

L'ajout de pioglitazone au traitement permet l'élimination complète des cellules souches résiduelles après quelques mois



PHOTO D'ARCHIVES

Un médicament ANTIDIABÉTIQUE POUR GUÉRIR LA LMC

Une découverte étonnante, publiée dans la prestigieuse revue *Nature*, montre qu'un médicament couramment utilisé pour diminuer la glycémie chez les diabétiques (la pioglitazone) parvient également à guérir plusieurs patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC).

La leucémie myéloïde chronique est un cancer du sang causé par une anomalie génétique des cellules souches responsables de la production de globules blancs par la moelle osseuse. Dans la plupart des cas, cette forme de leucémie provient d'un échange de matériel génétique entre les chromosomes 9 et 22, qui produit un hybride appelé «chromosome de Philadelphie» (en hommage à sa découverte dans cette ville en 1960). Cette fusion est problématique, car elle permet la formation d'un oncogène puissant, la tyrosine kinase Bcr-Abl, qui soutient la croissance incontrôlée des globules blancs et mène du même coup à une production excessive de ces cellules dans le sang.

Maladie auparavant très difficile à traiter, la prise en charge de la LMC a subi une véritable révolution au début des années 2000 avec l'apparition de thérapies ciblées, capables de bloquer spécifiquement l'activité biologique de cet oncogène Bcr-Abl. En effet, grâce à l'imatinib mésylate (Gleevec, commercialisé en 2001), suivi du dasatinib (Sprycel, 2006) et du nilotinib (Tasigna, 2008), il est maintenant possible de freiner la croissance in-

contrôlée des cellules cancéreuses et de maîtriser la maladie pendant une longue période. Grâce à une administration prolongée de ces médicaments, les personnes qui répondent bien au traitement peuvent donc espérer retrouver une existence à peu près normale et une bonne espérance de vie.

CIBLER LES CELLULES SOUCHES

Dans la très grande majorité des cas, les inhibiteurs de Bcr-Abl ne permettent cependant pas de guérir la LMC. En présence de ces médicaments, les cellules souches responsables de la surproduction des globules blancs deviennent inactives, mais ne sont pas éliminées pour autant: elles peuvent donc redémarrer le processus de croissance incontrôlée si le traitement est interrompu. Les patients doivent donc être traités à vie par ces médicaments, ce qui peut s'avérer difficile en raison de plusieurs effets secondaires (crampes, œdèmes, troubles digestifs, prise de poids). Il y a aussi le risque que les cellules cancéreuses acquièrent avec le temps une résistance aux traitements, la présence continue de médicaments exerçant

une pression évolutive qui favorise l'émergence de mutants capables de contourner l'effet de ces inhibiteurs. Éliminer ces cellules souches résiduelles représente donc l'objectif ultime du combat contre cette leucémie.

RÉMISSION COMPLÈTE

Une percée majeure en ce sens vient d'être réalisée par une équipe de savants français et américains¹. En se basant sur des observations montrant que la survie des cellules souches leucémiques nécessitait la présence d'une protéine appelée STAT5, ils ont eu la brillante idée de tester l'impact de médicaments déjà connus pour réduire drastiquement cette protéine, soit les antidiabétiques de la classe des glitazones.

Pour examiner l'effet d'une de ces molécules antidiabétiques, la pioglitazone, les scientifiques ont tout d'abord recruté des patients souffrant de LMC et de diabète de type 2 et qui présentaient encore des cellules souches leucémiques après cinq années de traitement au Gleevec. Les résultats obtenus ont confirmé de façon éclatante leur hypothèse de départ: l'ajout de pio-

glitazone permet l'élimination complète des cellules souches résiduelles quelques mois après le début du traitement! Au moment de la parution de l'article, soit cinq années de suivi post-traitement, les patients ne présentaient toujours aucun signe clinique de LMC. Ces résultats très encourageants sont confirmés par une seconde étude sur 24 patients, où 57 % des participants qui ont été traités avec les deux médicaments sont en rémission complète.

Selon les scientifiques, il est encore trop tôt pour parler de guérison totale, car les études n'ont pas encore déterminé si les rémissions observées peuvent être maintenues après l'arrêt des thérapies ciblées. Les résultats positifs obtenus illustrent cependant l'immense potentiel de cette approche, et l'élimination du réservoir de cellules souches cancéreuses représente une avancée majeure dans le traitement des leucémies. Une victoire de plus dans notre guerre au cancer.

1) Prost S et coll. «Erosion of the chronic myeloid leukaemia stem cell pool by PPAR agonists». *Nature* 2015; 525: 380-3.

Richard Beliveau
Docteur en biochimie
Collaboration spéciale

