

Suivi LMC sous inhibiteurs de Tyrosine Kinase (iTK)

Carolyne Croizier

AIH session actualité

Collaboration avec Fi-LMC

Pr Marc Berger

Dr Franck-Emmanuel Nicolini

Suivi LMC sous inhibiteurs de Tyrosine Kinase (iTK)

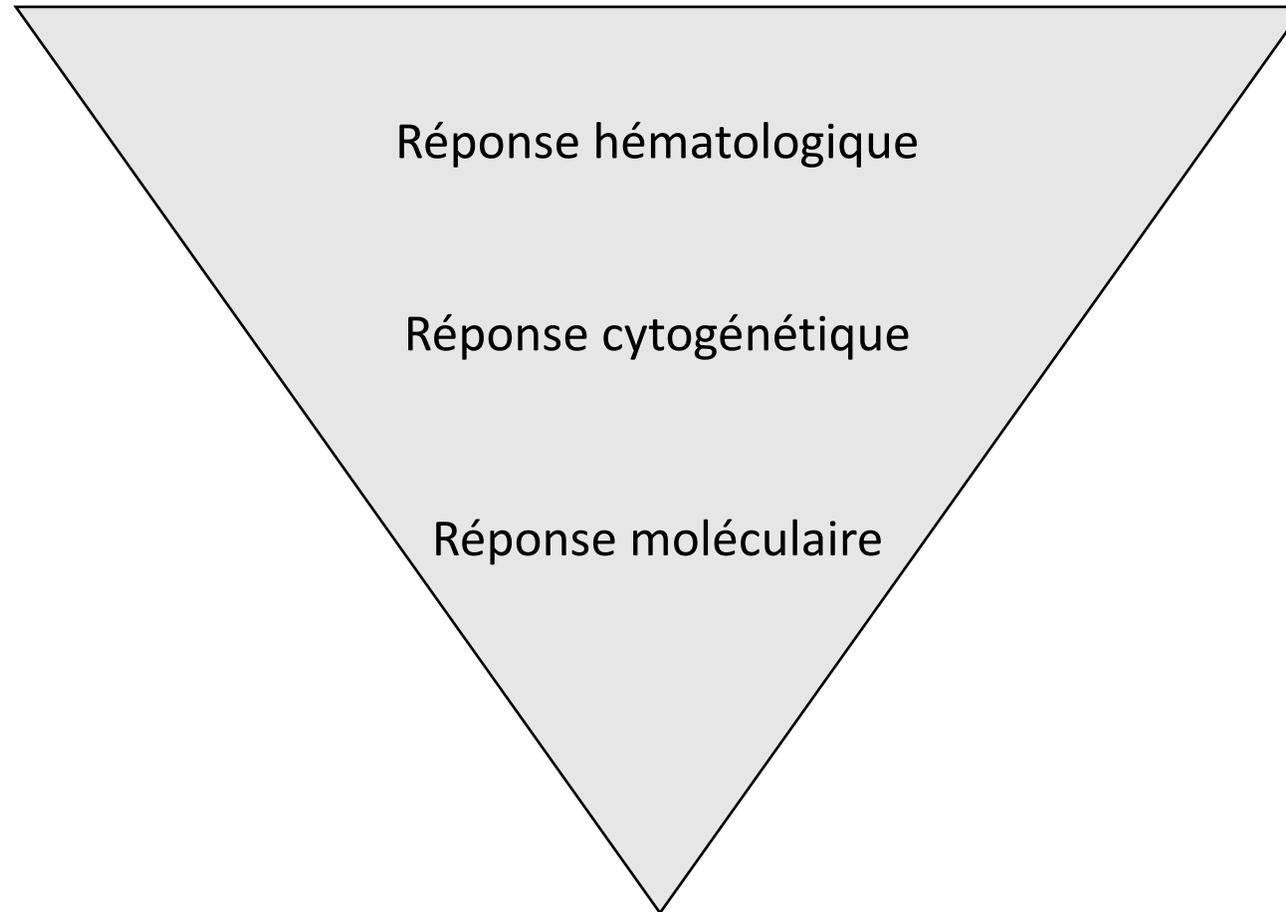
- Objectifs de prise en charge à l'ère des iTK
- Niveaux de réponse thérapeutique
- Évaluation de la réponse aux iTK
- Surveillance clinique sous iTK

