

Et ailleurs ...?

Antoine de Torrenté

Leucémie myéloïde chronique: dix ans après ...

La question

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une néoplasie myéloproliférative. Elle est caractérisée par le chromosome Philadelphie, translocation 9;22, qui aboutit à la formation d'un gène chimérique dont le produit est une tyrosine kinase. Ce mécanisme avait été mis en évidence par Brian Druker qui ayant introduit cette tyrosine kinase dans les cellules hématopoïétiques de souris avait pu reproduire la maladie. Entre alors en scène Novartis (alors CIBA-Geigy) qui a synthétisé certaines molécules capables d'inhiber cette tyrosine kinase: l'imatinibe était né. Une première étude de phase 2 a montré des résultats très encourageants. A suivi une étude de phase 3, IRIS, comparant 400 mg/j d'imatinibe au traitement «classique» d'interféron- α et de cytarabine. A 18 mois une réponse cytogénétique complète (0 chromosome Philadelphie) avait été constatée chez >76% des patients sous imatinibe vs 14,5% des patients sous traitement classique. Qu'en est-il 10 ans plus tard?

La méthode

Les patients étaient âgés de 18 à 70 ans avec une LMC philadelphie+. Ils ont été randomi-

sés pour recevoir 400 mg/j d'imatinibe ou le traitement classique. Un passage d'un groupe à l'autre a été autorisé à 6 mois motivé par l'absence de réponse hématologique complète (>20 leucocytes $\times 10^9/l$) ou les effets secondaires de l'interféron. Après 7 ans les patients n'ont reçu que l'imatinibe. L'issue primaire était la survie sans manifestation de LMC (crise blastique, absence de réponse hématologique ou cytogénétique) ou le décès.

Les résultats

1106 patients ont été recrutés entre 2000 et 2012, 553 dans chaque groupe. La durée médiane d'observation a été de 10,9 ans. 48% des patients sous imatinibe ont terminé le traitement vs 1,3% des patients sous traitement classique. Dû à l'importance du passage du groupe classique au groupe imatinibe et au court temps de traitement «classique» seuls les résultats du groupe imatinibe sont présentés: le taux de survie à 10 ans est de 83,3% et 82,8% ont eu une réponse cytogénétique complète.

Problèmes et commentaires

Au cours des 10 ans d'observation il n'y a pas eu de nouveaux effets secondaires de l'imatinibe qui sont apparus autres que ceux constatés dans la première année soit des douleurs abdominales chez 0,4% des patients. 7% ont eu des problèmes cardiaques

(dû au traitement?) et une seconde tumeur bénigne ou maligne est apparue chez 11%. Cette histoire est emblématique des résultats spectaculaires d'une recherche de base couplée à une recherche pharmacologique conduisant à la quasi guérison d'une maladie autrefois toujours mortelle en quelques années. Il existe actuellement d'autres inhibiteurs de la tyrosine kinase qui déclenche la LMC dont deux ont déjà été approuvés: le nilotinibe et le dasatinibe qui apparemment montrent des résultats encore meilleurs. On se pose actuellement la question de savoir si on peut interrompre le traitement de manière définitive ce qui signifierait une guérison. On estime que près d'un tiers des patients avec une réponse cytogénétique complète à 12 mois et plus et traités pendant 6 ans pourrait se passer du traitement. Un succès qui montre bien l'importance de la recherche fondamentale dans les progrès de la médecine. Bémol: Donald Trump va couper dans les budgets de la recherche pour augmenter ceux de la défense. On le savait stupide et dangereux mais à ce point...

Hochhaus A, et al. *N Engl J Med.* 2017;376:917-27. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1609324>

Stress: du cerveau au cœur

Depuis longtemps la relation entre les émotions et les maladies cardiovasculaires sont débattues. Une étude fascinante les met en lumière. 293 patients ayant subi un PET scan essentiellement à la recherche d'un cancer ont été étudiés. L'activité métabolique de l'amygdale cérébrale (essentielle dans la gestion des émotions) a pu être mesurée par l'incorporation du fluorodeoxyglucose (molécule utilisée dans l'examen PET) et mise en relation avec le risque cardiovasculaire. Le suivi a duré 3,7 ans. Le PET permet aussi de mesurer le degré de l'inflammation des parois artérielles (notamment de l'aorte) et de la moëlle osseuse. Une activité augmentée de l'amygdale est significativement corrélée au risque cardiovasculaire, à l'inflammation des parois artérielles et de la moëlle osseuse ainsi qu'au sentiment de stress perçu par le patient. Enfin des données «dures» confirmant un sentiment qu'on sentait confusément possible!
Tawakol A, et al. *Lancet.* 2017;389(10071):834-45. [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)31714-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31714-7/fulltext)

Rapport tour de taille / tour de hanche: génétique ou style de vie?

L'obésité abdominale est liée au diabète de type 2 et à la maladie coronaire. On ne sait pas si le rapport tour de taille/tour de hanche est génétiquement déterminé ou s'il s'agit essentiellement de facteurs impliquant le style de vie. Une immense étude a montré en utilisant un score de 48 polymorphismes nucléotidiques simples obtenus à partir d'une banque de données anglaise qu'il existe une claire prédisposition génétique d'une augmentation de ce rapport ajusté pour le BMI pour le risque de diabète 2 et la maladie coronaire. La nature est injuste (on le savait)...

Emdin CA, et al. *JAMA.* 2017;317:626-34.

Cancer colo-rectal: augmentation chez les jeunes

Si les taux de cancer colo-rectaux ont diminué dès 1980 pour les personnes âgées >55 ans les taux pour le cancer du colon ont augmenté de 2,4% annuellement pour les gens dans leur vingtaine et de 1% pour ceux dans leur trentaine. Pour le cancer du rectum l'augmenta-

tion est encore plus marquée: 3,2%. L'obésité est peut-être une des causes et le dépistage devra peut-être commencé plus tôt...

Siegel RL, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(8):djw322.

Obésité: plus elle dure plus les gens s'acceptent comme ils sont

Une étude tirée de la cohorte NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) a examiné les tentatives de perte de poids des obèses de 1988-1994, de 1999-2004 et de 2009-2014. Chez 27 000 personnes obèses âgées de 20 à 59 ans les tentatives de perdre du poids dans l'année précédant l'enquête ont diminuées de 56% lors de la première période à 49% lors de la dernière. Il apparaît finalement au vu du nombre toujours plus important d'obèses que l'obésité devient «normale», modifiant l'image même du corps et diminuant la motivation à perdre du poids à mesure que le temps passé en l'état d'obésité augmente. La prévention va devenir toujours plus difficile.

Snook KR, et al. *JAMA.* 2017; 317(9):971-3.