



6. Orlando G, Soker S, Wood K. Operational tolerance after liver transplantation. *J Hepatol* 2009 ; 50 : 1247-57.
7. Berlanda M, Di Cocco P, Mazzotta C, et al. Clinical operational tolerance after kidney transplantation: a short literature review. *Transplant Proc* 2008 ; 40 : 1847-51.
8. Roussey-Kesler G, Giral M, Moreau A, et al. Clinical operational tolerance after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006 ; 6 : 736-46.
9. Sawitzki B, Pascher A, Babel N, et al. Can we use biomarkers and functional assays to implement personalized therapies in transplantation ? *Transplantation* 2009 ; 87 : 1595-601.
10. Bunnag S, Einecke G, Reeve J, et al. Molecular correlates of renal function in kidney transplant biopsies. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 1149-60.
11. Ashton-Chess J, Giral M, Souillou JP, et al. Using biomarkers of tolerance and rejection to identify high- and low-risk patients following kidney transplantation. *Transplantation* 2009 ; 87 : S95-9.
12. Mengel M, Reeve J, Bunnag S, et al. Scoring total inflammation is superior to the current Banff inflammation score in predicting outcome and the degree of molecular disturbance in renal allografts. *Am J Transplant* 2009 ; 9 : 1859-67.
13. Anglicheau D, Suthanthiran M. Noninvasive prediction of organ graft rejection and outcome using gene expression patterns. *Transplantation* 2008 ; 86 : 192-9.
14. Brouard S, Mansfield E, Braud C, et al. Identification of a peripheral blood transcriptional biomarker panel associated with operational renal allograft tolerance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 15448-53.
15. Newell KA, Asare A, Kirk AD, et al. Identification of a B cell signature associated with renal transplant tolerance in humans. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 1836-47.
16. Sagoo P, Perucha E, Sawitzki B, et al. Development of a cross-platform biomarker signature to detect renal transplant tolerance in humans. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 1848-61.
17. Pallier A, Hillion S, Danger R, et al. Patients with drug-free long-term graft function display increased numbers of peripheral B cells with a memory and inhibitory phenotype. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 503-13.
18. Louis S, Braudeau C, Giral M, et al. Contrasting CD25hiCD4+T cells/FOXP3 patterns in chronic rejection and operational drug-free tolerance. *Transplantation* 2006 ; 81 : 398-407.
19. Yanaba K, Bouaziz JD, Haas KM, et al. A regulatory B cell subset with a unique CD1dhiCD5+ phenotype controls T cell-dependent inflammatory responses. *Immunity* 2008 ; 28 : 639-50.
20. Hauer J, Puschner S, Ramakrishnan P, et al. TNF receptor (TNFR)-associated factor (TRAF) 3 serves as an inhibitor of TRAF2/5-mediated activation of the noncanonical NF-kappaB pathway by TRAF-binding TNFRs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 2874-9.
21. Einecke G, Reeve J, Sis B, et al. A molecular classifier for predicting future graft loss in late kidney transplant biopsies. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 1862-72.
22. Ashton-Chess J, Giral M, Mengel M, et al. Tribbles-1 as a novel biomarker of chronic antibody-mediated rejection. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1116-27.
23. Suthanthiran M. Human renal allograft rejection: molecular characterization. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 Suppl 1: 21-4.
24. Foucher Y, Daguin P, Akl A, et al. A clinical score highly predictive of long-term kidney graft survival. *Kidney Int* 2010 ; sous presse.

NOUVELLE

Leucémie myéloïde chronique et thérapies ciblées

Bientôt l'embaras du choix ?

