



La leucémie myéloïde chronique et les inhibiteurs de tyrosine kinase

Chronic myeloid leukemia and inhibitors of tyrosine kinase

الإبيضاض النقوي المزمن ومثبطات التيروسين

A. L'houssni, R. Seddik, B. Tazi, K. Doghmi, M. Mikdame, S. Benkirane, A. Masrar.

الملخص : إن الإبيضاض النقوي المزمن هو أحد أنواع سرطانات الدم الذي ينتمي إلى مجموعة متلازمة إضطراب التكاثر النقوي. ويتميز هذا السرطان بخلل جيني مكتسب على مستوى الخلايا الجذعية المكونة للدم متعددة القدرات والمسمى بصبغي فيلادلفيا. ومثبطات التيروسين كيناز وعلى رأسها الإيماتينيب أحدثت ثورة في الإستراتيجية العلاجية لهذا المرض وكذا النتائج المحصل عليها. ويرجع فشل العلاج بالإيماتينيب إلى آليات مقاومة متعددة والتي ليست كلها متميزة بشكل تام، وهذه الأخيرة تتطلب فهم أفضل للتغلب على المرض المتبقي بشكل نهائي في المستقبل القريب. إن إستمرار المرض المتبقي مع وجود خلايا لوكيميا كامنة وحدوث الإنتكاسات، كلها عوامل أدت إلى تطوير مثبطات التيروسين كيناز من الجيل الثاني والثالث مع إمكانية إضافة علاجات أخرى مثل الإنترفرون ألفا وأبوتوكولات التطعيم. والغرض من هذا المقال هو إستعراض الإختلالات الجزيئية المتواجدة في الإبيضاض النقوي المزمن مع التركيز على الآليات المقاومة للإيماتينيب والإستراتيجية العلاجية الحالية في عهد الأجيال الجديدة لمثبطات التيروسين كيناز.

الكلمات الأساسية : الإبيضاض النقوي المزمن - مثبطات التيروسين كيناز - مقاومة - العلاجات الموجهة.

Résumé : La leucémie myéloïde chronique est une hémopathie maligne appartenant au groupe des syndromes myéloprolifératifs. Elle est caractérisée par la présence d'une anomalie génétique acquise au niveau des cellules souches hématopoïétiques, le chromosome de Philadelphie. Les inhibiteurs de tyrosine kinase dont le chef de file est l'imatinib ont profondément révolutionné la prise en charge thérapeutique et le pronostic de cette hémopathie.

Les échecs du traitement par l'imatinib sont dus à des mécanismes de résistance qui ne sont pas tous entièrement caractérisés. Cependant, une résistance croisée et multiple demeure difficile à traiter et nécessite une meilleure compréhension de ses mécanismes afin de vaincre la maladie résiduelle dans un avenir proche. La persistance de la maladie résiduelle au long cours associée à la présence de cellules leucémiques quiescentes et la survenue de rechutes ont amené au développement d'inhibiteurs de tyrosine kinase de seconde et de troisième génération et font discuter l'association de ces inhibiteurs à des thérapeutiques immunomodulatrices comme l'interféron α , ou des protocoles de vaccination.

Le but de cette revue est de faire le point sur les anomalies moléculaires rencontrées dans la leucémie myéloïde chronique en insistant sur les mécanismes de résistance à l'imatinib et la stratégie thérapeutique actuelle à l'ère des nouvelles générations d'inhibiteurs de tyrosine kinase.

Mots- clés : leucémie myéloïde chronique, inhibiteurs de tyrosine kinase.

Abstract : Chronic myeloid leukemia is a hematological malignancy in the group of myeloproliferative syndromes. It is characterized by the presence of an acquired genetic abnormality at the hematopoietic stem cells, the Philadelphia chromosome. Inhibitors of tyrosine kinase, whose leader is imatinib, has profoundly changed the therapeutic management and prognosis of this malignancy.

The failure of imatinib treatment is due to resistance mechanisms that are not all fully characterized. However, cross and multiple resistance remain difficult to treat and require a better understanding of their mechanisms to overcome residual disease in the near future. The persistence of a long term residual disease associated with the presence of quiescent leukemic cells, and the occurrence of relapse led to the development of second and third generation inhibitors tyrosine kinase and the combination of these inhibitors with therapeutic immunomodulators such as interferon α , or vaccination protocols are discussed.

The purpose of this review is to update on the molecular abnormalities found in chronic myeloid leukemia with emphasis on mechanisms of imatinib resistance and the current therapeutic strategy in the era of new generations of inhibitors of tyrosine kinase.

Key Words : Chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, resistance.