- Mutations de BCR::ABL1
- Conduite à tenir devant une mutation de BCR::ABL1
- Mutations BCR::ABL1 de faible niveau
- Mutations BCR::ABL1 et transformation

Objectifs de prise en charge à l'ère des iTK

- Limiter les risques de progression de la maladie et réduire le risque de décès
- Obtenir une réponse thérapeutique optimale : moléculaire profonde, précoce et durable
- Obtenir une réponse thérapeutique permettant une tentative d'arrêt de traitement
- Permettre une survie normale
- Permettre une bonne qualité de vie

3 niveaux de réponse aux iTK



Niveau de réponse thérapeutique

Réponse hématologique

- Normalisation de la numération des cellules sanguines :
 - GB < 10 G/L
 - Plq < 450 G/L
 - Disparition de la myélémie
 - Retour à la normale des % de PNEo et PNB

- Disparition de la splénomégalie

→ Hémogramme tous les 7 à 15 jours jusqu'à réponse hématologique complète

Niveau de réponse thérapeutique

Réponse cytogénétique

- Objectif = Diminution du chromosome de Philadelphie (Ph⁺)
- Méthode standard = technique **CBA** sur la moelle osseuse : Décompte du % de métaphases Ph⁺ résiduelles sur 20 mitoses minimum
- Méthode alternative = **FISH** sur noyaux en interphase à partir du sang périphérique

Aucune	Métaphases Ph ⁺ > 95 %
Rcym = minime	Métaphases Ph ⁺ 36–95 %
RCyM = majeure	RCyC + RCyP (métaphases Ph ⁺ 0–35 %)
RCyP = partielle	Métaphases Ph ⁺ 1–35 %
RCyC = complète	Pas de métaphases Ph ⁺ ou < 1 % de noyaux BCR-ABL1 positifs par FISH

Niveau de réponse thérapeutique

Réponse cytogénétique

- Évaluation cytogénétique :
 - Utile au diagnostic dans les cas de translocations atypiques
 - Utile pour détecter les anomalies clonales additionnelles au chromosome Ph^+ (facteur pronostique)
 - Mais pas assez sensible
 - Ne suffit pas à elle seule pour le monitoring de la réponse aux iTK
- Tous les 6 mois jusqu'à disparition du chromosome Ph^+

