

Les leucémies

VOLET 2/4

Nous entamons notre deuxième volet sur la leucémie – il y en a quatre au total. Précédemment, dans l'infocancer N°86, nous avons parlé en introduction des leucémies en général et avons développé en détail la leucémie myéloïde aiguë (LMA). Si vous désirez un rappel sur le sujet, nous vous invitons à feuilleter le dossier p. 8-12 ou à vous rendre sur notre site à l'adresse suivante : <http://www.cancer.lu/fr/les-cancers-du-sang>.

Aujourd'hui, nous allons nous consacrer à **la deuxième leucémie myéloïde, celle qui est chronique (LMC)**.



Dr Laurent Plawny
Hémato-oncologue

Qu'est-ce qu'une leucémie myéloïde chronique ?

La leucémie myéloïde chronique est un syndrome myéloprolifératif, c'est-à-dire une maladie au cours de laquelle **des globules blancs mûrs** sont fabriqués de manière incontrôlée. La croissance incontrôlée affecte essentiellement les granulocytes (neutrophiles, basophiles et éosinophiles) qui vont être retrouvés en quantité très augmentée dans le sang du malade. En l'absence de traitement, la croissance incontrôlée va provoquer l'accumulation de cellules jeunes dans la moelle et évoluer vers une forme de leucémie aiguë, on parle alors de phase accélérée et de phase blastique.

Quelle est la cause ?

Dans toutes les leucémies myéloïdes chroniques, on retrouve un réarrangement entre le chromosome 9 et le chromosome 22. Une partie du

chromosome 9 va se retrouver insérée sur le chromosome 22. Le produit de cet accolement est un gène codant pour une protéine appelée la tyrosine kinase bcr-abl. Cette protéine va inciter les cellules souches myéloïdes à se diviser pour produire une quantité exagérée de granulocytes.

Quelle est la fréquence ?

La leucémie myéloïde chronique est une **affection rare**. L'incidence est de deux patients par 100 000 habitants par an dans certains pays d'Europe. La LMC est un peu plus fréquente chez l'homme que chez la femme. Il s'agit d'une maladie de la personne adulte avec un diagnostic médian à l'âge de 53 ans.

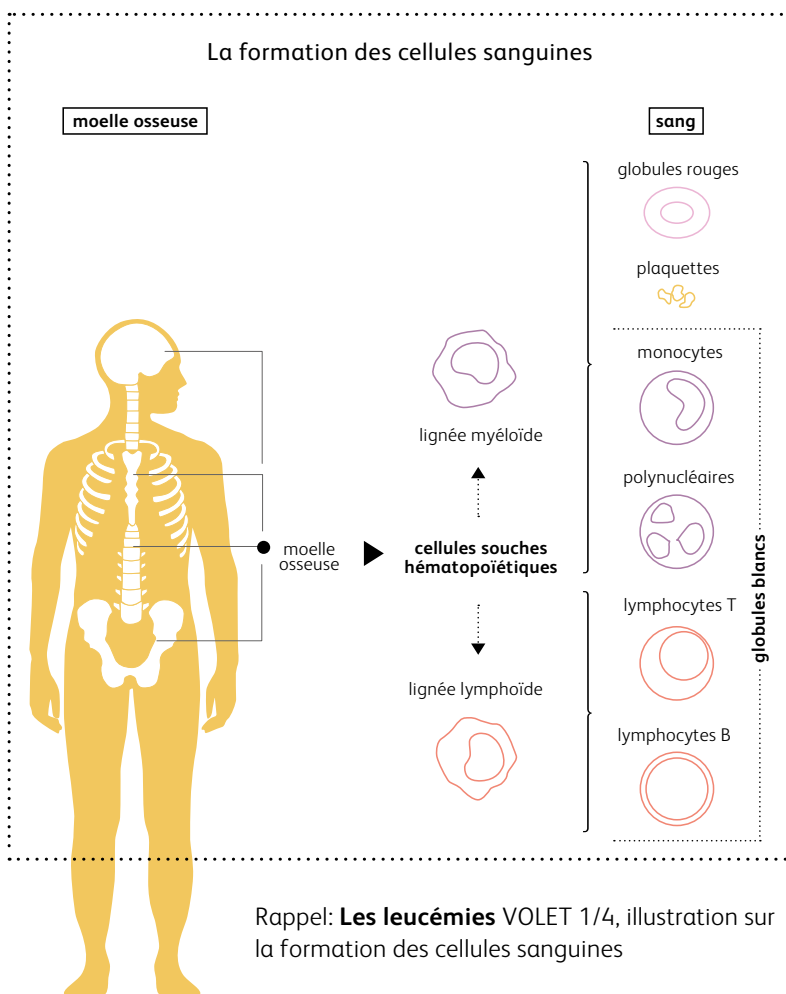
Quels sont les symptômes ?