Tiré à part : A. L'houssni : Service d'hématologie clinique, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V Rabat.

Introduction

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif clonal dû à la transformation d'une cellule souche hématopoïétique multipotente. Cette pathologie est liée à une anomalie chromosomique dite chromosome de Philadelphie (Ph1) qui correspond à un chromosome 22 raccourci, résultat de la translocation réciproque et équilibrée entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 : t (9;22) (q34.1; q11.2). L'étiologie de la LMC est inconnue, mais dans 5% des cas elle est secondaire à une exposition chronique au benzène ou aux radiations ionisantes. L'évolution de la LMC se fait en trois phases : une phase chronique d'une durée médiane de 3 à 5 ans suivie d'une phase d'accélération qui est une phase intermédiaire d'une durée moyenne de 6 à 9 mois et une phase de transformation en leucémie aigüe ou phase blastique d'une durée de 3 à 6 mois [1,2]. Cliniquement, la LMC peut se manifester par une asthénie, des sudations nocturnes, une splénomégalie et une hyperleucocytose. Durant la phase chronique, la maladie évolue toutefois habituellement de manière complètement asymptomatique, si bien qu'elle est souvent découverte fortuitement. Les inhibiteurs de tyrosine kinase dont le chef de file est l'imatinib ont profondément révolutionné la prise en charge thérapeutique et le pronostic de cette hémopathie faisant de la LMC une maladie modèle qui sert de référence dans le domaine des thérapeutiques ciblées.

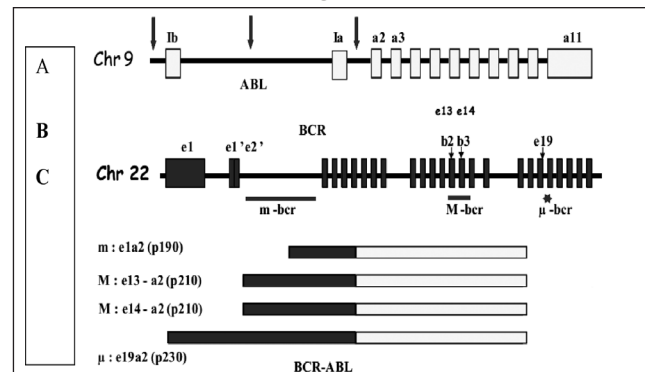
Ce travail a pour objectif de mettre le point sur les anomalies moléculaires rencontrées dans la LMC en insistant sur les mécanismes de résistance à l'imatinib et la stratégie thérapeutique actuelle à l'ère des nouvelles générations d'inhibiteurs de tyrosine kinase.

Anomalies moléculaires dans la LMC

Le chromosome Philadelphie est le résultat de la translocation réciproque et équilibrée entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 : t (9;22) (q34;q11). Sur le bras long du chromosome 9 la région abl ou ABL (Abelson) se coupe et sa partie télomérique vient se localiser à la place de la partie télomérique du bras long du chromosome 22

dans une région appelée bcr ou BCR (Breakpoint Cluster Région). Cette translocation aboutit à un chromosome 22 raccourci (Ph1) sur lequel se trouve le gène chimérique BCR-ABL. La conservation du cadre de lecture permet la synthèse d'ARN messagers hybrides dits chimériques comportant des séquences BCR en 5' et ABL en 3'. Cet ARN chimérique est traduit en une protéine de fusion BCR-ABL ayant un pouvoir oncogénique avec activité tyrosine kinase constitutive. Les points de cassure sont souvent regroupés sur une seule région d'ABL (souvent entre les régions Ib et a2), alors qu'il existe plusieurs régions de cassure sur BCR dont la majorité surviennent dans les régions introniques (figure1) [3].

Figure1



Les gènes BCR et ABL et les gènes chimériques BCR-ABL [4]. (A) le gène ABL situé sur le bras long du chromosome 9, s'étend sur 230 kb et comprend, de l'extrémité 5' centromérique vers l'extrémité 3', deux exons alternatifs (Ia et Ib) séparés par un intron de 200 kb, et dix exons numérotés de a2 à a11. (B) le gène BCR situé sur le bras long du chromosome 22, s'étend sur 135 kb et comprend 23 exons. (C) les différentes fusions BCR-ABL

Mécanisme d'action de la protéine de fusion BCR-ABL

L'accroissement des propriétés de phosphorylation, en particulier des fonctions tyrosine-kinase, de la protéine de fusion p210 joue probablement un rôle important dans la physiopathologie de la LMC. La partie de la protéine de fusion codée par BCR, et non pas seulement celle provenant d'ABL, participe aux propriétés oncogènes de p145 BCR/ABL.

