



Pr. Bouchra OUKKACHE

Hématologue clinicienne. Professeur en Hématologie Biologie.
Département de Biologie Médicale
CHU Ibn Rochd, Casablanca. Maroc

En onco-hématologie, le NGS a apporté de nouvelles solutions thérapeutiques et aussi de prise en charge. Pouvez-vous nous préciser quels sont les différents panels de gènes qui sont aujourd'hui disponibles au Maroc ?

Le séquençage de nouvelle génération (NGS) représente un véritable exploit technologique. Ses premières applications ont surtout été axées sur le séquençage du génome entier dans le but d'identifier de nouvelles mutations géniques.

Actuellement, il peut être utilisé dans diverses approches : séquençage de l'exome, du transcriptome ou RNA-seq, du méthylome et enfin le reséquençage ciblé d'un panel de gènes ou de régions spécifiques d'un panel de gènes, dont le but est de se focaliser sur des régions codantes spécifiques d'un panel de gènes d'intérêt. Ce qui contribue à diminuer les coûts et permet d'augmenter la sensibilité de détection des mutations.

En onco-hématologie, cette technique revêt un intérêt capital avec plusieurs applications à visée aussi bien diagnostique que thérapeutique : l'identification de nouvelles mutations géniques, évaluation de la maladie résiduelle, que ce soit dans les leucémies aiguës, les néoplasies myéloïdes chroniques, les leucémies lymphoïdes chroniques ou les lymphomes. Dans notre contexte, sa réalisation est rarement disponible. En attendant sa généralisation, les différentes demandes concernant nos patients sont sous-traitées à l'étranger.

Dans les leucémies lymphoïdes chroniques, comment à votre avis est posé le diagnostic des formes graves et quelles sont les options thérapeutiques dans les formes évolutives ?

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une maladie très dépendante de la stimulation du récepteur B à l'antigène et de son micro-environnement, qui joue un rôle important dans la progression de la maladie. Elle regroupe

deux entités distinctes en termes de physiopathologie mais aussi de modalités évolutives selon le statut mutationnel *IGHV*, le pronostic est influencé par d'autres paramètres notamment des délétions du bras court du chromosome 17 (del [17p]) et/ou des mutations du gène TP53, qui guident l'attitude thérapeutique.

La meilleure compréhension de la biologie de la LLC acquise au cours de la dernière décennie, a conduit au développement et à l'introduction de plusieurs médicaments ciblés, avec une amélioration démontrable du pronostic de cette maladie actuellement incurable.

Actuellement, les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), les inhibiteurs de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K), le vénétoclax et les anticorps monoclonaux CD20 sont les éléments clés du traitement des patients atteints de LLC dans sa forme évolutive. L'ibrutinib a été le premier inhibiteur de BTK approuvé pour une utilisation clinique et a montré une excellente efficacité avec un profil de sécurité acceptable. Après sont apparus, les inhibiteurs irréversibles de BTK de deuxième génération qui sont mieux tolérés, l'acalabrutinib et le zanubrutinib, pour le traitement des tumeurs malignes lymphoïdes, et l'acalabrutinib a été approuvé pour la LLC. Lorsqu'ils sont utilisés en tant que médicaments uniques, les inhibiteurs de BTK sont administrés en continu jusqu'à une toxicité inacceptable ou une progression de la maladie. Cependant, lorsqu'ils sont associés au vénétoclax et/ou aux anticorps anti-CD20, ils induisent une réponse plus profonde et peuvent être administrés pendant une durée limitée. Récemment, de nouveaux inhibiteurs réversibles prometteurs de la BTK, le pirtobrutinib et le nemtabrutinib, ont été découverts. Ceux-ci semblent être plus actifs et mieux tolérés que leurs prédécesseurs irréversibles. Cependant, ils sont à un stade précoce de développement et ne sont pas actuellement approuvés pour la LLC.

Les PI3K idélalisib et duvelisib, sont très efficaces chez les patients atteints de LLC en rechute, y compris les maladies à haut risque. Les principales limites à leur utilisation sont les événements indésirables, principalement d'origine auto-immune (hépatite, entérite/colite et pneumonie). Sinon, les thérapies cellulaires, comme la

greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques et les lymphocytes T chimériques récepteurs d'antigène (CAR T) et les anticorps monoclonaux bispécifiques, sont prometteurs pour les patients qui ont échoué aux inhibiteurs de la BTK et au traitement par le vénétoclax. Dans les années à venir, il est probable que de nouvelles thérapies ciblées remplaceront les schémas thérapeutiques d'immuno-chimiothérapie chez la plupart des patients.

