

Éditorial

Ces médicaments qui nous ont changé *la vie*

Therapeutic advances in hematological malignancies

Mots clés : Imatinib ; Leucémie myéloïde chronique ; Rituximab ; Lymphome ; Arsenic ; Acide tout-transrétinoïque

Keywords: Imatinib; Chronic myeloid leukemia; Rituximab; Lymphoma; Arsenic; Retinoic acid

Dans ce numéro spécial de la revue *Réanimation*, sur l'immunomodulation dans les maladies malignes et systémiques, nos collègues font la revue des avancées récentes dans le domaine, à propos de nouvelles molécules ou de nouvelles approches dont certaines ont bouleversé la prise en charge d'un certain nombre de maladies malignes et systémiques. Nous voudrions dans cet éditorial, insister sur quelques avancées qui ont particulièrement marqué notre pratique au cours des dernières années.

1. Imatinib (Glivec®) au cours de la leucémie myéloïde chronique (LMC)

Le premier point sur lequel il faut sans doute insister est la révolution thérapeutique qu'a impliquée l'avènement de l'imatinib (Glivec®) dans le traitement des proliférations myéloïdes malignes à chromosome à Philadelphie. La translocation t(9;22) génère un transcrite de fusion par la mise en contact de deux gènes *BCR* et *Abelson*, conduisant à la formation d'une protéine de fusion Bcr-Abl associée une activité tyrosine kinase constitutive. L'avènement du Glivec® qui inhibe de façon spécifique cette protéine Bcr-Abl, a permis de révolutionner la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique. Cette maladie dont l'évolution était auparavant inéluctable, avec trois phases successives dites : chronique, accélérée et phase de transformation blastique, était auparavant incurable en dehors de la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. Dans un premier temps, un espoir est apparu grâce au traitement par interféron associé ou non à l'aracytine mais ce traitement, s'il permettait d'obtenir un certain nombre de réponses cytogénétiques complètes, n'induisait que très rarement la disparition de la protéine spécifique et n'était pas dénué d'effets

secondaires importants. Le développement du Glivec® a été important à deux titres, d'une part, il permet dans l'immense majorité des cas, d'obtenir une réponse cytogénétique complète et dans un nombre notable de cas, d'autre part, elle permet la disparition du transcrite spécifique. Ses effets secondaires restent modérés et surtout la survie des patients est significativement augmentée par rapport au traitement par interféron. C'est pourquoi, actuellement, la place de la greffe osseuse allogénique, en dehors de cas très particuliers, n'est réservée à ces patients, qu'en cas d'échec patent ou de la survenue de résistance au Glivec®. De façon plus générale, cette molécule, efficace dans d'autres pathologies hématologiques ou néoplasiques, a ouvert la voie vers des thérapeutiques ciblées, plus spécifiques de la maladie maligne.

2. Acide tout-transrétinoïque (ATRA) dans la leucémie aiguë promyélocytaire (LAM3)

Un autre exemple, et peut-être le premier de thérapeutiques ciblées, a été le traitement par acide tout-transrétinoïque d'une forme rare de leucémie aiguë, la leucémie aiguë promyélocytaire (M3 de la classification du FAB). Cette forme rare de leucémie aiguë myéloblastique (10 % des cas), a la propriété de se redifférencier sous l'action de l'ATRA, molécule qui à elle seule, est capable d'induire des rémissions complètes. Cependant, jusqu'à une date récente, l'adjonction de chimiothérapies était indispensable pour maintenir cette rémission de la maladie. De manière plus récente, l'introduction d'une deuxième molécule en plus de l'ATRA, l'arsenic, a permis d'obtenir des rémissions complètes pour certains, sans l'adjonction de chimiothérapies...

3. Le rituximab (Mabthera[®]) dans les hémopathies lymphoïdes B

Enfin, nous voudrions mettre en exergue un troisième médicament, le rituximab (Mabthera[®]). Ce médicament est un anticorps spécifique de la molécule CD20 présente à la surface d'un certain nombre d'hémopathies lymphoïdes B. Il a tout d'abord été démontré comme étant efficace dans le traitement des lymphomes B diffus à grandes cellules, pathologie hématologique la plus fréquente dans la population générale. L'adjonction de rituximab à une chimiothérapie de type CHOP a permis d'augmenter significativement le taux de réponse au traitement mais surtout d'améliorer la survie des malades. Enfin le rituximab est également efficace dans d'autres hémopathies malignes exprimant CD20 ainsi que dans certaines pathologies dysimmunitaires.

4. Pourquoi mettre en exergue ces trois approches ?

Tout d'abord parce qu'elles sont l'exemple même de l'apport de la connaissance physiopathologique de la maladie à l'adaptation thérapeutique. Par ailleurs, concernant les traitements par ATRA–arsenic et par le rituximab, pour signaler le fait qu'il s'agit de développements thérapeutiques qui ont été développés par les groupes coopérateurs français mettant en exergue l'importante dynamique de l'hématologie française. Dans ces exemples,

les avancées thérapeutiques ont une traduction très claire sur la survie globale, la survie sans maladie « active », et la survie sans événement indésirable (toxique ou infectieux). Enfin, très récemment une équipe française a pu mettre en évidence dans la maladie de Vaquez, et d'autres syndromes myéloprolifératifs, une mutation récurrente du gène d'une autre tyrosine kinase (*JAK2*) qui devrait permettre à moyen terme de développer une approche thérapeutique adaptée avec des bénéfices sur la survie de maladie jusque-là considérées comme rapidement fatales.

G. Socié*

*Service d'hématologie greffe, hôpital Saint-Louis,
APHP, GHU Nord, Paris, France*

J.-Y. Cahn

*Département de cancérologie et d'hématologie,
CHU de Grenoble, France*

Disponible sur internet le 27 juin 2006

*Auteur correspondant. Service de greffe de moelle, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, Paris, France.

1624-0693/\$ - see front matter © 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.
doi:10.1016/j.reaurg.2006.06.008