En effet, des mutations ponctuelles dans les régions de BCR codant pour le site majeur d'autophosphorylation ou de tyrosine-phosphorylation inhibent l'activité transformante de la protéine de fusion p210. Un des mécanismes évoqués pour expliquer l'augmentation de l'activité kinase réside dans un effet de levée de la régulation négative liée au domaine SH3 d'ABL. La liaison de la partie BCR au domaine SH2 d'ABL modifierait la conformation de la protéine et inhiberait l'action de régulation négative du domaine SH3 sur les propriétés tyrosine-kinase de p145. Une autre hypothèse implique une protéine récemment identifiée, 3BP-1, qui se lie de façon spécifique sur le domaine SH3 d'ABL et lèverait l'inhibition de l'activité de phosphorylation exercée normalement par cette séquence [3-5].

Stratégies thérapeutiques dans la prise en charge de la LMC

Le traitement de la LMC a changé de manière progressive au cours des quatre dernières décennies, les approches thérapeutiques non spécifiques laissant la place à une thérapie ciblée née par la conception de l'imatinib.

Inhibiteur de tyrosine kinase de 1ère génération : imatinib

La connaissance structurale du site actif de la tyrosine kinase ABL a permis de mieux comprendre le mécanisme d'action de l'imatinib et sa spécificité.

Mode d'action

L'imatinib agit par inhibition compétitive de l'ATP au niveau du site catalytique de la protéine kinase. L'analyse de la structure cristallographique du domaine kinase d'ABL complexé avec l'imatinib, montre qu'il existe des liens avec la poche de liaison à l'ATP et que l'imatinib force la boucle d'activation dans une conformation non phosphorylée inactive. En somme, l'imatinib agit en stabilisant la forme inactive de la tyrosine kinase BCR-ABL. Cela inhibe l'autophosphorylation de l'enzyme, qui interfère avec son activation et bloque le signal de transduction [6].

Résistances à l'imatinib

Deux formes de résistance sont distinguées: une résistance primaire et une résistance secondaire.

La résistance primaire à l'imatinib se définit selon les critères suivants : absence de rémission hématologique après trois mois de traitement, absence de réponse cytogénétique (plus de 95 % de cellules médullaires Ph+) après six mois d'imatinib, absence de réponse cytogénétique majeure (moins de 35 % de cellules médullaires Ph+) à 12 mois, absence de réponse cytogénétique complète au traitement à 18 mois.

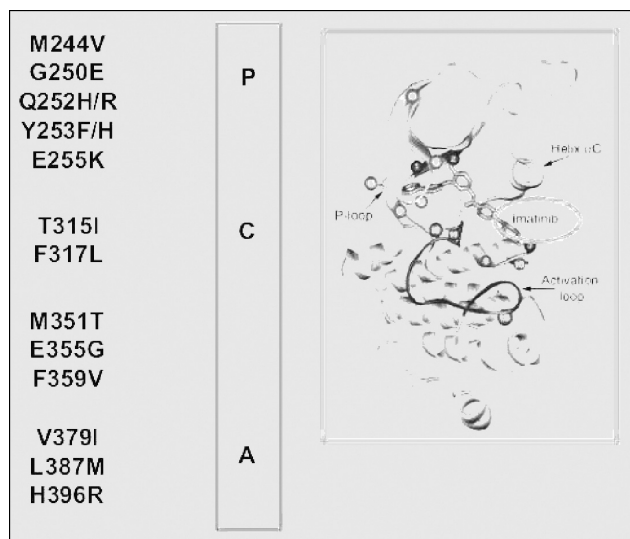
La résistance secondaire à l'imatinib correspond à la perte des réponses acquises par la thérapie. Il peut donc s'agir de la perte de la réponse hématologique associée à une progression de la LMC, de la perte de la réponse cytogénétique complète et/ou d'une augmentation du nombre de mitoses médullaires Ph+, de l'acquisition d'anomalies additionnelles au caryotype dans les clones cellulaires Ph+ et enfin d'une augmentation du taux de transcrits BCR-ABL de plus de 0,5 log confirmée au cours de deux examens successifs à moins d'un mois d'intervalle [7,8].