Niveau de réponse thérapeutique

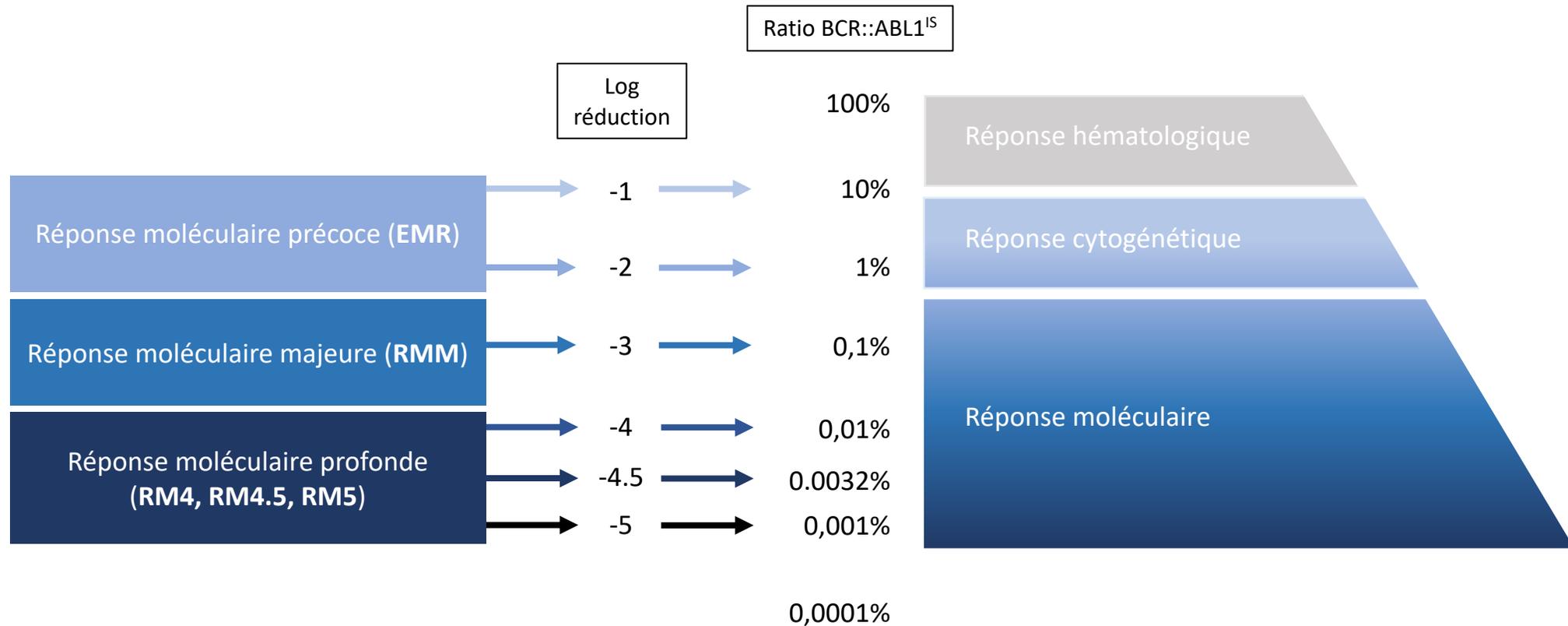
Réponse moléculaire

- Objectif = Diminution de la transcription du BCR::ABL1 afin d'éviter la transformation aigüe (TA)
- Technique de référence = **RT-qPCR**, équivalente dans le sang ou dans la moelle osseuse
- Calcul du ratio transcrit BCR::ABL1 sur transcrit de référence (ABL1 ou GUSB)
- Niveau de réponse moléculaire (RM) exprimé selon la réduction en Log du ratio
- Méthode très sensible. Détection jusqu'à 10^{-5} = 1 cellules LMC parmi 100 000 cellules normales
- Limites de précision dans les valeurs très faibles : intérêt de la PCR digitale

→ RT-qPCR tous les 3 mois de manière systématique

Niveau de réponse thérapeutique

Réponse moléculaire



Évaluation de la réponse aux iTK

- Évaluation clinique (observance, gestion des effets indésirables)
- Interprétation biologique des données biologiques standard
- Interprétation biologique des données moléculaires selon les **recommandations de l'ELN 2020** :
 - Taux du transcrit BCR::ABL1 exprimé selon l'échelle internationale (IS)
 - Quelque soit la phase (chronique, accélérée, blastique)
 - Valable pour toutes les lignes thérapeutiques

