

## Hémopathies malignes

# L'anti-angiogenèse : un espoir thérapeutique dans les leucémies aiguës myéloblastiques et les dysmyélopoïèses

**Gérard Tobelem**, Hôpital Lariboisière, Institut des Vaisseaux et du Sang, Paris

**D**ifférents arguments plaident en faveur d'un rôle de l'angiogenèse dans les hémopathies malignes et font de la voie du VEGF et de son récepteur VEGFR-2 une cible thérapeutique potentielle. Dans le dernier numéro de la revue *Leukemia* (Roboz GJ *et al*, 2006), une phase I/II avec le PTK787/ZK 222584 (petite molécule chimique de synthèse inhibitrice des 3 récepteurs des VEGF, le VEGFR-1, R-2 et R-3 ainsi que du PDGFR-β et du c-Kit) est rapportée dans les hémopathies malignes. 63 patients ont été inclus dans cette étude selon deux bras : le bras 1 comprenait 10 leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) réfractaires à tout traitement

et 8 en rechute après traitement habituel ; le bras 2 comprenait 20 patients avec dysmyélopoïèse très avancée et 25 avec LAM secondaires. Il faut rappeler que tous ces cas sont de très mauvais pronostic. Dans le bras 1, une escalade de dose (PTK787/ZK222 584 : 500, 750 puis 1 000 mg bid) était administrée en monothérapie pendant 28 jours. Dans le bras 2, une seule dose était donnée (500 mg bid) pouvant être suivie par une combinaison standard de chimiothérapie au 28<sup>e</sup> jour. Dans l'ensemble, le PTK/ZK a été parfaitement toléré. Pour l'ensemble des patients des bras 1 et 2, 10 % d'effets aderses de grade 1 et 2 sont recensés : nau-

sées, vomissements, fatigue, anorexie, diarrhée, hypertension et prurit. Des effets secondaires de grade 3 ont été néanmoins observés (hypertension artérielle de grade 3 et léthargie) limitant l'escalade de dose. Ainsi la dose maximale tolérée en monothérapie a été fixée à 750 mg bid. Dans le bras 2, l'addition de PTK/ZK à une chimiothérapie ne s'est accompagnée d'aucune exacerbation de la toxicité hématologique ou non hématologique de la chimiothérapie. Les études de pharmacocinétique montrent qu'un état stable est atteint au 14<sup>e</sup> jour, il n'y a pas d'accumulation de PTK/ZK, le pic plasmatique est au-dessus de l'IC50 pour la cible. Enfin en coadministration avec la chimiothérapie, il n'y a pas de modification des données de pharmacocinétiques de PTK/ZK ni de cytosine-araboside. En revanche, la clairance de la daunorubicine est diminuée d'environ 35 %. Les données préliminaires d'efficacité sont encourageantes. Si aucune réponse significative n'est enregistrée dans le bras 1 (pas sur-

prenant !), des résultats intéressants sont notés dans le bras 2 (surprenant !) : 2 patients traités en monothérapie présentent une maladie toujours stable à plus d'un an ; des 17 malades traités par la combinaison PTK/ZK chimiothérapie, 5 sont en rémission complète, 3 en rémission partielle.

En résumé cet anti-angiogénique est bien toléré dans les hémopathies malignes, même en association à une chimiothérapie conventionnelle et semble avoir une efficacité anti-leucémique intéressante dans des cas habituellement assez désespérés. ▲

**Directeur de la publication** : Gilles Cahn

**Rédacteur en chef** : Gérard Tobelem

**Secrétaire de la rédaction** : Catherine Baudry

**Comité de rédaction**

Gaël Deplanque, Joseph Gligorov, David Malka, Emmanuel Mitry

**Éditeur** : John Libbey Eurotext

127, avenue de la République, 92120 Montrouge, France  
Tél. : 01 46 73 06 60

**Secrétaire de rédaction** : Anne-Marie Comte-Reynal

**Impression** : Corlet Imprimeur SA

14110 Condé-sur-Noireau

Revue trimestrielle (4 numéros par an).

Ne peut être vendu séparément.

ISSN : 1951-2252 - Dépôt légal : à parution.

© John Libbey Eurotext

Mise en page : Twice Daily