Résistances BCR-ABL dépendantes

Elles peuvent être dues soit à une augmentation de la concentration intracellulaire de la protéine BCR-ABL, soit par amplification du gène BCR-ABL mis en évidence par l'hybridation fluorescente in situ (FISH), mais qui reste bien rarement identifiée en clinique. Le mécanisme principal source de résistance des pathologies BCR-ABL est représenté par l'apparition de mutations de la partie kinasique ABL qui rendent la cellule moins sensible ou insensible à l'imatinib. Ces mutations correspondent à une modification acquise de la séquence du gène d'ABL responsable d'un échange d'acides aminés dans la séquence peptidique du domaine kinase d'ABL, qui modifie l'interaction entre la protéine cible et l'imatinib. Plus de 50 mutations BCR-ABL ont été détectées chez des patients résistants à ce jour, dont les plus fréquentes et les plus graves sont les mutations T315I et celles affectant la boucle de phosphorylation de BCR-ABL (boucle P : acides

aminés 248 à 255), car elles ont un impact direct sur la survie en augmentant le risque de progression vers une phase avancée (figure 2) [8,9].

Figure 2 :



Les principales mutations des boucles P, C et A de BCR-ABL [10].

Résistances BCR-ABL indépendantes

Elles sont induites le plus souvent par une évolution clonale de la maladie (anomalies chromosomiques additionnelles au chromosome de Philadelphie) qui met en jeu d'autres oncogènes que BCR-ABL responsables de la progression de la maladie, ou par l'activation d'autres voies kinasiques (SRC, Ras). Tous ces mécanismes peuvent être intriqués entre eux et ce à différents compartiments cellulaires hématopoïétiques [8,9].

Surmonter la résistance à l'imatinib

La découverte de mécanismes de résistance à l'imatinib a permis de développer de nouvelles thérapies afin de surmonter cette résistance et éradiquer la maladie résiduelle. Les mutations de BCR-ABL apparaissent comme le mécanisme le plus important pour la résistance acquise. Certaines de ces mutations déterminent un phénotype hautement résistant in vitro alors que d'autres peuvent être neutralisées par l'augmentation des doses

d'imatinib. Par conséquent, l'augmentation de la dose de l'imatinib seul ne permet pas de résoudre tous les problèmes de la résistance. De nouvelles molécules à associer ou pas à l'imatinib ont été développées. Certains de ces agents sont approuvés pour l'utilisation clinique et d'autres sont en cours d'évaluation clinique ou préclinique [9]. Dans la pratique clinique actuelle, l'imatinib est administré de façon indéfinie et à intervalles réguliers. La mise en évidence du transcrit BCR-ABL par PCR quantitative (RQ-PCR) dans le sang ou la moelle osseuse avec typage et quantification initiale du taux du transcrit est pratiquée pour suivre l'évolution de la maladie résiduelle. Elle permet aussi de détecter l'éventuelle apparition d'une résistance à l'imatinib afin de pouvoir modifier le traitement au plus tôt.

Les premiers résultats d'un essai clinique STIM1 (Stop Imatinib) viennent d'être publiés dans The Lancet Oncology [11]. Cette étude montre que l'arrêt de l'imatinib après 2 ans de réponse moléculaire complète est possible pour certains patients. De cette étude, il ressort à l'heure actuelle que la proportion de patients demeurant en réponse moléculaire complète à l'arrêt de l'imatinib est de l'ordre de 40%, les malades ayant rechuté et à nouveau traités par imatinib restent sensibles à cet inhibiteur de tyrosine kinase et que la rechute à l'arrêt du traitement par imatinib survient généralement dans les six mois. Deux facteurs paraissent en mesure d'influencer le risque de rechute à l'arrêt du traitement par imatinib : l'index de Sokal et le temps de traitement. En attendant, les auteurs recommandent de ne pas interrompre un traitement par l'inhibiteur de tyrosine kinase en dehors du cadre d'un essai clinique. Une autre étude est en cours afin d'évaluer en cas de réponse moléculaire complète supérieure à 2 ans sous imatinib le maintien de cette réponse à l'arrêt du traitement [11].

Inhibiteurs de tyrosine kinase de seconde génération Dasatinib et Nilotinib

Pour les patients avec LMC en phase chronique ou accélérée chez qui il semble exister une indication à un changement thérapeutique, on dispose depuis l'enregistrement du dasatinib (Sprycel®) et du nilotinib

(Tasigna*) en 2007 de deux inhibiteurs de tyrosine kinase de seconde génération [12].

Le dasatinib a été développé sur la base d'une structure complètement différente de celle de l'imatinib. Il s'agit bien, comme l'imatinib, d'un inhibiteur compétitif de la tyrosine-kinase BCR-ABL, mais le dasatinib inhibe par ailleurs encore plusieurs autres kinases, notamment les kinases SRC.

Le nilotinib est un puissant inhibiteur hautement sélectif des tyrosine-kinases BCR-ABL, c-Kit et PDGFR. Son développement est le fruit d'efforts de modifications de la structure chimique de l'imatinib visant à créer un inhibiteur d'un nouveau type, plus sélectif pour sa molécule cible.

