

Perspectives pour une redéfinition de la place de la greffe allogénique dans la Leucémie Myéloïde Chronique

La première étape a porté sur l'évaluation et l'identification des LMC en phase chronique (LMC-PC) présentant une résistance (primaire ou secondaire) à l'imatinib. Ce travail a été la première étude académique indépendante à évaluer le devenir des LMC-PC traitées en première ligne par imatinib. En effet la réalisation d'une analyse en intention de traiter associée à une définition « améliorée » de la survie sans événement ont permis d'obtenir un meilleur reflet de l'efficacité de l'imatinib.

Nous avons ainsi retrouvé que la probabilité pour un patient traité en première ligne d'être toujours en rémission cytogénétique majeure à 5 ans sous imatinib est de 62,7%. Le corolaire est que environ 37% des patients nécessiteront un traitement de deuxième ligne. Comme dans l'étude IRIS, nous avons retrouvé que l'obtention d'une réponse cytogénétique complète à 12 mois avait un impact significatif sur la survie sans progression et la survie globale. Parmi les patients résistants, nous avons évalué la proportion de résistance primaire à 22%. Il nous a semblé important de noter que les patients n'obtenant aucune réponse cytogénétique à 6 mois (mitoses Ph+ >95%) avaient une probabilité très faible d'obtenir une réponse à l'imatinib. En effet il a récemment été montré que le devenir de ces patients sous inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération est particulièrement péjoratif. Ainsi ces patients pourraient être de bons candidats à une greffe allogénique de deuxième ou de troisième ligne. Il serait également primordial de pouvoir les identifier au diagnostic ; ceci a été l'objectif du travail d'analyse moléculaire de la résistance primaire à l'imatinib (cf. ci-après).

L'objectif de la deuxième étude clinique a été de définir l'incidence ainsi que l'impact pronostic de la découverte d'une mutation dans une LMC-PC. Bien que les mutations dans le domaine tyrosine kinase de BCR-ABL soit l'un des phénomènes les plus décrits dans la résistance à l'imatinib, la plupart des études ont porté jusqu'à présent sur des patients en phases avancées de la maladie (accélérées ou blastiques) ou chez des patients chez qui la mutation avait été recherchée au moment de la résistance à l'imatinib (et non antérieurement). Aussi la méthodologie que nous avons utilisée a été un screening systématique et régulier des patients, ainsi que la quantification du clone Ph+ muté (versus le clone Ph+ non muté) afin d'établir potentiellement un lien de causalité entre le développement d'une mutation et la résistance à l'imatinib. De façon schématique, nous avons retrouvé que la présence d'une mutation chez un patient encore en réponse cytogénétique était hautement prédictive de la perte de cette réponse. En revanche, dans le cadre d'une résistance primaire, il est peu probable que la découverte d'une mutation soit le mécanisme permettant d'expliquer cette résistance.

La deuxième étape de ce projet a porté sur l'identification de marqueurs biologiques du sous-groupe des patients présentant une résistance primaire à l'imatinib et n'ayant obtenu aucune réponse cytogénétique à 12 mois. En effet il est possible que les mécanismes de résistance primaire chez ces patients soient différents de ceux impliqués chez les patients obtenant un certain degré de réponse cytogénétique, bien que non-optimal. Pour ces patients en échec, la rapidité de la réalisation d'un traitement de seconde ligne ou d'une greffe allogénique est crucial, et leur détection précoce est un enjeu clinique essentiel dans la prise en charge de la LMC. L'objectif de ce travail a

donc été de tenter d'identifier les mécanismes de la résistance primaire impliqués chez ces patients en comparant les profils d'expression génique de LMC-PC résistantes et sensibles à l'imatinib. Cette étude a permis d'établir un profil d'expression génique validée sur deux sets de données externes.

En conclusion la greffe allogénique dans la Leucémie Myéloïde Chronique pourrait voir sa place redéfinie dans les prochaines années, et en particulier pour le sous-groupe de patients n'ayant obtenu aucune réponse cytogénétique sous imatinib. L'identification précoce de ces patients serait alors un enjeu essentiel dans leur prise en charge.