Le traitement des leucémies aiguës a beaucoup avancé en terme de prise en charge des patients. Selon vous, quelle place prend l'immunothérapie dans l'arsenal thérapeutique disponible ?

Les leucémies aiguës constituent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes graves, dont l'émergence du concept d'immunothérapie comme arme thérapeutique permet d'obtenir des résultats remarquables. L'effet du greffon contre la leucémie (effet GVL) est l'un des premiers exemples d'immunothérapie. Les avancées mécanistiques sur le plan de l'immuno-régulation jointes à l'apparition de nouvelles technologies, ont participé au développement, de nouvelles immunothérapies comme les anticorps bispécifiques, les lymphocytes à récepteur antigénique chimérique (CAR T-cells) et les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire. Ces approches innovantes vont peu à peu redéfinir la place de la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, technique offrant une efficacité antitumorale satisfaisante par la réaction du greffon contre la leucémie, mais au prix d'une morbidité toujours importante. Devant cette évolution rapide des nouvelles stratégies thérapeutiques, la prise en charge des patients en centre spécialisé et leur inclusion dans les essais thérapeutiques constituent, à ce jour, la base de la prise charge des leucémies aiguës.

Avec la percée des innovations technologiques en terme de molécules thérapeutiques, qu'en est-il des nouveaux traitements des leucémies myéloïdes chroniques ainsi que du suivi des patients ?

L'arsenal thérapeutique de la LMC a profondément changé au cours des sept dernières années. La plupart des patients en phase chronique ont désormais une espérance de vie normale, très proche de celle des individus appariés selon l'âge dans la population générale, du moins dans les pays occidentaux. Cette réussite remarquable reflète le succès thérapeutique. En effet, plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) sont

approuvés pour le traitement de la LMC et le choix des thérapies pour chaque patient est déterminé par des considérations d'efficacité, de tolérabilité, de toxicité précoce et tardive et du coût des médicaments.

Le traitement de première intention est un ITK, l'imatinib de marque ou générique, le dasatinib, le nilotinib et le bosutinib, disponibles en première intention. L'imatinib générique est le traitement initial rentable de la phase chronique de la maladie. Diverses contre-indications et effets secondaires de tous les ITK doivent être pris en compte. Le statut de risque du patient au moment du diagnostic doit être évalué avec le nouveau score EUTOS de survie à long terme (ELTS). La surveillance de la réponse doit être effectuée par la PCR quantitative dans la mesure du possible. Un changement de traitement est recommandé lorsque l'intolérance ne peut être améliorée, ou lorsque les réponses moléculaires ne sont pas atteints. Un BCR-ABL1 supérieur à 10 % à 3 mois indique un échec du traitement lorsqu'il est confirmé.

La greffe allogénique continue d'être une option thérapeutique, en particulier pour la LMC en phase avancée.

Plus récemment, l'accent a été mis de plus en plus sur la qualité de vie et la prévention des toxicités organiques à long terme et, en particulier, sur l'identification de stratégies pour maximiser la possibilité d'arrêter le traitement par ITK entraînant ce que l'on appelle la "rémission sans traitement" (TFR). Cependant, dans les pays pauvres en ressources, la disponibilité de médicaments efficaces et la surveillance essentielle peuvent être limitées, et l'objectif du traitement reste la survie.

Quel est le niveau de collaboration clinico-biologique pour une optimisation de la prise en charge des pathologies onco-hématologiques au Maroc ?

La rapidité et la précocité du diagnostic en onco-hématologie sont déterminantes pour une prise en charge optimale des patients et la définition des stratégies thérapeutiques adaptées. Ceci est lié au niveau de collaboration clinico-biologique, qui permet à chaque malade atteint d'une hémopathie maligne le même accès à un diagnostic précis. Certes, les deux spécialités ont chacune un "cœur de métier" spécifique qui résulte des parcours de formation et des qualifications qui en découlent, mais elles sont complémentaires dans l'établissement du diagnostic et du suivi thérapeutique, pour un objectif commun qui est la prise en charge adéquate et globale du malade. L'affirmation de cette complémentarité a donné lieu à des coopérations renforcées et impliquées entre les cliniciens et les biologistes marocains.