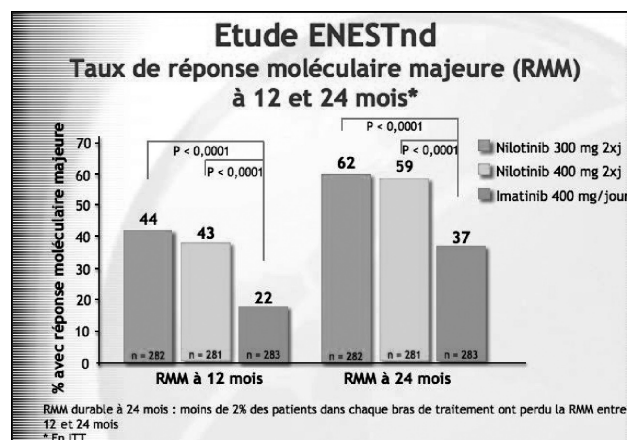
Le dasatinib et le nilotinib inhibent l'activité de la plupart des formes mutées connues du BCR-ABL et qui sont responsables de la résistance à l'imatinib, à l'exception de la mutation T315I. Il n'existe pour l'instant aucun essai comparatif direct entre ces deux inhibiteurs de tyrosine kinase. Chez les patients en phase chronique, le dasatinib et le nilotinib avaient des profils d'efficacité comparables [12,13].

Nilotinib

L'édition 2010 de l'American Society of Hematology a permis de confirmer la supériorité des inhibiteurs de tyrosine kinase de 2^{ème} génération par rapport à l'imatinib. Après 2 ans de recul, les investigateurs ont montré à Orlando que le taux de réponse continuait à augmenter sur le plan moléculaire et que les patients répondeurs maintenaient la réponse obtenue. Ainsi l'analyse en intention de traiter montrait à 2 ans un taux significatif meilleur sous nilotinib de la réponse moléculaire majeure pour les 2 bras de nilotinib (62%, 59%) et de la réponse moléculaire complète (RMC) (26%, 21%) comparativement à l'imatinib (respectivement 37% et 10%). La même tendance a été observée pour le taux de réponse cytogénétique complète (figure 3 et 4).

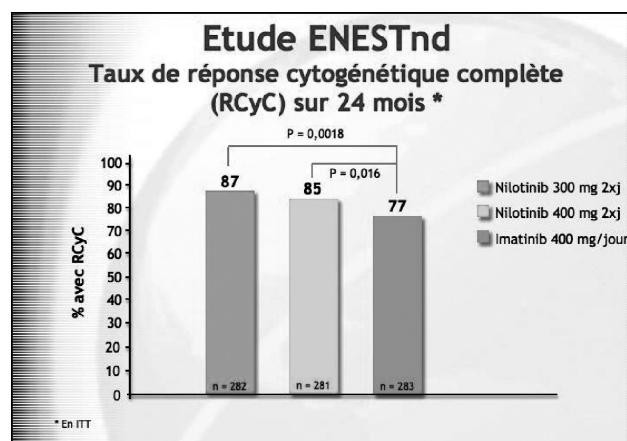
A ce stade du suivi, il n'a pas été mis en évidence de différence en termes de survie entre les trois bras de traitement [14].

Figure 3 :



Etude ENESTnd : taux de réponse moléculaire majeure à 12 et à 24 mois [14].

Figure 4 :

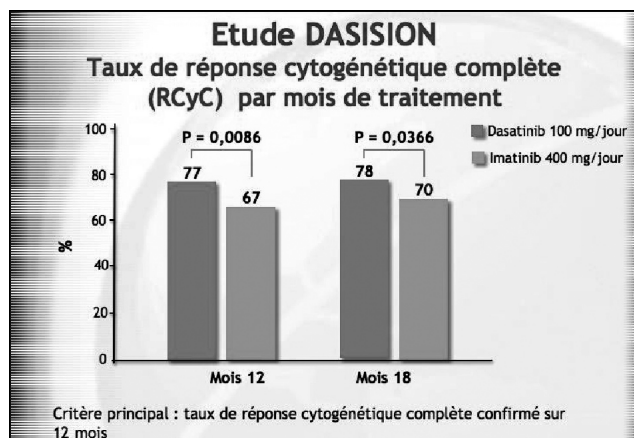


Etude ENESTnd : taux de réponse cytogénétique complète sur 24 mois [14].