Gabriel Etienne, Françoise Huguet

Service d'hémo-oncologie,
Institut Bergonié, Centre de lutte contre
le cancer de Bordeaux et du Sud-Ouest,
229 cours de l'Argonne,
33076 Bordeaux Cedex, France.
etienne@bergonie.org
Service d'hématologie, CHU Purpan,
Place du Dr Baylac,
31059 Toulouse Cedex, France.
huguet.f@chu-toulouse.fr

La suprématie de l'imatinib remise en cause

Situation presque inédite dans une maladie modèle, les résultats de deux essais thérapeutiques internationaux de phase III menés par l'industrie pharmaceutique sont publiés simultanément dans le prestigieux *New England Journal of Medicine* [1, 2]. Ils comparent respectivement l'efficacité du nilotinib et du dasatinib, deux inhibiteurs de tyrosine kinase, à celle de l'imatinib chez des patients présentant une leucémie myéloïde chronique en phase chronique (LMC-PC) au diagnostic (voir Encadré) [10]. Bien qu'inscrit dans une certaine logique de développement industriel, le défi était de taille et la question posée en apparence simple : peut-on faire mieux que l'imatinib (voir Encadré) ? En effet, les résultats de l'étude IRIS (international randomised study of inter-

feron and STI571), débutée en 2001 et qui comparait de manière randomisée chez 1 106 patients présentant une LMC-PC au diagnostic l'imatinib au traitement médical de référence de l'époque, l'association interféron alpha plus aracytine à faible dose, ont consacré l'imatinib comme traitement de référence de première ligne de la maladie [3]. Le suivi à 6 ans des patients traités dans le bras imatinib de l'étude montre que 63 % des patients traités d'emblée par imatinib sont toujours traités dans le cadre de l'étude par imatinib. S'y associent un meilleur taux cumulatif de réponse cytogénétique complète de 82 %, une survie sans progression de 93 % et une survie globale de 88 % (95 % si l'on ne considère que les décès en rapport avec la maladie) [4]. Dès 2004, d'autres inhibiteurs oraux de l'activité tyrosine kinase d'ABL vont émerger. Parmi ceux-ci, le nilotinib et le dasa-

tinib, dont l'effet anti-leucémique est plus marqué *in vitro* que celui de l'imatinib, vont rapidement s'imposer comme une option thérapeutique majeure chez les patients résistants ou intolérants à l'imatinib [5, 6]. L'absence d'intolérance croisée entre ces deux molécules et l'imatinib, leur efficacité en cas de mutation du domaine tyrosine kinase d'ABL - principale cause de résistance à l'imatinib identifiée à ce jour [11] - rendent compte de leur efficacité dans ces situations. La question de l'intérêt de ces deux molécules dans le traitement de la maladie, et ce dès le diagnostic, va être rapidement soulevée par les premiers résultats des essais de phase II, montrant des taux et une rapidité de réponse, tant sur le plan cytogénétique que moléculaire, largement supérieurs à ceux historiquement observés avec l'imatinib [7-9]. La comparaison prospective et randomisée s'imposait.

L'imatinib, le premier inhibiteur de la kinase Abl

« La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une affection maligne clonale de la cellule souche hématopoïétique caractérisée cliniquement par une évolution inéluctable vers une phase de leucémie aiguë, et biologiquement par la présence de l'oncogène BCR-ABL (*breakpoint cluster region-Abelson*) [correspondant au chromosome Philadelphie, une translocation équilibrée entre les chromosomes 9 et 22] dans toutes les cellules leucémiques. Au cours de la phase aiguë (blastique) de la maladie, l'expression de BCR-ABL dans les cellules leucémiques augmente progressivement, cause probable d'événements génétiques secondaires responsables d'une instabilité génétique qui pourrait être à l'origine de la chimiorésistance observée au cours de cette phase. [...] En 1996, un inhibiteur des molécules à activité tyrosine kinase (TK) a été identifié, conduisant à la synthèse d'une molécule inhibant l'activité [tyrosine-kinase] induite par le PDGF (*platelet-derived growth factor*) mais aussi celle de v-abl et de BCR-ABL. Cette molécule, un dérivé de la 2-aminopyrimidine, agit au niveau de la poche à ATP de la portion ABL de BCR-ABL de manière sélective alors qu'elle n'a aucun effet inhibiteur sur l'activité TK d'autres récepteurs comme le VEGF-R (*vascular endothelial growth factor receptor*) et EGF-R (*epidermal growth factor receptor*). Cette sélectivité a conduit rapidement à l'introduction de cet inhibiteur (initialement appelé CGP57148, STI571 puis l'imatinib mésylate) en clinique, et depuis 1998, plusieurs milliers de patients atteints de LMC ont été traités avec cette molécule ».

