

ASCO 2021

GUSTAVE/
ROUSSY
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS

Communiqué de presse

Leucémie myéloïde aigüe en rechute ou réfractaire L'espoir de rémissions complètes avec une thérapie ciblée orale

Les résultats d'une étude de phase II pilotée par Gustave Roussy, présentée en session orale au congrès 2021 de l'ASCO ouvrent un espoir pour les patients atteints de leucémies myéloïdes aiguës réfractaires ou en rechute qui présentent une mutation IDH1. En bloquant sélectivement l'effet de cette mutation, qui empêche les cellules sanguines immatures de se différencier, l'Olutasidenib, molécule de thérapie ciblée orale permet des rémissions complètes et durables.

Présentation orale par
le **Dr Stéphane DE BOTTON**

DIFFUSION le 4 juin 2021 à 20h30

► **LIRE L'ABSTRACT**
N°7006

Les leucémies Aiguës Myéloïdes (LAM) sont des proliférations malignes de précurseurs médullaires des cellules sanguines associées à un blocage de maturation à un stade immature. Il en résulte une accumulation de ces cellules immatures, ou blastes, dans la moelle osseuse, le sang, et éventuellement dans d'autres organes et en parallèle, l'incapacité de la moelle osseuse à produire des cellules sanguines normales et fonctionnelles. Il s'agit de maladies relativement rares (environ 5 pour 100 000 habitants). On diagnostique environ 3 500 cas environ chaque année avec une fréquence qui augmente avec l'âge (âge médian autour de 67-70 ans). Selon l'âge, le taux de « globules blancs » au diagnostic et les anomalies cytogénétiques et moléculaires des cellules tumorales, la LAM est fatale à plus ou moins brève échéance, si l'on n'engage pas de traitements lourds.

Environ **3 500** cas
diagnostiqué chaque
année

« Lorsqu'elle est
réfractaire ou en rechute,
la maladie devient
complexe à traiter ».

La prise en charge thérapeutique classique repose en première ligne sur une chimiothérapie intensive avec plusieurs séquences de traitement. « Dans 7 cas sur 10, elle peut être suivie d'une greffe de moelle osseuse pour éviter la rechute » détaille le Dr Stéphane de Botton, hématologue à Gustave-Roussy et investigateur principal de l'essai de phase II dont les résultats, présentés au congrès de l'ASCO, ouvrent l'espoir de rémissions inédites pour des patients en rechute ou dans l'impossibilité de supporter les traitements classiques. Compte tenu des problèmes de tolérance liés à l'âge, le type de LAM et la toxicité de ces traitements intensifs, « moins de 1 patient sur 2 de plus de 65 ans reçoit une chimiothérapie intensive et 30% de ceux-là seulement pourront recevoir une greffe, explique l'hématologue. Et lorsqu'elle est réfractaire ou en rechute, la maladie devient complexe à traiter, avec une espérance de vie limitée à 5-6 mois ».

Inhibiteur sélectif de l'IDH1, l'Olutasidenib pourrait ouvrir la voie de nouvelles options thérapeutiques pour certains de ces patients. Cette petite molécule cible sélectivement la mutation d'une enzyme, l'isocitrate deshydrogenase de type 1 (IDH1). Plus connue en oncologie cérébrale, sa présence étant identifiée dans la moitié des gliomes, cette altération systématiquement recherchée est décelée dans 6 à 10% des cas diagnostiqués, parmi les 200 mutations génétiques qui peuvent être associées à la leucémie myéloïde aigüe. L'hypothèse des chercheurs est que « cette mutation de l'enzyme lui fait générer un métabolite empêchant les cellules immatures de la moelle osseuse de se différencier en cellules sanguines normales, résume le Dr Stéphane de Botton. Si la mutation IDH1 est présente, dans 30 à 40% des cas, elle apparaît à l'origine de la maladie ».

En la ciblant de manière sélective, l'Olutasidenib permettrait de bloquer les effets de cette mutation et de restaurer le programme normal de différenciation des cellules sanguines. 153 patients avec LAM et mutation IDH1, en rechute ou réfractaires, sont traités par ce traitement oral. Parmi ceux-ci, 123 patients d'âge médian de 71 ans, ont reçu le traitement sur une durée suffisante pour apprécier l'efficacité de cette stratégie, en monothérapie, dans cet essai multicentrique international de phase II. Tous ont reçu pour seul traitement cette thérapie orale et le poursuivaient jusqu'à réapparition des symptômes. « *Disposer d'un traitement oral, qui peut être dispensé à domicile sous surveillance est déjà un gros progrès en onco-hématologie, où les traitements classiques nécessitent habituellement des hospitalisations prolongées. Mais surtout, les taux et la durée de réponse à ce traitement ultra-ciblé se sont révélés impressionnants et au moins aussi efficaces que la molécule de la même classe déjà enregistrée aux USA, l'IVOSIDENIB* » observe le Dr Stéphane de Botton.