Dasatinib

Les données à 12 mois d'une étude en phase III [15] comparant le dasatinib à l'imatinib en 1^{ère} ligne de traitement ont été présentées durant l'édition 2010 de l'European Hematology Association. Neil Shah rapportait à Orlando les résultats à 18 mois (figure 5). Cette analyse à 18 mois montrait des taux de réponse cytogénétique complète de 78% dans le groupe dasatinib contre 70%

Figure 5 :



Etude DASISION : taux de réponse cytogénétique complète à 12 et à 18 mois [15].

dans le groupe imatinib. Par ailleurs, à 18 mois, le taux de progression vers une phase accélérée ou blastique a été de 3,5% sous dasatinib contre 2,3% sous imatinib et il n'a pas non plus été observé de différence entre les deux traitements sur la survie sans progression (94,9% sous dasatinib versus 93,7% sous imatinib). Le taux d'échec au traitement était de 2% dans le groupe dasatinib contre 4% dans le groupe imatinib. Pour l'investigateur de cette étude, les taux de réponse complète à 18 mois sont encourageants et la poursuite du suivi devrait permettre de confirmer l'impact de ce nouveau traitement sur l'histoire de la maladie [15].

Bosutinib (SKI-606)

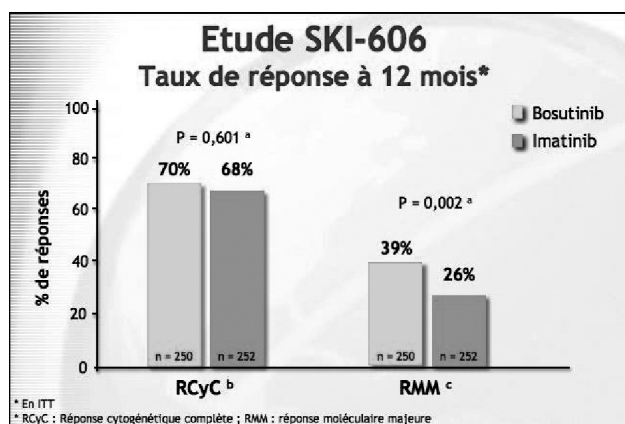
Le bosutinib est un inhibiteur de tyrosine kinase de 2ème génération en cours de mise au point pour le traitement de la LMC. Comme le dasatinib, il inhibe les kinases ABL et SRC. Cependant, son action est un peu plus importante contre les kinases SRC et un peu moins importante contre les kinases ABL.

Le bosutinib a une activité antiproliférative sur les cellules portantes du BCR-ABL, sensibles ou résistantes à l'imatinib, y compris les mutants Y253F, E255K et D276G, mais pas le mutant T315I. Il se lie aux conformations inactives et intermédiaires du domaine kinase de BCR-ABL. Il induit modestement l'apoptose des progénitures Ph+ et il

n'élimine pas les cellules souches leucémiques quiescentes. Les études primaires de phase II ont montré son efficacité dans le traitement des patients échappés aux dasatinib ou nilotinib. Contrairement au dasatinib, le bosutinib n'inhibe pas l'activité de c-Kit ou PDGFR. Les chercheurs avaient conclu que le bosutinib était un traitement efficace chez les patients présentant une résistance ou une intolérance au dasatinib. [16].

Les résultats du bosutinib à 1 an d'une étude de phase III viennent d'être rapportés durant l'édition 2010 de l'American Society of Hematology (figure 6).

Figure 6 :



Etude SKI-606 : taux de réponse cytogénétique complète et moléculaire majeure à 12 mois [17].

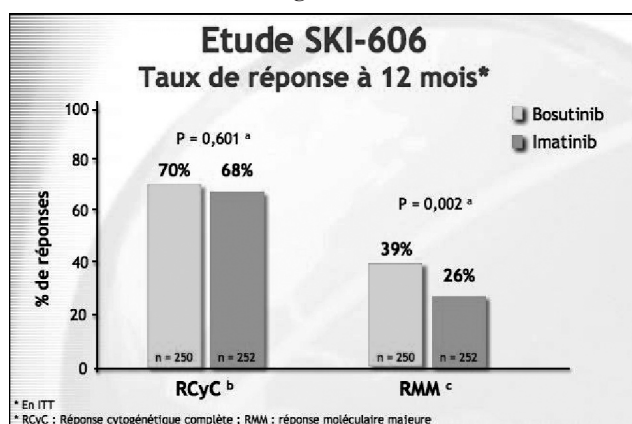
Il est à noter qu'en début de traitement, un nombre plus élevé de patients par rapport aux autres inhibiteurs de tyrosine kinase sont sortis de l'étude (29% dans le bras bosutinib et 20% dans le bras imatinib) et ceci notamment en raison d'événements indésirables gastro-intestinaux (diarrhées 68% sous bosutinib versus 21% sous imatinib) [17].