Évaluation de la réponse aux iTK

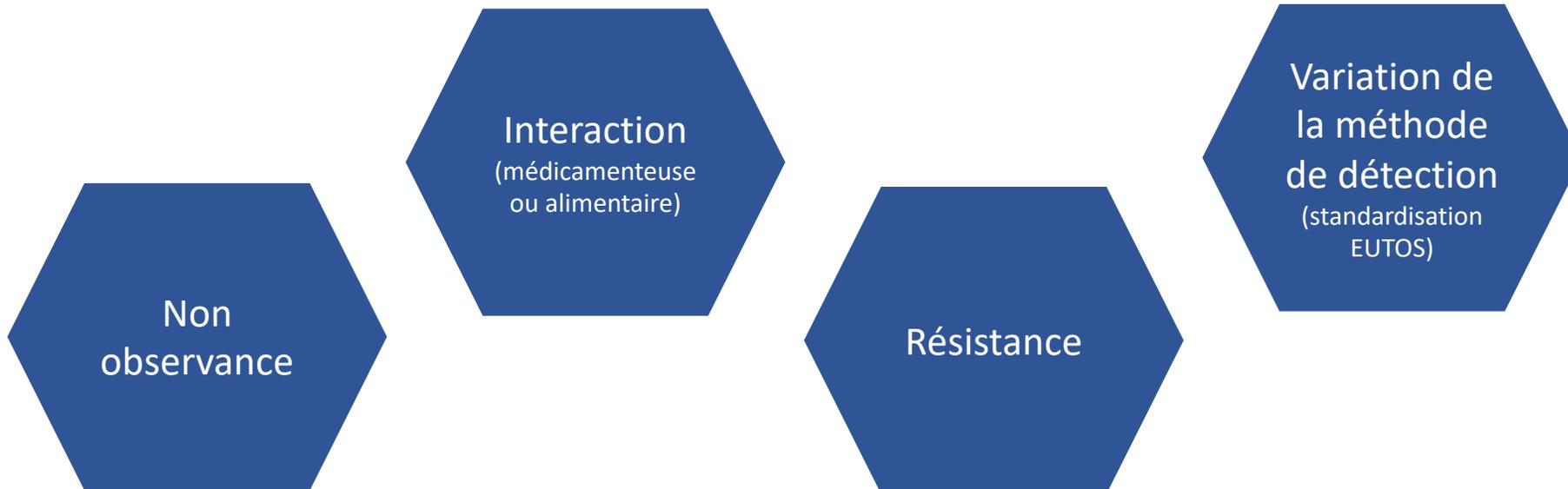
Définition de la réponse

Temps	Optimale	Non-optimale	Échec
Référence	NA	Risque élevé ACA ou score ELTS élevé	NA
3 mois	BCR::ABL1 ≤ 10 %	BCR::ABL1 > 10 %	BCR::ABL1 > 10 % confirmé sous 1-3 mois
6 mois	BCR::ABL1 ≤ 1 %	BCR::ABL1 > 1-10 %	BCR::ABL1 > 10 %
12 mois	BCR::ABL1 ≤ 0,1 %	BCR::ABL1 > 0,1–1 %	BCR::ABL1 > 1 %
Puis à tout moment	BCR::ABL1 ≤ 0,1 %	BCR::ABL1 > 0,1–1 % ou perte de RMM	BCR::ABL1 > 1 % et/ou résistance, mutations, haut risque ACA

ACA anomalie chromosomique constitutionnelle ; ELTS EUTOS Long Term Survival european score

Évaluation de la réponse aux iTK

Raisons d'une hausse du transcrit



Évaluation de la réponse aux iTK

Indications de changement de traitement

- En cas d'échec de réponse thérapeutique (critères ELN 2020)
- Si la RMM n'est pas atteinte dans un délai de 18 mois sous iTK dose pleine
- Si augmentation de transcrit avec perte de RMM (résistance secondaire)
- Intolérance

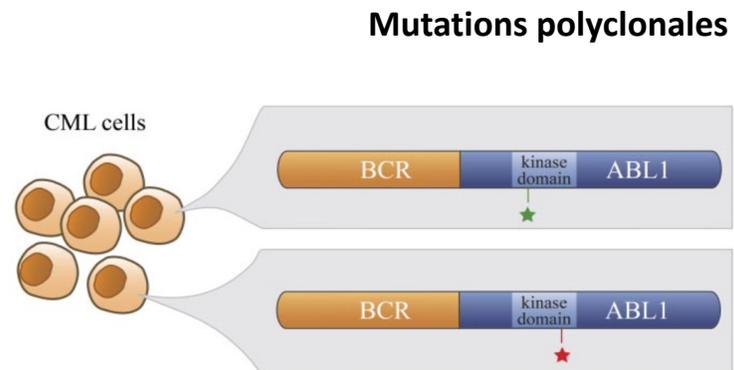
Surveillance clinique sous iTK

Toxicités	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Bosutinib	Ponatinib
Problèmes cutanés (rash, sécheresse, acné)	++	+++	+	++	++
Diarrhées	++	+	+	++++	-
Epanchement pleural	+	-	++	+	-
Hypertension artérielle pulmonaire	-	-	+	+	-
Hypertension artérielle	-	++	-	-	++
Evènements artériels	-	++	-	-	+++
Thromboses veineuses	-	-	-	-	++
Hémorragies	-	-	+	-	-
Perturbations du bilan hépatique	++	++	+	+++	++
Perturbations des enzymes pancréatiques	-	++	-	-	++
Diminution phosphore sanguin	+++	++	+	+	+
Anomalies métaboliques (glycémie, cholestérol)	-	+++	-	-	-
Modifications électriques de l'ECG (QT long)	+	++	++	-	++

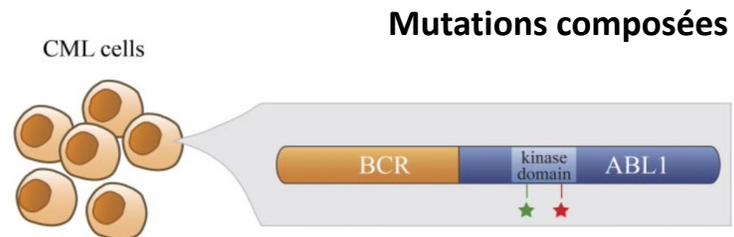
Mutations de BCR::ABL1



Mutation ponctuelle
Mécanisme de résistance acquise sous iTK



Deux mutations simples, chacune dans un clone séparé
Chaque mutation est sensible à un ou plusieurs iTK