« *Les taux et la durée de réponse à ce traitement ultra-ciblé se sont révélés impressionnants et au moins aussi efficaces que la molécule de la même classe déjà enregistrée aux USA* »

Une réponse au traitement, avec disparition des cellules tumorales dans le sang et la moelle et récupération de la production de cellules sanguines matures normales et fonctionnelles (rémission complète) a en effet été observée chez 30% des participants à l'essai et 46% des patients voient leurs cellules tumorales disparaître mais sans récupération complète de la production normale des cellules du sang. « *Obtenir un tiers de rémissions, c'est beaucoup* » et la réponse au traitement est d'autant plus spectaculaire qu'elle est durable. « *La durée médiane de survie n'a même pas été atteinte, ce qui est absolument unique, se réjouit Stéphane de Botton. La moitié des patients répondeurs vivent au-delà de 15 mois voire plus si rémission*

complète contre 3 à 5 d'habitude ». Un gain de survie inédit obtenu « *avec un traitement très bien toléré, sans toxicité surajoutée par rapport aux autres médicaments de la même classe et des effets secondaires qui se révèlent tout à fait acceptables* » détaille l'hématologue.

Deux complications principales ont été observées par les chercheurs. Les perturbations du bilan hépatique (augmentation des transaminases et phosphatases alcalines) ont nécessité l'interruption momentanée du traitement dans moins de 10% des cas. 14% des 123 patients inclus dans l'essai ont souffert d'un syndrome de différenciation, dont un seul s'est révélé fatal. Caractérisée par une fièvre, des infiltrats pulmonaires et des épanchements pleuraux, cette réponse exagérée de l'organisme à l'initiation du traitement, est « *paradoxalement signe qu'il fonctionne* », explique le Dr Stéphane de Botton. Liée à la réactivation de la différenciation des cellules sanguines, ce syndrome, peut en revanche être géré par un traitement aux corticoïdes à forte dose à l'hôpital. « *Cette complication peut alors généralement être réglée en 48 heures et permet de voir réapparaître très vite des cellules sanguines normales* ».

Pour l'instant disponible en France en ATU, le premier inhibiteur d'IDH1 approuvé aux USA, l'IVOSIDENIB fait actuellement l'objet d'essais de phase III en association avec des traitements standards incluant une chimiothérapie intensive. Si cette thérapie ciblée ne fait pas encore partie du standard de traitement, « *il va certainement le devenir pour les LAM en rechute ou réfractaires avec mutation IDH1, élargissant l'éventail des possibilités pour une maladie certes rare et quasi orpheline, jusqu'ici très difficile à traiter, avant associations aux traitements de référence* » estime le Dr Stéphane de Botton.

▶ [LES EXPLICATIONS EN VIDÉO](#)



À PROPOS DE



Classé premier centre européen et cinquième mondial dans la lutte contre le cancer, Gustave Roussy constitue un pôle d'expertise globale entièrement dédié aux patients atteints de cancer. Source d'innovations thérapeutiques et d'avancées diagnostiques, l'Institut accueille près de 50 000 patients chaque année et développe une approche intégrée entre recherche, soins et enseignement.

Expert des cancers rares et des tumeurs complexes, Gustave Roussy traite tous les cancers, à tous les âges de la vie. Il propose à ses patients une prise en charge personnalisée qui allie innovation et humanité, où sont pris en compte le soin mais aussi la qualité de vie physique, psychologique et sociale.

Avec 3 200 professionnels répartis sur deux sites, Villejuif et Chevilly-Larue, Gustave Roussy réunit les expertises indispensables à une recherche de haut niveau en cancérologie ; un quart des patients traités sont inclus dans des essais cliniques.

Pour en savoir plus : www.gustaveroussy.fr

CONTACT PRESSE



Claire Parisel

01 42 11 50 59 - 06 17 66 00 26

claire.parisel@gustaveroussy.fr



www.gustaveroussy.fr