Ponatinib

Les premières données cliniques concernant un nouvel inhibiteur de tyrosine kinase de 3ème génération, le ponatinib, actif sur BCR/ABL non muté et sur les formes mutées de la protéine ABL. Les résultats des études ont été

rapportés durant le congrès annuel de l'American Society of Hematology 2010. En effet, les résultats d'une étude de phase I sur 60 patients qui étaient résistants à deux voire trois de ces inhibiteurs ont reçu 7 doses différentes de ponatinib par voie orale et ont été analysés après un an de traitement. Une réponse cytogénétique chez plus de la moitié des patients a été observée. L'analyse de cette étude a montré qu'environ 2/3 des patients en phase chronique de LMC ont obtenu réponse cytogénétique majeure et que 53% d'entre eux ont atteint une réponse cytogénétique complète. La plupart d'entre eux (95%) ayant obtenu une réponse hématologique complète. Dans le sous-groupe de patients porteurs de la mutation T315I, 100% ont eu une réponse hématologique complète et 89% une réponse cytogénétique (figure 7). Une autre étude de phase II a débuté aux Etats-Unis en septembre 2010 et devrait être ouverte à plusieurs centres en Europe en 2011[18].

Figure 7 :



Réponses hématologique cytogénétique et moléculaire du ponatinib [18].

Autres options thérapeutiques : Interféron alfa

Jusqu'en 2001, l'interféron alpha était largement utilisé en association avec la cytarabine pour traiter les malades atteints de LMC. A cette date, l'arrivée de l'imatinib bouleverse la prise en charge de la maladie. L'imatinib devient rapidement le médicament de référence de la maladie et l'interféron alpha tombe dans l'oubli dans cette indication. Une équipe de l'Inserm vient de montrer que le

fait d'associer l'imatinib, avec un interféron alpha pégylé (peginterféron alfa, étude SPIRIT), réduit davantage le nombre de cellules cancéreuses dans l'organisme et prévient ainsi le risque de progression ou de rechute. L'association imatinib et peginterféron alfa montre un bénéfice supérieur à toutes les autres combinaisons testées dans l'essai et ce, dès la première année.

Au bout de deux ans, 64% des patients ont eu une réponse moléculaire majeure contre environ 53 % en cas d'association avec la cytarabine ou d'augmentation de la dose d'imatinib et 16 % ont atteint un stade auquel la maladie est devenue indétectable. Un taux deux fois plus important que celui obtenu dans les autres groupes. Cette étude a démontré que l'interféron pégylé alpha-2a augmente l'efficacité de l'imatinib dans la LMC. Les chercheurs vont poursuivre l'essai encore quelques années pour évaluer également le gain en terme de survie [19,20].

Greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques :

Il faut discuter chez tout patient nouvellement diagnostiqué la possibilité d'une greffe allogène de cellules souches hématopoïétiques. L'indication à une greffe allogène au cours de la maladie dépend de facteurs tels que la phase d'évolution de l'affection, les comorbidités, les risques liés à la greffe, la réponse à l'imatinib, l'âge du patient. Chez les patients atteints d'une LMC en phase accélérée ou en crise blastique et disposant d'un donneur idéal, la greffe devrait être réalisée le plus tôt possible, même en cas de bonne réponse au traitement médicamenteux.

Chez les patients avec LMC en phase chronique, la greffe ne sera proposée qu'en cas de résistance à l'imatinib ou de progression de la maladie et ceci en fonction du profil de risque.

La greffe allogène en guise d'immunothérapie constitue pour l'heure la seule option thérapeutique susceptible d'offrir des rémissions moléculaires durables pendant plusieurs décennies, sans traitement d'entretien [21,22].

Perspectives thérapeutiques

● Une molécule ciblant les cellules souches leucémiques : LDE225

Plusieurs voies de signalisation conditionnant les

mécanismes de résistance intrinsèque ont été identifiées et parmi elles, la voie Hedgehog impliquée dans la maintenance des cellules souches leucémiques. Une nouvelle molécule appelée LDE225 ciblant plus particulièrement l'un des transducteurs de cette voie, appelé SMO (Smoothened), actuellement évaluée en phase I chez des patients atteints de tumeur solide, pourrait constituer un nouveau mode d'éradication des cellules souches résiduelles dans la LMC. Les travaux présentés lors de l'édition 2010 de l'American Society of Hematology réalisés dans des systèmes ex vivo et in vivo ont montré des résultats intéressants [23].

