



Les avancées de la recherche médicale sur les leucémies en France

Pr Mauricette MICHALLET
Chef du service hématologie clinique,
Hôpital Lyon-Sud



Les avancées de la recherche médicale dans le domaine des leucémies aiguës myéloblastiques et lymphoblastiques sont des avancées diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques.

■ Dans le domaine du diagnostic et du pronostic

De nombreux progrès ont été effectués concernant l'étude de la cellule leucémique qui permet notamment de mettre en évidence des anomalies acquises des chromosomes au moment de la maladie et au niveau du génome (étude des gènes). Ce dernier domaine est en pleine progression et permet l'identification actuelle d'un grand nombre d'anomalies de certains gènes qui sont impliqués dans la différenciation, la prolifération et la mort des cellules normales et leucémiques. Cela permet :

- Une classification et une stratification pronostique qui guide actuellement le pronostic et très naturellement la prise en charge thérapeutique des patients.
- La documentation d'une maladie résiduelle (pour prouver la réalité d'une rémission complète ou au contraire l'existence d'une maladie persistante) après chimiothérapie ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. La sensibilité des méthodes utilisées est de plus en plus importante et permet actuellement la détection d'une cellule leucémique résiduelle sur 10 000 à 100 000 cellules étudiées.

■ Dans le domaine thérapeutique, les avancées intéressent :

- La chimiothérapie conventionnelle avec la découverte de nouveaux agents cytotoxiques pour la cellule leucémique et surtout de nouvelles formulations de médicaments chimiothérapeutiques anciens dont l'objectif principal est d'en diminuer la toxicité et d'en augmenter l'efficacité.
- Les thérapeutiques ciblées : l'individualisation des antigènes de membranes des cellules leucémiques lymphoblastiques et myéloblastiques a permis de fabriquer des anticorps spécifiques.

■ D'autre part, les thérapies ciblées peuvent intéresser :

- Les voies de signalisation qui permettent de transmettre un signal à l'intérieur d'une cellule leucémique dans le but d'une multiplication (prolifération), d'une différenciation ou d'une mort cellulaire.
- L'ADN (épigénétique).
- Quelques exemples : l'acide tout-transrétinoïque (ATRA : vitamine A acide), le trioxyde d'arsenic, les agents hypométhylants (AZACYTIDINE ou VIDAZA), les inhibiteurs de tyrosine kinase (IMATINIB ou GLIVEC, DASATINIB ou SPRYCEL) et encore bien d'autres agents.

- Les thérapeutiques intéressant les différents acteurs de la réponse immunitaire qui paraissent également très importantes pour éliminer les cellules leucémiques. L'ensemble de ces cellules (lymphocytes, cellules dendritiques...) peut faire l'objet de protocoles thérapeutiques de thérapie cellulaire spécifique.

- L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec ses nouvelles modalités intéressant l'augmentation du nombre de donneurs non apparentés disponibles dans le monde entier, l'utilisation d'unités de sang placentaire (cordons ombilicaux), les nouvelles modalités de préparation à la greffe permettant de greffer des patients beaucoup plus âgés. Enfin, la progression des connaissances et des molécules permet d'améliorer le traitement préventif et curatif de la maladie du greffon contre l'hôte.

■ Les progrès médicaux ont permis d'élever sensiblement le taux de guérison des leucémies. Pour continuer sur cette lancée, quelles sont vos recommandations en matière d'évolutions scientifiques possibles ?

De grands progrès, grâce aux avancées diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques, ont été effectués concernant la prolongation de la survie et l'obtention de la guérison. Ces progrès sont particulièrement observés dans le domaine des leucémies aiguës de l'enfant et des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte jeune où ont été appliqués les programmes de chimiothérapie intensive utilisés en pédiatrie. Dans ce domaine, la documentation de la maladie résiduelle a également permis de grands progrès grâce à l'adaptation thérapeutique en présence de maladie résiduelle positive.