Favorisées par un traitement séquentiel avec différents iTK
(sélection de clones)
Résistantes à plusieurs iTK

Mutations de BCR::ABL1

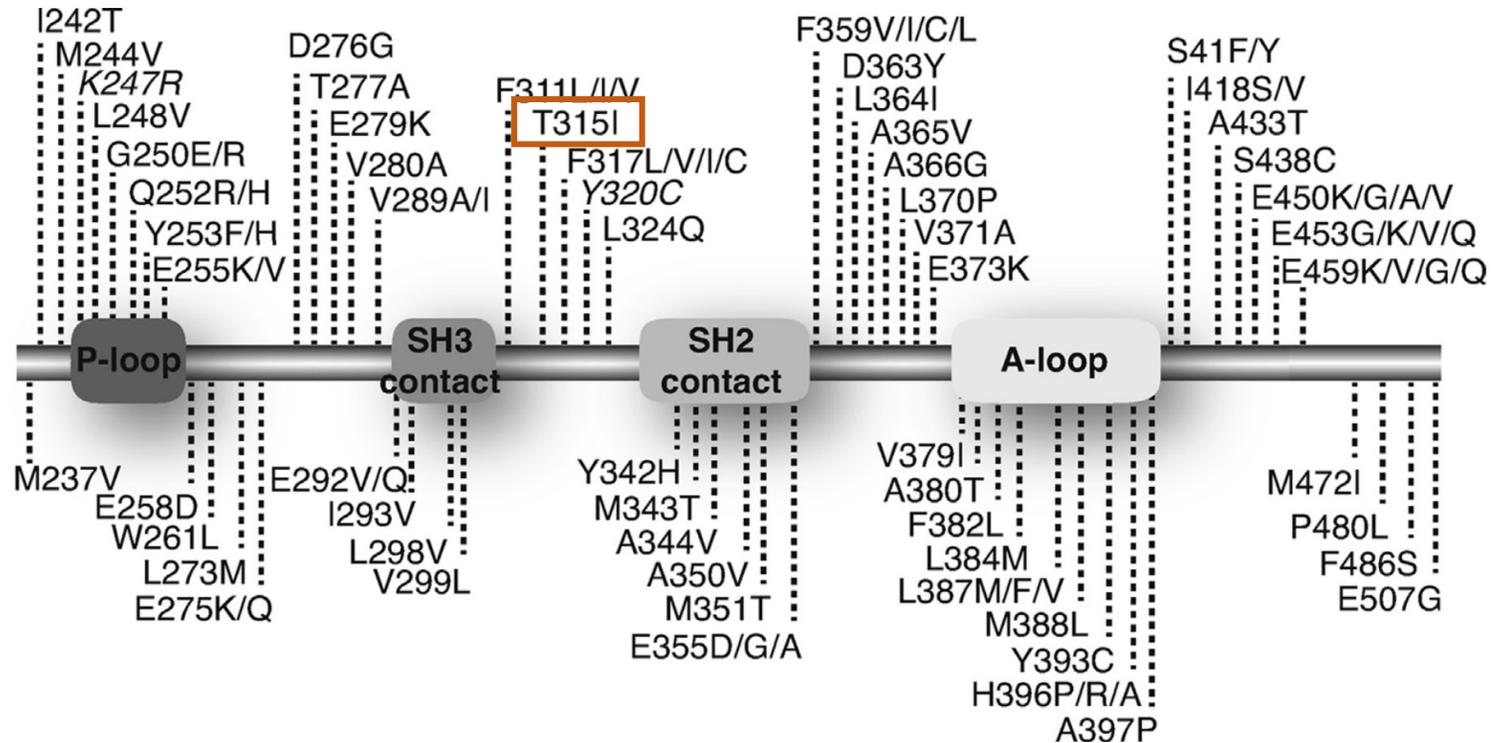
Pourquoi les rechercher ?

