



Leucémie myéloïde chronique

Chronic myelogenous leukaemia

T. Leguay, F.-X. Mahon *

Service des maladies du sang, hôpital du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, avenue de Magellan, 33600 Pessac, France et Inserm E0217

MOTS CLÉS

Leucémie myéloïde chronique ;
Leucémie ;
Chromosome Philadelphie ;
Inhibiteur de tyrosine kinase ;
Transcrit de fusion bcr-abl

Résumé La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif rare représentant 2 à 5 % des leucémies de l'enfant et 15 % des leucémies de l'adulte. Elle constitue un des modèles d'étude privilégiés de la leucémogénèse car les cellules tumorales sont caractérisées par un échange de matériel chromosomique : la translocation t(9;22), qui entraîne la formation d'un chromosome 22 anormal, dénommé chromosome Philadelphie (Ph). La translocation conduit à la formation du gène de fusion BCR-ABL. Des expériences in vitro et in vivo ont démontré que la protéine Bcr-Abl, par son activité tyrosine kinase dérégulée, était responsable de la maladie. En l'absence de traitement, la LMC évolue en 3 à 5 ans vers une leucémie aiguë rapidement mortelle. Les traitements tels que l'hydroxyurée ou le busulfan ne modifient que très peu la survie des patients. L'allogreffe de moelle osseuse permet de guérir les malades mais ne peut être proposée qu'à un nombre limité de patients. L'interféron alpha (INF- α) a amélioré la survie des patients répondeurs mais ces derniers sont peu nombreux et les effets secondaires ont rendu son utilisation limitée. Aujourd'hui, l'imatinib mésylate, premier inhibiteur de tyrosine kinase spécifique de la protéine Bcr-Abl, est devenu le traitement de première intention de cette hémopathie, faisant de la LMC un exemple d'hémopathie à thérapeutique ciblée. Des résultats à long terme de ce nouveau médicament découleront de l'attitude du clinicien vis-à-vis de la greffe allogénique de moelle osseuse qui est, jusqu'à aujourd'hui, considérée comme le seul traitement curatif.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Chronic myelogenous leukaemia;
Philadelphia chromosome;
Tyrosine kinase inhibitor;
bcr-abl transcript

Abstract Chronic myelogenous leukaemia (CML) is a rare myeloproliferative disorder (5 to 15% of all cases of leukaemia). Nevertheless, CML was the first model to study leukemogenesis because leukaemic cells are characterised by a small chromosome 22 called the Philadelphia chromosome. This chromosome results from the reciprocal chromosome translocation t(9;22). This cytogenetic abnormality leads to the chimeric *BCR-ABL* gene which is the molecular counterpart of the t(9;22). In vitro and in vivo studies have demonstrated that BCR-ABL protein drives the leukaemic process. Usually, without any treatment, CML remains in a chronic phase for 3 to 5 years and then turns out in acute leukaemia leading quickly to death. Treatments such as busulfan or hydroxydurea do not prolong the survival. Allogenic stem cell transplantation (SCT) may cure the disease but is available only for few patients. Recombinant alpha interferon improves the survival in responding patients but the proportion of these patients is very low. Imatinib mesylate is now the gold standard for CML treatment. It is also the first inhibitor of tyrosine kinase

Remerciements à Catherine Dumora pour son aide précieuse.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Francois-Xavier.Mahon@umr5540.u-bordeaux2.fr (F.-X. Mahon).

developed in haematology. Imatinib mesylate is used as a model for targeted therapies. Long-term follow up of patients treated by imatinib mesylate is necessary to redefine the place of allogenic SCT in the future.
© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Introduction