Conclusion

La leucémie myéloïde chronique est aujourd'hui une maladie modèle en oncologie. Elle sert de référence dans le domaine des thérapeutiques ciblées. Ayant été la première maladie maligne à être associée à une anomalie chromosomique acquise, ceci a permis par la suite de découvrir le gène BCR-ABL, ses conséquences moléculaires et cellulaires et d'aboutir au succès et à l'avancée thérapeutique que représente les inhibiteurs de tyrosine kinase. De gros efforts de recherche sont actuellement consentis pour trouver de nouvelles options thérapeutiques.

Références

1. Nowell, P.C. Discovery of the Philadelphia chromosome : a personal perspective. *J Clin Invest* 117 2007; 8: 2033-2035.
2. Radich, J.P. The Biology of CML blast crisis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2007 384-391.
3. Vardiman, J.W. Chronic myelogenous leukemia, BCR - ABL1+. *Am J Clin Pathol* 132 2009; 2 : 250-260.
4. Deininger, M.W., Goldman, J.M., & Melo, J.V. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 96; 2000; 10 : 3343-3356.
5. Goldman, J.M. & Melo, J.V. Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 349; 2003 ; 15 : 1451-1464.
6. Cortes J et al. Front-Line and Salvage Therapies With Tyrosine Kinase Inhibitors and Other treatments in Chronic Myeloid Leukemia 10.1200/JCO; 2010; 31:3619.
7. Shah, N.P. et al. Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. *Cancer Cell* 2; 2002; 2: 117-125.
8. Nicolini -E et al. Résistances à l'imatinib mésylate par mutation BCR-ABL au cours de la leucémie myéloïde chronique. Quelle stratégie adopter? *Hématologie* ;2007; 13 ; 6 : 457-464.
9. Lestienne C, R, Preudhomme C. Résistance au Glivec® : actualités, Recent advances about imatinib mesylate resistance. *Hématologie*; 2007; 13: 43-53.
10. Al-Ali, H.K. et al. High incidence of BCR-ABL kinase domain mutations and absence of mutations of the PDGFR and KIT activation loops in CML patients with secondary resistance to imatinib. *Hematol J* 5; 2004; 1 : 55-60.
11. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multi-centre Stop Imatinib (STIM) trial, *The Lancet Oncology*, Early Online 20 octobre ;2010 (abstract).
12. Cortes JE, Jones D, O'Brien S, et al. Results of dasatinib therapy in patients with early chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.*; 2010 ; 28 : 398-404.
13. Cortes JE, Jones D, O'Brien S, et al. Nilotinib as front-line treatment for patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase. *J Clin Oncol.* ; 2010 ; 28 : 392-397.
14. Hughes T P et al. ENESTnd Update: Continued Superiority of Nilotinib Versus Imatinib In Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP) Blood (ASH Annual Meeting Abstracts); 2010; 116 : Abstract 207.
15. Shah N et al. Dasatinib versus Imatinib in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP) In the DASISION Trial: 18-Month Follow-up Blood (ASH Annual Meeting Abstracts); 2010 116 : Abstract 206.
16. Redaelli, S. et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib resistant BCR/ABL mutants. *J Clin Oncol* 27; 2009; 3 : 469-471.
17. Gambacorti-Passerini C et al. An Ongoing Phase 3 Study of Bosutinib (SKI-606) Versus Imatinib In Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Blood (ASH Annual Meeting Abstracts); 2010; 116 : Abstract 208.
18. Cortes J et al. A Phase 1 Trial of Oral Ponatinib (AP24534) In Patients with Refractory Chronic Myelogenous Leukemia (CML) and Other Hematologic Malignancies: Emerging Safety and Clinical Response Findings; Blood (ASH Annual Meeting Abstracts); 2010 ;116: Abstract 210.
19. Kujawski, L.A. & Talpaz, M. The role of interferon-alpha in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Cytokine Growth Factor Rev* ; 2007; 18 (5-6 : 459-471.
20. Preudhomme .C et al. Imatinib plus Peginterferon Alfa-2a in Chronic Myeloid Leukemia. *NEJM*; 2010 ; 363: 2511-2521.
21. Goldman J et al. Relapse and Late Mortality in 5-Year Survivors of Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Chronic Myeloid Leukemia in First Chronic Phase *J Clin Oncol* ; 2010;28:1888-1895.
22. Jirí Pavlu, Richard M. Szydlo, John M. Goldman et al. Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia: what have we learned? *Blood* ; 2011 ; 117 : 755-763.
23. Bin Zhang et al. Inhibition of Chronic Myeloid Leukemia Stem Cells by the Combination of the Hedgehog Pathway Inhibitor LDE225 with Nilotinib; Blood (ASH Annual Meeting Abstracts); 2010 116: Abstract 514.