Dans le domaine de la leucémie aiguë myéloblastique, une amélioration considérable du taux de guérison est observée dans certaines formes de leucémie aiguë, principalement chez les sujets jeunes ayant des critères de bon pronostic, dont les leucémies aiguës promyélocyaires où l'on peut actuellement grâce aux progrès effectués, n'utiliser plus que des agents de thérapie ciblée et abandonner la chimiothérapie conventionnelle.

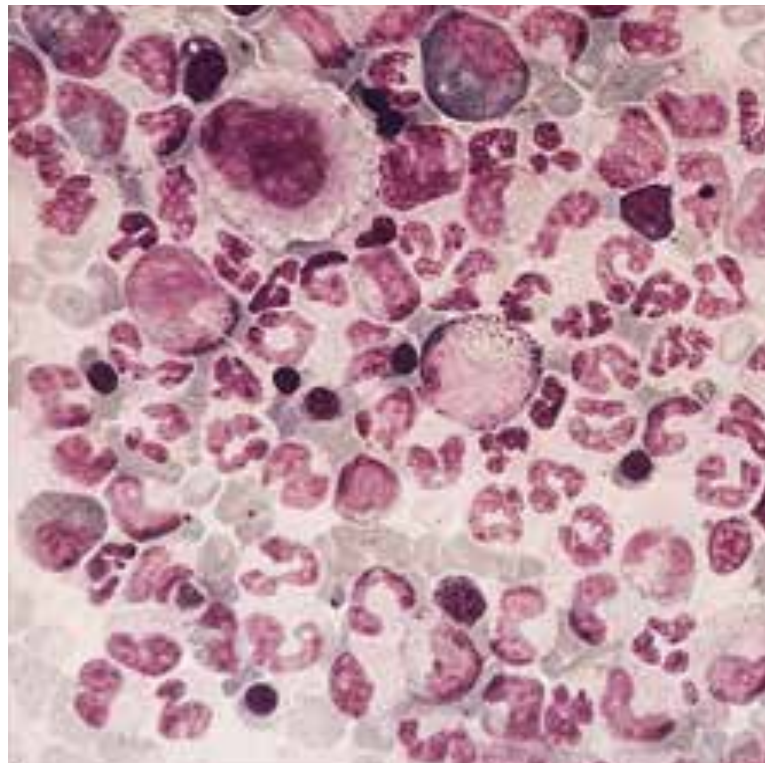
■ Il faut donc focaliser nos efforts sur :

- **L'amélioration des connaissances et l'exploration du génome** des leucémies aiguës pour permettre une orientation thérapeutique par une meilleure adaptation des traitements en fonction des données biologiques du patient. Se

concentrer également et surtout sur l'amélioration des résultats dans le contexte des leucémies aiguës de mauvais pronostic qui concerne une partie des sujets jeunes et la majorité des sujets âgés de plus de 60 ans. Cette amélioration des données pourrait aller jusqu'au traitement personnalisé et dans le futur, rendre concevable la possibilité de prélever des cellules leucémiques chez des patients et de les cultiver au laboratoire avec les différents agents thérapeutiques à notre disposition afin de déterminer la sensibilité des cellules aux molécules et ainsi de déterminer le traitement le plus adapté.

- **La progression de la performance de la détection de la maladie résiduelle** et de la modulation thérapeutique en cas de maladie résiduelle positive. De même, il serait important de développer des programmes de thérapie cellulaire dans le domaine de la lutte anti-leucémique et de la lutte anti-infectieuse (infections virales après greffe, par exemple).

- **L'amélioration des soins de support qui ont déjà très nettement progressé**, mais qui nécessitent encore des efforts pour améliorer la qualité de vie des patients dans le domaine de la tolérance de la chimiothérapie, de la gestion des effets secondaires et des complications de l'allogreffe.



Cellules leucémiques dans le cas d'une leucémie myéloïde chronique