- Mécanisme principal de résistance acquise au traitement iTK
- Elles marquent une instabilité génétique et favorisent la progression de la maladie
- Mutations du domaine tyrosine kinase = marqueurs biologiques impactant sur la décision thérapeutique
- Leur fréquence augmente en fonction du stade de la LMC et du type de résistance (étude GIMEMA)

Analyse mutationnelle du BCR::ABL1 = rôle essentiel dans la prise en charge de la LMC

Mutations de BCR::ABL1

Pourquoi les rechercher ?



La mutation T315I est la plus fréquente et résiste à tous les iTK disponibles à l'exception du ponatinib

Mutations de BCR::ABL1

Quand les rechercher ?

- Au diagnostic si d'emblée phase accélérée ou blastique
- En cas de progression, d'échec ou de réponse non optimale

Comment les rechercher ?

- **Séquençage Sanger** = Technique de référence

Sensibilité faible 15-25%. Détection limitée des mutations composées

Mais compromis raisonnable entre sensibilité / spécificité et outils de routine

Délai de rendus : quelques jours

Un résultat négatif au Sanger devra être répété par NGS

- **Séquençage NGS**

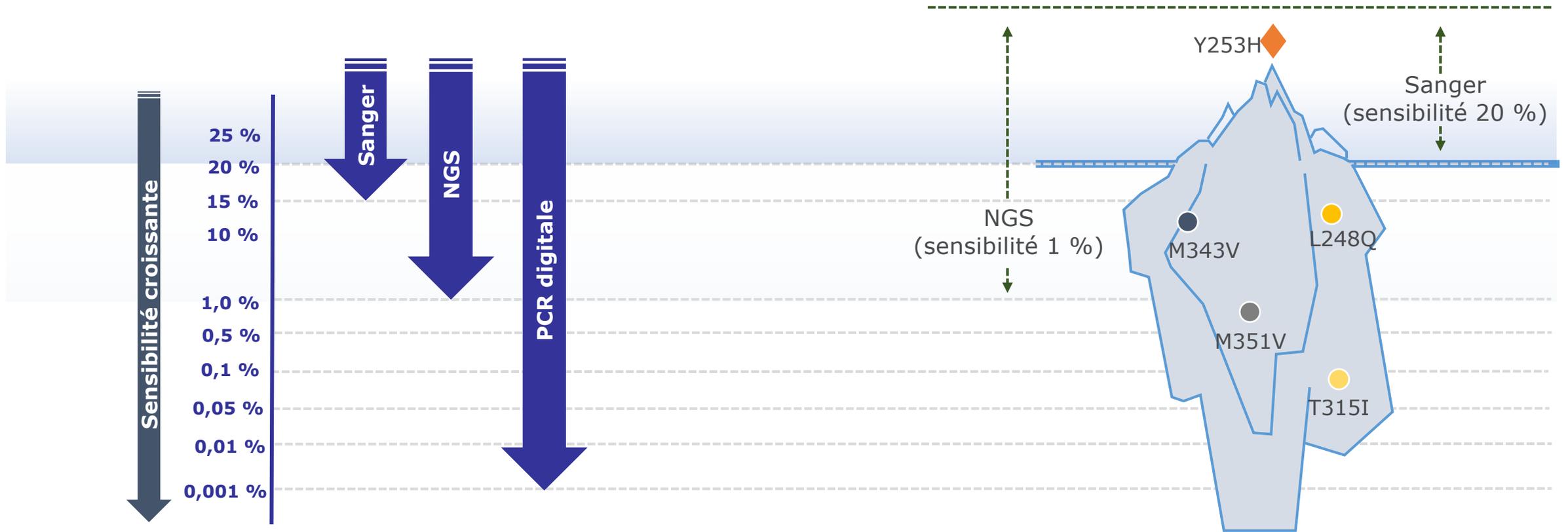
Sensibilité 1 à 3%. Détecte les mutations composées

Délai de rendus : 1 à 2 semaines

Recommandation du FiLMC : Évolution vers le séquençage NGS

Mutations de BCR::ABL1

Comment les rechercher ?



D'après Cayeula

- ◆ Mutations fréquentes du *BCR-ABL1*
- Mutations moins fréquentes du *BCR-ABL1*

Mutations de BCR::ABL1

Comment les rechercher ?

