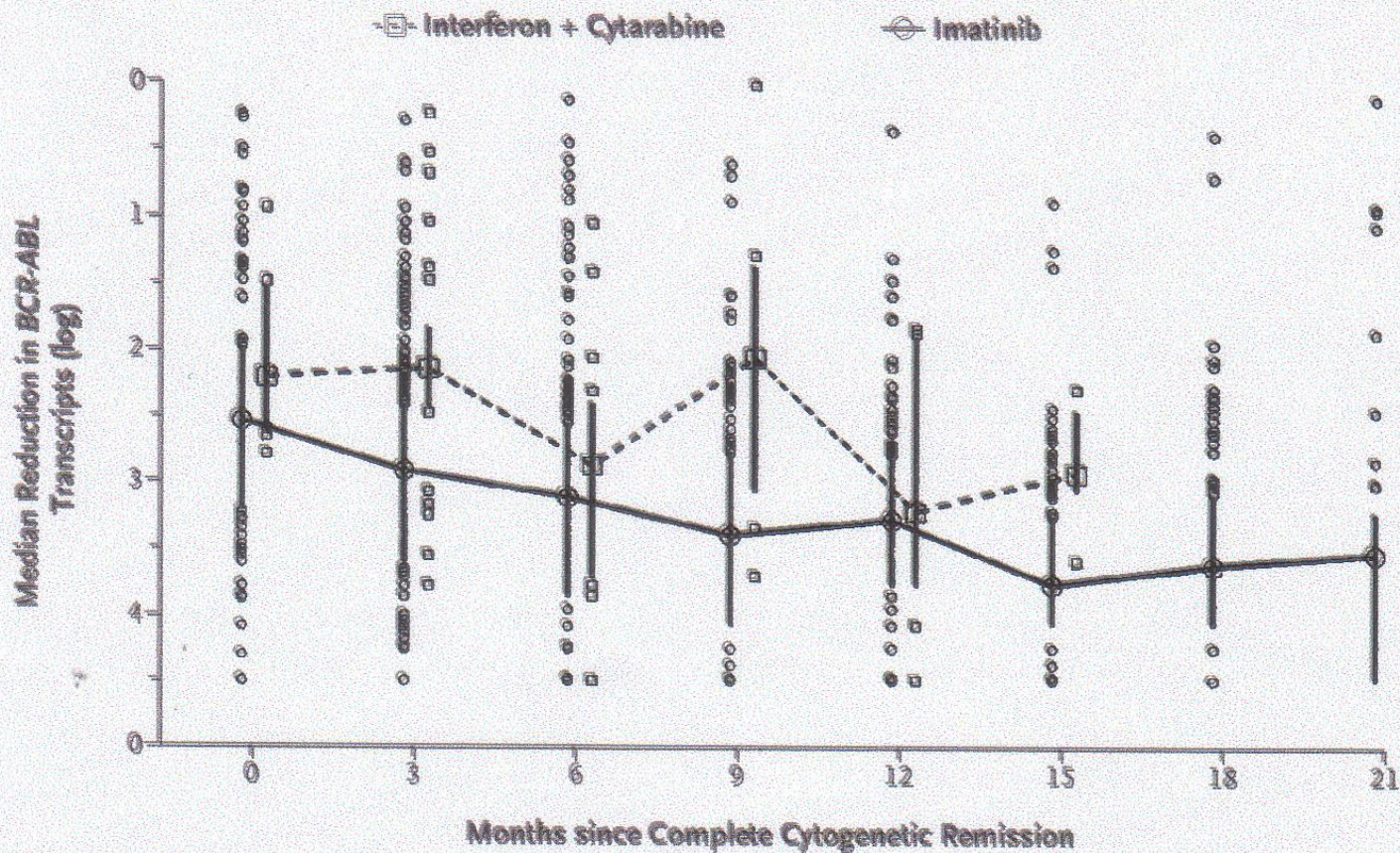
333 patients



résultats à 12 mois

- Réduction de plus de 3 log : 39 %
- Réduction de 2 log : 23 %
- Réduction de < 2 log : 7 %
- Absence de RCC : 32 %

Réponse moléculaire complète : 4 % (12/333)



No. of Patients	0	3	6	9	12	15	18	21
Imatinib	120	215	201	132	119	119	113	39
Interferon + Cytarabine	12	25	16	9	11	6	0	0

Figure 1. Median Reduction from Base Line in *BCR-ABL* Transcript Levels at the Time of a Complete Cytogenetic Remission (Month 0) and Every Three Months Thereafter.

Vertical bars indicate the 25th and 75th percentiles.

LES RESULTATS SELON LE SCORE DE SOKAL

	Haut risque	Risque intermédiaire	Faible risque
Réponse stable à 12 mois	38 %	45 %	66 %
P = 0,007			

LA CORRELATION REPONSE MOLECULAIRE / SURVIE SANS MALADIE

	A 12 mois d'évolution		
	RCC+ réduction > 3 log	RCC + Réduction < 3 log	RCC = 0
Survie sans progression à 24 mois	100 %	95 %	85 %
p < 0,001			

LES RESISTANCES A L'IMATINIB

- **Fréquence :**
 - Phase chronique : 10 %
 - Phase accélérée : 50 %
 - Phase blastique : 61 %
- **Facteurs favorisants :**
 - Dose < 300 mg /j
 - Imatinib seul
- **Mécanismes d'action :**
 - Mutation du domaine BCR-ABL
 - Amplification et hyperexpression du BCR-ABL
 - Évolution clonale

CONCLUSION (I)

- Imatinib :
 - efficacité élevée : RCC↑
 - Bonne tolérance
 - Mais absence de recul
 - Réponse moléculaire rare (< 5 %)



Décision thérapeutique difficile :

- Imatinib en 1ère intention ?
- Place de l'allogreffe de 1ère intention dans la 1ère année du diagnostic

CONCLUSION (II)

La décision doit tenir compte de :

- Age du patient / donneur HLA identique ?
- TRM
- Choix du patient
- Score de sokal (étude IRIS)



**Nécessité d'un nouveau score pronostique des
malades traités par Imatinib
(données cytogénétiques et moléculaires)**