



université PARIS-SACLAY

UNE NOUVELLE THÉRAPIE POUR VAINCRE LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE (LMC)

Une nouvelle thérapie ciblant les cellules souches à l'origine de la leucémie myéloïde chronique (LMC) a été mise au point par des chercheurs de l'institut des Maladies Emergentes et des Thérapies Innovantes (iMETI-CEA/Université Paris-Sud) de Fontenay-aux-Roses, en collaboration avec le service d'Hématologie et d'Oncologie de l'hôpital Mignot de Versailles.

Les premiers patients traités ne présentent plus de maladie détectable plus de 5 ans après l'arrêt de ce nouveau traitement, qui représente aujourd'hui un solide espoir de guérison définitive pour les personnes atteintes de cette maladie.

Ces résultats sont publiés dans la revue *Nature*, le 02 septembre 2015.

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un cancer du sang qui atteint environ 600 nouvelles personnes par an en France. Ce cancer représente 15 à 20 % de tous les cas de leucémies. Il affecte les cellules souches du sang qui constituent les cellules de base, ou cellules « mères » de la moelle osseuse. Ce sont ces dernières qui donnent naissance aux multiples cellules qui constituent notre sang.

Pour la première fois, des chercheurs de l'institut des Maladies Emergentes et des Thérapies Innovantes (iMETI-CEA/Université Paris-Sud) à Fontenay-aux-Roses, en

collaboration avec le service d'Hématologie et d'Oncologie de l'hôpital Mignot de Versailles, ont mis au point une nouvelle thérapie contre la leucémie myéloïde chronique (LMC). Le traitement standard actuel de la LMC utilise la molécule « imatinib », performante pour éliminer la masse tumorale mais qui n'a que peu d'effet sur les cellules souches leucémiques (CSL). Or ces dernières sont à l'origine de la maladie et des rechutes. Aussi, la LMC ne se résorbe-t-elle jamais vraiment, obligeant le patient à suivre ce traitement à vie. Le Dr. Stéphane Prost au sein du laboratoire dirigé par le Pr. Philippe Leboulch, directeur de l'institut iMETI, a découvert de manière inédite comment cibler spécifiquement les cellules souches leucémiques (CSL). S. Prost a ensuite approfondi les bases moléculaires de cette découverte avec P. Leboulch et son collaborateur S. Chrétien tout en développant un essai clinique chez des patients atteints de LMC en collaboration avec le **Pr. Philippe Rousselot, chef du service d'Hématologie et d'Oncologie de l'Hôpital Mignot de Versailles et Professeur d'université, et praticien hospitalier, à l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines dans le laboratoire Biomarqueurs en cancérologie et onco-hématologie (BCOH, équipe d'accueil 4340)**. Cette étude de preuve de concept nommée « ACTIM » a été coordonnée par le Pr Philippe Rousselot et a été soutenue par la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation de l'hôpital de Versailles.

Comment les chercheurs ont-ils procédé ?

Les chercheurs de l'iMETI se sont inspirés d'une de leurs études sur le VIH publiée en 2008. A l'époque, les scientifiques recherchent pourquoi les personnes séropositives présentent une fréquence élevée d'anémies, atteignant 75 à 90 % au stade « sida déclaré ». Le VIH, qui détruit les lymphocytes, affecterait-il aussi la production de globules rouges ? Peut-être agit-il en amont, en ciblant les cellules souches hématopoïétiques (CSH) qui sont celles qui génèrent en continu par différenciation toutes les nouvelles cellules sanguines matures (globules rouges, lymphocytes...). Les chercheurs du CEA ont en effet découvert qu'une protéine spécifique du VIH activait le récepteur PPAR au sein des CSH, entraînant alors la baisse d'expression de la protéine STAT5 qui est essentielle à la viabilité des CSH. De plus, ils ont trouvé que cette action pouvait être mimée par un simple médicament nouvellement utilisé pour traiter le diabète de type II, la pioglitazone.

Au cours de cette étude, il est apparu que certaines lignées cellulaires leucémiques, et en particulier celles dérivant de patients atteints de LMC, étaient particulièrement sensibles à des doses, même très faibles, de pioglitazone.

« Forts de ces connaissances, nous avons donc posé la question de savoir si la pioglitazone et les molécules apparentées pourraient éliminer les CSL de la LMC à des doses qui seraient très peu toxiques sur les CSH normales », explique S. Prost. Après

des études cellulaires précliniques confirmant cette hypothèse, le fait que la pioglitazone bénéficiait d'une autorisation de mise sur le marché dans le cadre du traitement du diabète de type II a alors permis aux chercheurs de tester la thérapie directement sur l'Homme, soit chez des patients diabétiques atteints de LMC avec maladie résiduelle stable malgré le traitement classique par « imatinib ». Cette approche s'est avérée essentielle car les modèles animaux de CSL de la LMC n'existent pas.

Après des premiers résultats encourageants, un essai clinique de phase 2 a pu être lancé, et 24 patients en maladie résiduelle de la LMC ont pris un traitement combiné (imatinib + pioglitazone) pendant 12 mois. A l'issue de l'essai, 57 % des patients sont en rémission complète avec le traitement combiné, contre seulement 27 % pour le groupe traité par « imatinib » seul. De plus, les 3 premiers patients traités pour lesquels le recul dans le temps est important demeurent tous sans CML résiduelle détectable près de 5 ans après l'arrêt de la pioglitazone. « La possibilité de cibler les cellules souches responsables de la rechute doit permettre d'espérer à terme une guérison des patients qui se traduira par un arrêt définitif de tout traitement », indique le Pr Rousselot. Une efficacité avérée qui représente un solide espoir de guérison définitive pour les malades. Actuellement, cette stratégie est évaluée par l'équipe de scientifiques sur d'autres pathologies cancéreuses récidivantes.

Soutiens : iMETI, Association Laurette Fugain, Fondation ARC, appel à projet « Soutien à la Recherche Thérapeutique Innovante en Cancérologie.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Références

Erosion of the chronic myeloid leukemia stem cell pool by PPAR agonists

Stéphane Prost, Francis Relouzat, Marc Spentchian, Yasmine Ouzegdouh, Joseph Saliba, Gérald Massonnet, Jean-Paul Beressi, Els Verhoeyen, Victoria Ragueneau, Benjamin Maneglier, Sylvie Castaigne, Christine Chomienne, Stany Chrétien, Philippe Rousselot & Philippe Leboulch - *Nature* – 02/09/2015

Contact Presse

CEA / Service Information-Media

Coline Verneau / T. +33 (0)1 64 50 20 11 |

presse@cea.fr

> Consulter la fiche du laboratoire BCOH

Télécharger le communiqué de presse - 299 Ko, PDF" class="lien_interne">>

Télécharger le communiqué de presse

Mise en ligne par Annelise Gounon-Pesquet, chargée de communication scientifique
annelise.gounon-pesquet@uvsq.fr