Éditorial / Editorial

M. MICHALLET^{1,2}

Leucémie myéloïde chronique (LMC) en 2012

Chronic myeloid leukemia (CML) in 2012

¹Hématologie clinique 1G, pavillon Marcel-Bérard, centre hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite, France

²Fi-LMC, France

■ La leucémie myéloïde chronique (LMC), maladie de la cellule souche hématopoïétique (CSH), constitue un modèle d'oncogenèse avec la découverte du chromosome Philadelphie et de son équivalent moléculaire, le gène *BCR-ABL*, qui distingue les cellules normales des cellules leucémiques. Ce marqueur moléculaire constitue l'élément moteur de la prolifération leucémique et a conduit au développement clinique du premier inhibiteur ciblé de la tyrosine-kinase (ITK) *BCR-ABL*, l'imatinib, suivi très rapidement des ITK de deuxième génération, le nilotinib, le dasatinib et le bosutinib, et de troisième génération, le ponatinib.

Sur le plan biologique et de l'évaluation de la réponse aux ITK, un des problèmes est celui de la standardisation de la réponse moléculaire et en particulier la définition de la réponse moléculaire complète. On sait que même chez les patients en réponse moléculaire complète, il persiste des cellules leucémiques, et c'est ainsi qu'il a été décidé sur le plan européen d'essayer de standardiser la réponse moléculaire dite « complète » en prenant en compte la sensibilité de la technique PCR avec une définition de la réponse moléculaire correspondant à une diminution de 4, 4,5 et 5 log, que les transcrits *BCR-ABL* soient détectables ou non. Sur le plan thérapeutique, avant les ITK, deux stratégies étaient proposées : l'interféron (IFN) et l'allogreffe de CSH qui ont permis de comprendre que le système immunitaire jouait un rôle majeur dans cette hémopathie.

À partir de 2000, l'imatinib est devenu le traitement standard de première ligne de la LMC en phase chronique (PC) avec un pourcentage de réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires tout à fait remarquable. En cas d'intolérance ou de résistance, on fait appel aux ITK de deuxième génération qui possède, chacun, un profil d'efficacité et de tolérance qui lui est propre. Ainsi, le risque de réactions d'intolérance croisée ou de résistance croisée est réduit, excepté la mutation T315I du domaine kinase de *BCR-ABL* qui s'accompagne chez les patients en échec d'une résistance croisée à ces trois médicaments. Dans cette situation, l'allogreffe de CSH peut alors être de nouveau proposée en sachant néanmoins que des résultats très prometteurs sont actuellement observés sous ponatinib. Indépendamment de l'apparition de mutations pouvant expliquer la résistance aux ITK, certains autres mécanismes peuvent être responsables de résistances (forte activité de *BCR-ABL*, une forte activité phospho-CRKL, une expression faible de OCT-1 et des taux élevés des protéines ABCB1 et ABCG2).

À ce jour en France, le nilotinib et le dasatinib ont obtenu une AMM pour le traitement en première ligne, seul pour l'instant le nilotinib est remboursé. Plus récemment, il s'est avéré que les patients traités par ITK conservaient des cellules souches leucémiques même lorsqu'ils étaient en réponse moléculaire dite complète, et de nombreux travaux ont démontré effectivement que les ITK étaient dans l'incapacité d'éliminer toutes les cellules souches leucémiques. Des travaux récents ont souligné l'intérêt de l'IFN pour aider à l'éradication des cellules souches quiescentes, car l'IFN est capable de stimuler le turnover et la prolifération des CSH in vivo.

Correspondance : mauricette.michallet@chu-lyon.fr

Cette nouvelle approche de la compréhension du mécanisme d'action des IFN-alpha sur les CSH permet de suggérer l'intérêt d'une thérapeutique combinant les ITK de première et de deuxième générations avec les IFN-alpha. Jusqu'à il y a encore quelques années, la recommandation était de poursuivre le traitement de la LMC par ITK indéfiniment. Cependant, le maintien d'un ITK à vie pose le problème de la tolérance à long terme, celui de l'observance, de la grossesse, des interactions médicamenteuses et enfin de l'impact médicoéconomique.

La question concernant l'arrêt du traitement, en particulier chez les patients très bons répondeurs, est donc pleinement justifiée, et après arrêt de l'imatinib, 40 % des patients demeurent sans traitement et sans rechute moléculaire, malgré la persistance probable de cellules souches leucémiques. Des résultats identiques, voire meilleurs sont observés après arrêt des ITK de deuxième génération. Récemment, il a été démontré le rôle pronostique en termes de suivi de la réponse moléculaire aux ITK à trois mois qui pourrait bouleverser la prise en charge thérapeutique et modifier l'algorithme décisionnel avec un impact fort sur l'objectif initial et l'objectif final centré sur l'arrêt du traitement. ■