

De la médecine de précision
à l'optimisation du parcours de soins
pour une expérience patient améliorée

Thématique 1 :
Recherche Fondamentale / Onco-hématologie

PROJET

Dynamique d'émergence de la résistance à la combinaison Azacitidine et Venetoclax dans les leucémies aiguës myéloïdes.



PORTEUR DU PROJET :

Dr Matthieu Duchmann

Hématologue, IHU Institut de la Leucémie Paris Saint Louis, Hôpital Saint Louis
APHP Institut de recherche Saint Louis, Inserm UMR 1342/Université Paris Cité



CONTEXTE

En 2018, 3428 cas de leucémie aiguë myéloïde ont été diagnostiqués¹. Ces cancers du sang (hémopathies malignes) sont de mauvais pronostic, particulièrement chez les patients âgés : la survie à long terme n'est que de 20%. L'association azacitidine (AZA), un inhibiteur d'ADN-méthyltransférase, et du vénétoclax (VEN), un inhibiteur de BCL-2, est le traitement de première intention pour les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive car trop âgés ou trop fragiles. Mais 30% n'obtiennent pas de rémission (on parle de résistance primaire) et 50% des autres rechutent après une rémission (résistance adaptative).

ENJEU

Il est urgent de trouver des biomarqueurs de ces deux formes de résistance au traitement combiné AZA-VEN afin de proposer des alternatives aux patients à haut risque d'échec thérapeutique.

VOIE DE RECHERCHE

Débuté en janvier 2024, le projet DREAM prévoit d'inclure 120 patients adultes avec un diagnostic récent de LAM, inéligibles à la chimiothérapie intensive. Plusieurs prélèvements de moelle osseuse seront réalisés au cours de l'étude, ils serviront à identifier les mécanismes de résistance adaptative au traitement AZA/VEN.

Les chercheurs combineront plusieurs techniques d'analyse :

- Le test de sensibilité aux médicaments (DST ou Drug Sensitivity Test) pour vérifier, en laboratoire, comment les cellules leucémiques réagissent aux différents médicaments.
- La cytométrie fonctionnelle² pour comprendre pourquoi certaines cellules résistent aux traitements. Cette méthode étudie des changements dans leur fonctionnement, comme l'induction de la mort cellulaire, de l'arrêt de la prolifération, les voies de productions de l'énergie ou encore l'activation du système immunitaire.
- L'analyse du transcriptome au niveau de la cellule unique, une technique qui examine les modifications d'expression génique de chaque cellule cancéreuse afin de comprendre comment elles s'adaptent et survivent face aux traitements.

En parallèle, ils étudieront sur des modèles de souris l'héritabilité de la résistance au traitement AZA/VEN à l'aide de la technique dite du barcodage génétique qui permet de suivre quelles cellules cancéreuses dérivent d'une même cellule avant exposition au traitement, et ainsi d'étudier si les mécanismes de résistance identifiés pré-existent à l'exposition à AZA/VEN.

LE PROJET

Baptisé DREAM, le projet vise à comprendre comment certaines cellules leucémiques résistent au traitement AZA/VEN en étudiant leur métabolisme et leurs mécanismes de survie. En utilisant des technologies avancées, comme le séquençage de cellules individuelles (scRNA-seq) et le suivi par barcodage génétique, les chercheurs espèrent identifier des cibles spécifiques pour prévenir la résistance au traitement, qui survient chez la majorité des patients.

PERSPECTIVES

Ce projet contribuera à valider le criblage de sensibilité aux médicaments comme un biomarqueur fonctionnel de la sensibilité au traitement de référence des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) combinant l'azacitidine et le vénétoclax (AZA/VEN), et à identifier les mécanismes intrinsèques et extrinsèques de résistance afin de proposer aux patients à très haut risque d'échec thérapeutique de s'inscrire à des essais sur des médicaments ciblant ces mécanismes de résistance.

¹ Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Leucémies aiguës myéloïdes, Santé Publique France
<https://www.santepubliquefrance.fr/docs/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-leucemies-aigues-myeloides>

² Technique puissante utilisée en biologie et en médecine