

## DEUX CHERCHEURS BELGES DÉCOUVRENT UN MOYEN DE DÉTECTER PLUS TÔT LES MUTATIONS DE LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE

**Le Dr Pascal Vannuffel, chercheur à l'Institut de Pathologie et de Génétique (IPG) à Gosselies et le Dr Delphine Pranger, hématologue au Grand Hôpital de Charleroi, ont mis au point une nouvelle stratégie permettant de détecter les mutations de la leucémie myéloïde chronique plus tôt et donc d'adapter des traitements potentiellement inefficaces.**

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne appartenant au groupe des syndromes myéloprolifératifs. Elle est caractérisée par la présence d'une anomalie chromosomique dans les cellules hématopoïétiques, une translocation entre les chromosomes 9 et 22, appelée aussi chromosome de Philadelphie.

Une protéine chimérique, BCR-ABL, issue de cette anomalie, possède une activité tyrosine kinase constitutivement dérégulée qui entraîne une prolifération anarchique des globules blancs et le développement de la leucémie. Cette protéine est devenue la cible d'inhibiteurs de la tyrosine kinase : Imatinib (1<sup>ère</sup> génération), Dasatinib, Nilotinib et Bosutinib (2<sup>ème</sup> génération) et enfin Ponatinib (3<sup>ème</sup> génération) dont l'efficacité thérapeutique n'est plus à démontrer.

Il arrive toutefois que les cellules malades ne répondent pas ou plus au traitement suite à un mécanisme de résistance dû à la présence de mutations. Cette perte de réponse favorise le passage de la LMC vers une phase accélérée, qui demande une adaptation de ce traitement, voire en une phase aigüe qui nécessitera une greffe.

La technique de référence pour la détection de ces mutations est le séquençage par la technique de Sanger qui, bien qu'efficace (avec une sensibilité de l'ordre de 15 à 20%), ne permet pas de repérer la présence de mutations si la quantité de cellules mutantes est trop faible.

Découvrir la mutation plus tôt permettrait donc d'adapter plus rapidement un traitement devenu dans la plupart des cas inefficace et dont le coût peut avoisiner les 4.000 à 5.000 euros par mois.

### Innovation majeure : le séquençage de nouvelle génération (Next Generation Sequencing)

L'innovation du Dr Vannuffel et du Dr Pranger, respectivement biologiste moléculaire à l'IPG et hématologue au GHdC, apporte une réponse majeure à ce constat. La technique d'analyse de pointe qu'ils ont conjointement adaptée permet de détecter ces mutations de façon beaucoup plus précise et beaucoup plus précoce, même lorsque les cellules malades résistantes ne sont encore que faiblement présentes.

Leurs travaux ont jusqu'ici été menés de façon rétrospective, en analysant des prélèvements dans lesquels la mutation avait déjà été identifiée. La nouvelle technique de Next Generation Sequencing a permis de repérer ces mutations pour la majeure partie des patients de 6 à 9 mois plus tôt, voire jusqu'à 2 ans.

Il faut aussi noter que cette étude a été menée en partenariat avec un des hôpitaux de référence pour la LMC en région flamande, le Sint-Jan Hospital de Bruges. Elle a aussi été présentée récemment au 57<sup>ème</sup> Congrès de la Société Américaine d'Hématologie, à Orlando, en Californie.

Le Dr Vannuffel et le Dr Pranger entament maintenant une phase prospective multicentrique en appliquant cette nouvelle stratégie sur les prélèvements de patients susceptibles d'être en train de perdre leur réponse moléculaire au traitement.

Si l'efficacité de cette nouvelle technique d'analyse est prouvée, son coût n'est toutefois pas encore pris en charge par l'Inami. Chaque analyse coûte 350 euros, et c'est actuellement un groupe pharmaceutique américain (ARIAD Pharmaceuticals) qui les finance, le temps de l'étude.

Aujourd'hui, 1.000 personnes souffrent de la LMC et sont suivies régulièrement en Belgique et 100 à 150 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année.