(reproduit de [10])

Deux essais cliniques internationaux nous livrent leurs premiers résultats.

Critères d'évaluation de l'efficacité des nouveaux inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase

Imatinib versus Nilotinib

L'objectif de l'essai était de comparer l'efficacité de l'imatinib (400 mg/j) à celle du nilotinib (administré aux posologies de 600 mg/j ou 800 mg/j) chez des patients présentant une LMC-PC au diagnostic. Le critère principal de jugement était le taux de réponse moléculaire majeure, définie par une diminution supérieure ou égale à 3 log du taux de transcrits BCR-ABL, au terme de la première année de traitement. L'étude a inclus 846 patients. Les caractéristiques des patients et les principaux résultats sont présentés dans le *Tableau IA*.

Imatinib versus Dasatinib

L'objectif de l'essai était de comparer l'efficacité de l'imatinib (400 mg/j) au dasatinib à la posologie de 100 mg/j chez des patients présentant une LMC-PC au diagnostic. Le critère principal de jugement était le taux de réponse cytogénétique complète confirmée, définie

par l'absence de détection du chromosome Philadelphie à l'examen cytogénétique des métaphases de cellules médullaires à 28 jours d'intervalle, au terme de la première année de traitement. L'étude a inclus 519 patients. Les caractéristiques des patients et les principaux résultats sont présentés dans le *Tableau IB*.

Avec un an de suivi minimum pour la totalité des patients, ces deux études montrent la supériorité des inhibiteurs de tyrosine kinase de « deuxième génération » nilotinib et dasatinib sur l'imatinib tant en termes de réponse cytogénétique complète que de réponse moléculaire majeure dès la fin de la première année de traitement, et ce pour tous les sous-groupes de patients définis par les scores de Sokal ou de Hasford. Le risque de progression vers les phases accélérée ou blastique de la maladie apparaît également inférieur chez les patients traités par nilotinib et dasatinib. Par ailleurs, aucune progression de la maladie n'a été observée chez les patients ayant obtenu une réponse moléculaire majeure sous traitement.

Si l'efficacité de ces deux molécules semble proche au vu de ces résultats préliminaires, leur profil de tolérance diffère quelque peu. Ainsi la toxicité

hématologique apparaît plus fréquente et plus marquée chez les patients traités par dasatinib, les éruptions cutanées et les perturbations des enzymes hépatiques et pancréatiques plus fréquentes chez les patients traités par nilotinib, la posologie de 600 mg/j étant globalement mieux supportée. L'incidence et la gravité des épanchements pleuraux sous dasatinib apparaissent, avec un an de recul, inférieures aux données précédemment rapportées [9].

Et maintenant, quelle démarche thérapeutique ?

Au-delà des différences méthodologiques et de présentation des résultats entre ces deux essais, la supériorité démontrée des inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération sur l'imatinib pose dans cette indication plusieurs questions de fond :

- la rapidité d'efficacité de ces nouvelles molécules se traduira-t-elle par un bénéfice durable pour les patients ? Le suivi médian pour l'instant court le suggère, montrant un taux de progression vers les phases avancées de la maladie inférieur à celui observé sous imatinib et ce dès la fin de la première année de traitement ;

- quels seront, à efficacité équivalente, les déterminants du choix de l'une ou l'autre de ces molécules si leur supériorité sur l'imatinib se confirme et valide leur utilisation dans cette indication ? Nul doute que leur profil de tolérance respectif et leur coût pour la collectivité seront des arguments de poids.

L'avenir proche ne manquera pas de répondre à ces questions.