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif rare dont l'incidence annuelle est de 600 nouveaux cas en France. La première description de la maladie remonte à la première moitié du XIX^e siècle sous le terme d'« hypertrophie de la rate et du foie, conduisant au décès par suppuration du sang ». ¹ Le terme de « leucémie granulocytaire chronique » fut par la suite utilisé pour décrire ces hyperplasies myéloïdes comprenant une hyperleucocytose et une splénomégalie évoluant vers une leucémie aiguë d'évolution fatale. Les progrès cytogénétiques ont permis de caractériser précisément cette hémopathie, puisque Peter C. Nowell et Hungerford ont décrit, dès 1960, un chromosome de petite taille appelé : chromosome Philadelphie. ² L'étude par *banding* a démontré que ce chromosome correspondait à un chromosome 22 raccourci sur son bras long et qu'il s'y associait systématiquement un gain sur le bras long du chromosome 9. ^{3,4} Dix ans plus tard, la découverte du gène *ABL*, localisé sur le chromosome 9 en 9q34 a défini la nature exacte de ce chromosome Philadelphie. ⁵⁻⁷ L'étude de la région surajoutée sur le bras long du chromosome 9 a conduit à la description d'un nouveau gène partenaire appelé *BCR* pour *breakpoint cluster region*. ⁸ En réalité, les bras longs des chromosomes 9 et 22 échangent leur télomère, les points de fusion étant au sein des gènes *ABL* et *BCR*. Cette anomalie est constamment présente dans les cellules des patients atteints de LMC. ⁹ En effet, il se produit une translocation chromosomique réciproque entre les chromosomes 9 et 22 [t(9;22)] aboutissant à un nouveau gène appelé *BCR-ABL* (Fig. 1). Le gène néoformé est fonctionnel, puisqu'il est transcrit en acides ribonucléiques (ARN) messagers, eux-mêmes traduits en protéine Bcr-Abl. Les différentes protéines de fusion Bcr-Abl ont une activité tyrosine kinase plus ou moins importante. ¹⁰ La protéine de fusion de 210 kDa est majoritairement retrouvée chez des patients atteints de LMC, tandis que la protéine de fusion de 190 kDa est, le plus souvent, présente chez les patients atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph⁺) (Fig. 2).

La responsabilité directe de la translocation t(9;22) et de la protéine de fusion Bcr-Abl de

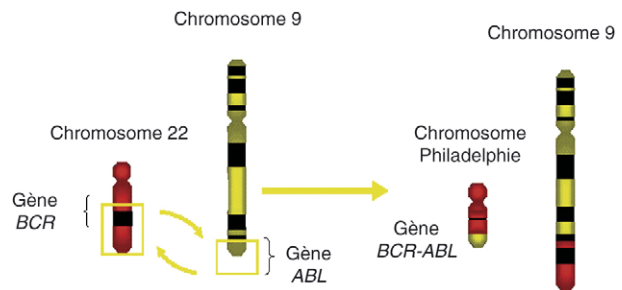


Figure 1 Chromosome Philadelphie. La translocation réciproque t(9;22) entraîne la formation d'un chromosome 22 de taille plus petite appelé : chromosome Philadelphie ; ceci conduit à la formation d'un gène de fusion spécifique *BCR-ABL*.

210 kDa dans la leucémogénèse de la LMC a été démontrée secondairement par George Daley et al., qui ont reproduit chez la souris un syndrome myéloprolifératif évoluant vers une leucémie aiguë. ¹¹ La LMC est une maladie de la cellule souche hématopoïétique : le chromosome Ph et son équivalent moléculaire sont présents dans toutes les lignées hématopoïétiques. L'atteinte inconsistante des lymphocytes, en particulier T, peut s'expliquer par deux mécanismes principaux : la translocation peut survenir à un stade plus ou moins précoce de l'évolution de la cellule souche, incluant ou pas la lignée lymphoïde ; les lymphocytes ont une durée de vie beaucoup plus longue que les autres lignées sanguines, et les lymphocytes périphériques présents au moment du diagnostic sont antérieurs à la transformation néoplasique.

Il faut souligner que le réarrangement *BCR-ABL* peut aussi être détecté chez des sujets sains en utilisant des techniques très sensibles. La fréquence de détection augmente avec l'âge et pourrait correspondre à des translocations atteignant des cellules déjà engagées, disparaissant par différenciation terminale. Ceci illustre probablement le rôle joué dans cette maladie par le système immunitaire, qui participe probablement à l'élimination de ces cellules leucémiques. ^{12,13}

Épidémiologie

La LMC représente 7 à 15 % des leucémies de l'adulte, avec environ dix nouveaux cas par an pour un million d'habitants, soit 600 nouveaux cas par an en France. Cette affection touche préférentiellement les hommes, avec un sex-ratio proche de 2.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9258274>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9258274>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)