Les symptômes de la leucémie chronique sont relativement **peu spécifiques** et peuvent consister en une **fatigue** ou une **perte de poids**,

une **sensibilité aux infections**, une **dyspnée** en cas d'anémie. La splénomégalie (**augmentation de la rate**) est très fréquente. Le diagnostic est suggéré sur la prise de sang qui montre une augmentation des neutrophiles avec présence d'une myélémie, c'est-à-dire présence de cellules jeunes à tous les stades de leur développement. De manière constante, on observe également une augmentation des autres globules blancs de la lignée granulocytaire, les éosinophiles et les basophiles. Parfois, les autres lignées peuvent être inhibées et on peut voir une anémie ou une thrombopénie.

Comment fait-on le diagnostic ?

Le diagnostic est suspecté devant une **prise de sang** qui montre une augmentation des neutrophiles, des basophiles, des éosinophiles ainsi que la présence de cellules jeunes à tous les



stades de maturation (myélémie).

A ce stade les produits du réarrangement des chromosomes 9 et 22 (les transcrits de fusion) peuvent être détectés sur la prise de sang. Leur détection et leur quantification sera primordiale pour le traitement et pour le suivi de la réponse au traitement. Le diagnostic de certitude est donné par la **ponction de moelle** qui permettra de déterminer la phase dans laquelle se trouve la maladie. La recherche d'un réarrangement entre les chromosomes 9 et 22 et la recherche de transcrits de fusion sera également réalisée pour confirmer le diagnostic et établir une référence pour le suivi de la maladie.

Quel est le traitement ?

Avant les années 2000, le traitement de la LMC comprenait la chimiothérapie orale, l'interféron et les chimiothérapies calquées sur les leucémies myéloïdes aiguës suivies d'une allogreffe.

Malheureusement ces solutions thérapeutiques ne permettaient qu'une survie maximale de 4 ans.

Le développement de médicaments bloquant spécifiquement la tyrosine kinase bcr-abl a permis de révolutionner le traitement des leucémies myéloïdes chroniques. Si la survie médiane n'excédait pas les 4 ans chez des patients n'ayant pas bénéficié de ces traitements, elle n'est toujours pas

atteinte depuis les 16 ans que ces médicaments sont généralisés à tous les patients souffrant de leucémie myéloïde chronique.

A l'heure actuelle trois molécules sont disponibles et peuvent être proposées aux patients en première ligne de traitement :

... L'imatinib (Glivec®) est la première molécule développée en tant qu'inhibiteur de bcr-abl.

... Le Nilotinib (Tasigna®) présente une affinité plus importante pour bcr-abl et a été développé en tant que traitement de seconde ligne.

... Le Dasatinib (Sprycel®) présente également une affinité plus importante pour bcr-abl.

Devant les résultats impressionnants des nouvelles molécules en matière de rapidité d'obtention d'une réponse profonde, ces médicaments ont été étudiés et approuvés en première ligne de traitement.