Après dix ans d'un succès thérapeutique inégalé, la suprématie de l'imatinib est remise en cause. Au-delà d'une compétition industrielle intense, ces deux essais thérapeutiques internationaux menés en parallèle confirment l'intérêt toujours vif porté à une maladie rare mais néanmoins modèle. ♦

Chronic myeloid leukemia and targeted therapies: too many choices ?



Tableau I. Résultats des essais cliniques comparant le nilotinib et le dasatinib à l'imatinib chez des patients présentant une leucémie myéloïde chronique en phase chronique au diagnostic : patients et résultats au terme de la première année de traitement (d'après [1, 2]).

A		Nilotinib 600 mg/j	Nilotinib 800 mg/j	Imatinib 400 mg/j	p-value*
Population : caractéristiques à l'inclusion	Effectif	n = 281	n = 282	n = 283	
	Âge moyen - (intervalle)	47 (18-85)	47 (18-81)	46 (18-80)	
	Score de Sokal - risque faible/ intermédiaire/élevé (%)	37 / 36 / 28	37 / 36 / 28	37 / 36 / 28	
	Anomalies cytogénétiques additionnelles au chromosome Philadelphie - n (%)	34 (12)	44 (16)	31 (11)	
Efficacité	Réponse moléculaire majeure au mois 6 (%)	33	30	12	
	Réponse moléculaire majeure au mois 12 (%)	44	43	22	< 0,001
	Réponse cytogénétique complète au mois 6 (%)	67	63	45	
	Réponse cytogénétique complète au mois 12 (%)	80	78	65	< 0,001
	Progression vers phases avancées au cours de la 1 ^{re} année (%)	<1	<1	4	0,01 0,004
Tolérance	Réduction de posologie et interruption temporaire de traitement pour effet secondaire (%)	59	66	52	
	Durée cumulative moyenne d'arrêt de traitement pour effet secondaire (jours)	19	22	15	
	Arrêt définitif de traitement pour effet secondaire (%)	5	9	7	

A. Nilotinib 600 et 800 mg/j versus imatinib 400 mg/j : patients et résultats de la première année de traitement. * Comparaison nilotinib 800 mg/j versus imatinib 400 mg/j et nilotinib 600 mg/j versus imatinib 400 mg/j.

B		Dasatinib 100 mg/j	Imatinib 400 mg/j	p-value
Population : caractéristiques à l'inclusion	Effectif	n = 259	n = 260	
	Âge moyen - (intervalle)	46 (18-84)	49 (18-78)	
	Score de Hasford - risque faible/ intermédiaire/élevé (%)	33/48/19	33/47/19	
	Blastes médullaires moy % (intervalle)	2 (0,0-14)	2 (0,0-12)	
Efficacité	Réponse moléculaire majeure au mois 6 (%)	27	8	
	Réponse moléculaire majeure au mois 12 (%)	46	28	< 0,0001
	Réponse cytogénétique complète au mois 6 (%)	73	59	
	Réponse cytogénétique complète confirmée au mois 12 (%)	77	66	0,007
	Progression vers phases avancées au cours de la 1 ^{re} année (%)	1,9	3,5	
Tolérance	Dose moyenne délivrée - mg/j (intervalle)	99 (21-136)	400 (125-657)	
	Traitement poursuivi pendant durée étude (%)	84	81	
	Arrêt définitif de traitement pour effet secondaire (%)	5	4	

B. Dasatinib 100 mg/j versus imatinib 400 mg/j : patients et résultats de la première année de traitement.

CONFLIT D'INTÉRÊTS

les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 2251-9.
2. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 2260-70.
3. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 994-1004.
4. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009 ; 23 : 1054-61.
5. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2542-51.
6. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2531-41.
7. Rosti G, Palandri F, Castagnetti F, et al. Nilotinib for the frontline treatment of Ph+ chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009 ; 114 : 4933-8.
8. Cortes JE, Jones D, O'Brien S, et al. Nilotinib as front-line treatment for patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 392-7.
9. Cortes JE, Jones D, O'Brien S, et al. Results of dasatinib therapy in patients with early chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 398-404.
10. Turhan A. Imatinib mesylate: a major breakthrough in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 667-8.
11. Roche-Lestienne C, Mahon FX, Preudhomme C. Origin of resistance to Imatinib mesylate: lessons learned from this experience. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 1125-30.