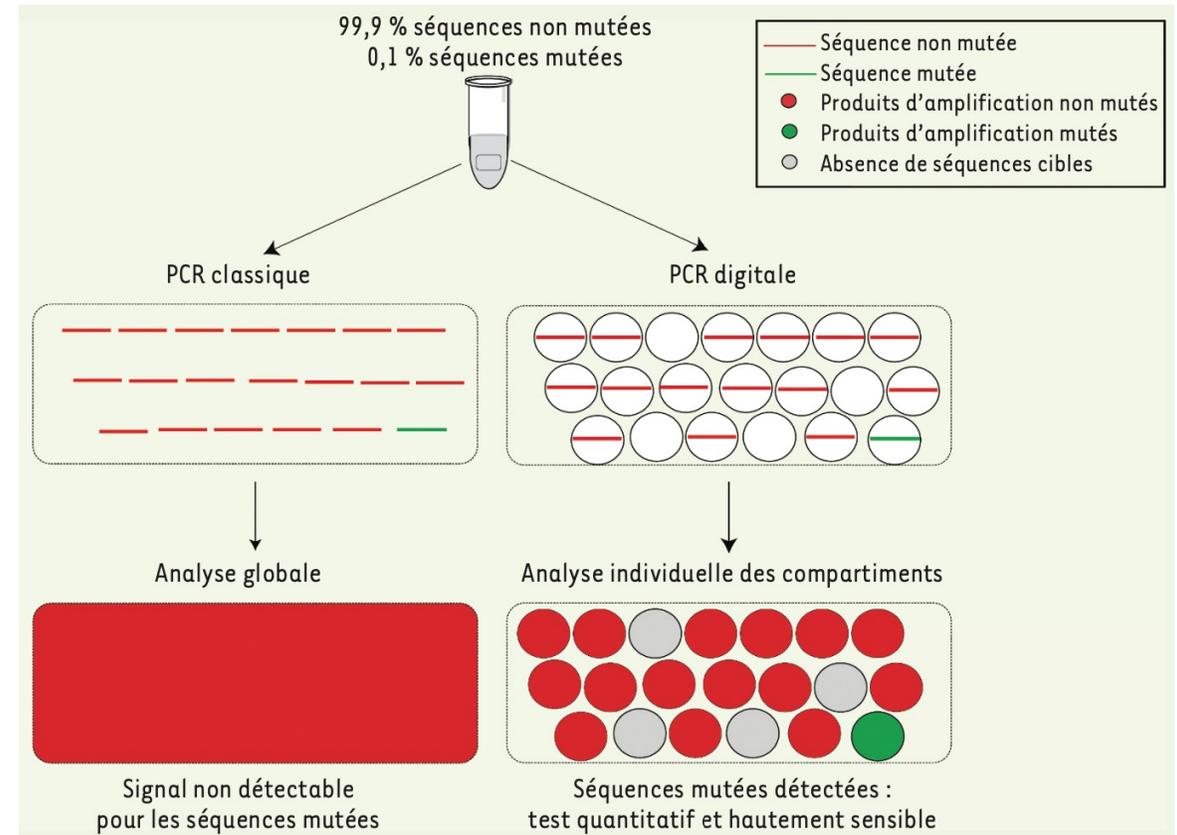
- **PCR digitale**

Hautement sensible

Seuil de détection jusqu'à 0,001 %

Utilisé en recherche clinique, pas en routine

Permet la détection des mutations de faible niveau



Mutations BCR::ABL1

Conduite à tenir devant une mutation

Traitement iTK possible selon le type de mutation

Mutation et Traitement	Nilotinib	Dasatinib	Bosutinib	Ponatinib
T315I	Non	Non	Non	Oui
T315A, F317L/V/I/C	Oui	Non	Oui	Oui
Y253H, E255k/V, F359V/C/I	Non	Oui	Oui	Oui
V299L	Oui	Non	Non	Oui

Après changement de traitement pour un patient muté → contrôle tous les 3 mois jusqu'à RMM

Conclusion

- Continuum entre les 3 niveaux de réponse thérapeutique
- Importance de la cinétique de décroissance du transcrit BCR::ABL1
- Objectif d'obtention d'une réponse permettant une tentative d'arrêt de traitement
- L'évaluation de la balance tolérance / efficacité se fait tout au long de la prise en charge
- Importance de rechercher les mutations : elles guident l'adaptation thérapeutique
- Progrès technique dans la détection précoce des mutations : séquençage NGS et PCR digitale.