Malgré les progrès que représentent les inhibiteurs de la tyrosine kinase de première et de seconde génération, certains patients peuvent présenter une récurrence : dans ces cas, de nouveaux inhibiteurs de la tyrosine kinase comme le bosutinib (Bosulif®) ou le ponatinib (Iclusig®) permettent d'obtenir des réponses durables.

Le traitement par inhibiteurs de bcr-abl est innovant non seulement par son mécanisme d'action mais également par son mode d'administration. Il s'agit de **médicaments oraux**. La prise orale présente l'avantage d'être compatible avec une vie active normale et permet au patient de s'affranchir de l'hôpital.

Le traitement oral est-il dépourvu d'effets secondaires ?

Si les inhibiteurs de la tyrosine kinase sont compatibles avec une vie active normale ils ne sont cependant pas dépourvus d'effets secondaires.

... Les interactions médicamenteuses sont relativement nombreuses et tout nouveau médicament doit être soigneusement évalué au vu de ce risque.

... Les interactions alimentaires représentent également un problème majeur. La prise de Glivec® en même temps que la nourriture peut réduire l'absorption du médicament. Les graisses peuvent par contre augmenter l'absorption du Tasigna® et par là les effets secondaires du médicament. L'obligation de prendre les médicaments à distance des repas et à heures fixes peut se révéler difficile au long cours. Seul le Sprycel® ne présente pas cette limitation.

... Les effets secondaires de ces médicaments sont multiples et peuvent se traduire par des nausées, de la diarrhée, des crampes musculaires, des réactions cutanées ou encore une diminution des globules rouges, des plaquettes ou des globules blancs normaux. En fonction de l'importance de l'effet secondaire, la dose du médicament devra être réduite. D'autres effets secondaires sont propres à certaines

molécules : le Tasigna® peut décompenser un diabète, le Sprycel® peut se compliquer d'épanchements pleuraux (de l'eau peut s'accumuler dans la plèvre).

... Un effet secondaire redoutable peut compliquer le traitement par les inhibiteurs de la tyrosine kinase : récemment des épisodes d'occlusions artérielles (infarctus, ischémie des membres inférieurs) ont été décrits chez des patients présentant d'autres facteurs de risque artériels (hypercholestérolémie, diabète, hypertension artérielle, antécédents personnels). Ce problème est décrit chez les patients sous Tasigna® et Inklusig®, bien qu'une augmentation des risques artériels ait été décrite avec les autres nouveaux inhibiteurs. Le choix du traitement doit donc prendre en compte les facteurs de risque ainsi que les comorbidités du patient.

S'agit-il d'un traitement à vie ?

Au début des années 2000, le traitement était censé être un traitement au long cours. Des études récentes d'arrêt de traitement permettent de montrer qu'environ la moitié des patients peuvent interrompre de manière définitive leur traitement. Les facteurs qui permettent de prédire si un patient ne rechutera pas à l'arrêt de traitement sont :

... le score clinique au début de la maladie (Score de Hasford, Sokal, ou EUTOS).

... l'obtention d'une disparition rapide des transcrits de fusion (réponse moléculaire majeure avec des moyens techniques permettant de distinguer une cellule sur 100 000 ou MMR5).

A l'heure actuelle, un patient en MMR5 pendant plus de trois à cinq ans peut être un candidat à un arrêt de traitement. L'arrêt de traitement nécessite cependant une surveillance accrue et doit se faire après discussion avec l'hématologue.

Les patients rechutant après l'arrêt de traitement restent sensibles au médicament.

Quels sont les perspectives d'avenir ?

Les années à venir nous apporteront des voies thérapeutiques permettant d'optimiser la rapidité d'obtention d'une réponse moléculaire majeure. De nouvelles molécules sont en développement à cet effet. Récemment ont été publiés des résultats encourageants avec un antidiabétique oral, la pyoglitazone qui en association avec les inhibiteurs de la tyrosine kinase, permet une disparition des cellules souches leucémiques dans le sang et la moelle des patients. Il s'agit cependant de données précliniques chez un petit nombre de patients qui nécessite encore confirmation. /