NOUVELLE

Une souris peut-elle fabriquer un pancréas d'éléphant ?

Laure Coulombel

Médecine/Sciences, ADR Inserm Paris 5,
2, rue d'Alésia, 75014 Paris, France.
laure.coulombel@inserm.fr

> C'était prévisible : fin 2009, nous avons rapporté les résultats de la complémentation d'embryons tétraploïdes murins par des cellules iPS murines (*induced pluripotent stem cells*) [1] ; un an après, une équipe japonaise confirme dans un article de *Cell* [2] le potentiel fascinant des iPS [3], en démontrant qu'elles sont capables de façonner un organe entier (pancréas) *in vivo* après leur implantation dans des blastocystes hôtes non seulement dépourvus d'un gène maître de l'organogenèse pancréatique, mais également xénogéniques. Les premiers balbutiements de la technique de complémentation du blastocyste datent des années 1970, mais, hormis la chimère *geep* entre le mouton et la chèvre, les succès de chimères interspèces sont rares. Dans ces expériences, il est possible que la présence de cellules xénogéniques contribuant aux annexes placentaires ait été délétère pour l'implantation utérine ou le développement embryonnaire. En 1993, l'équipe de F. Alt avait montré que des cellules ES pluripotentes (*embryonic stem cells*) de souris normales, lorsqu'elles sont injectées dans des blastocystes de souris *rag*^{-/-} (déficiences en une

enzyme indispensable à la recombinaison des gènes d'immunoglobulines, et donc dépourvues de lymphocytes T et B), restauraient chez le receveur *rag*^{-/-} des lignées lymphoïdes et une immunité normales [4]. Plus tard, d'autres auteurs ont également décrit la correction de défauts de certains organes (cœur) par complémentation blastocystaire *via* des cellules ES [5]. La complémentation de blastocystes dont il est question dans l'article de T. Kobayashi *et al.* [2] va au-delà de la correction d'un lignage spécifique, et aboutit bel et bien à produire un organe entier. Les blastocystes murins receveurs sont déficients en un gène maître de l'organogenèse pancréatique, *pdx1*, et lorsqu'ils sont transférés dans l'utérus de souris femelles, entraînent la formation de souriceaux sans pancréas qui meurent à la naissance. L'organogenèse pancréatique se façonne grâce à des inductions entre tissus originaires de différents feuillettes embryonnaires, notamment entre l'ébauche prépancréatique endodermique et le mésenchyme. Mais si l'ébauche pancréatique ne peut pas se former chez les embryons *pdx1*^{-/-}, en revanche le pouvoir inductif du mésenchyme est intact

de même que la niche mésodermique, vide chez les animaux *pdx1*^{-/-}, mais qui conserve la capacité de guider la spécification de cellules ES ou iPS *pdx1*^{+/+} avec lesquelles elles entreraient en contact. De fait, des iPS ou des ES murines (avec une étiquette GFP) *pdx1*^{+/+} injectées dans des blastocystes *pdx1*^{-/-} ensuite transférés dans l'utérus de souris femelles pseudogestantes contribuent à la formation d'embryons viables (25%-40%). Chez ces derniers, tous les tissus sont chimériques (taux avoisinant 50%) sauf le placenta, ce qui était attendu. Plus important, ces souris chimériques ont développé un pancréas complet fonctionnel dont les structures endocrine et exocrine, normales, sont exclusivement d'origine donneur (ES ou iPS *pdx1*^{+/+}) alors que l'environnement stromal est chimérique. Les îlots β pancréatiques issus de ces iPS ont pu être greffés avec succès à des receveurs diabétiques, confirmant ce qu'avait démontré la complémentation des embryons tétraploïdes, la capacité des iPS à former un organe entier *in vivo* [1]. La même démarche a ensuite été appliquée en situation xénogénique : des cellules iPS et ES de rat et de souris ont été