



Pr Mohamed-Amine
Bekadja *

L'IBRUTINIB et le VENETOCLAX sont indiqués, dans les formes réfractaires de leucémie lymphoïde chronique (LLC)

... Propos recueillis par Tanina Ait

Santé Mag : comment définit-on la leucémie lymphoïde chronique (LLC) ?

Pr Mohamed-Amine Bekadja : La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne, maladie qui atteint le sujet à un âge relativement avancé; c'est-à-dire, à partir de 60 ans. Si cette pathologie paraît bénigne à ses débuts, car elle peut ne pas être traitée, certaines de ses formes ne sont pas diagnostiquées précocement et lorsqu'elles le sont, c'est, souvent, à un stade avancé.

Toujours est-il qu'une enquête épidémiologique nationale, coordonnée par le Pr Ait Ali, du service d'hématologie du CHU de Tizi-Ouzou, a été menée sur quelques 1.200 patients, répartis à travers les 17 services d'hématologie que compte le pays. Les résultats de cette étude ont été présentés, lors du Congrès américain d'hématologie (ASH), en 2015.

A quel moment le patient a-t-il à tendance à consulter ?

Généralement, le patient consulte quand les signes apparaissent, tels que des ganglions, une hypertrophie de la rate, appelée splénomégalie, de la fatigue, une anémie... ou, quand la situation du patient exige une formule, lors d'un syndrome grippal, ou lors d'une extraction dentaire difficile, ou bien, lors d'un bilan demandé par la médecine du travail, par exemple. Les résultats de ces examens biologiques peuvent montrer que le taux de lymphocytes est supérieur à 5.000 ; ce qui va justifier une cytométrie en

flux (CFU), qui, elle seule, permet d'établir le diagnostic. À partir de cet examen, le diagnostic de la LLC sera posé.

Quel est le traitement, pour ces formes avancées ?

On ne traite pas les formes diagnostiquées à un stade précoce, car leur évolution est indolente et chronique, pouvant durer plusieurs années. Le patient ne se sentant pas malade, le pourcentage de ces formes précoces est faible ; aussi, pour palier à cette difficulté de diagnostic précoce, nous avons pensé, au niveau de notre groupe national de travail, à saisir l'opportunité de la Omra ou du Hadj, pour demander d'ajouter une FNS, ou formule sanguine, aux examens déjà exigés aux personnes effectuant ces pèlerinages. Cette opportunité d'enquête épidémiologique est d'autant plus intéressante que les futurs hadjis sont, en général, d'un âge avancé et comme je vous le disais, la LLC atteint des individus de 60 ans et plus. Ainsi et une fois la maladie dépistée, on peut suivre, aisément, le patient. Celui-ci sera vu régulièrement en consultation, tous les 3 mois, par exemple et au moindre signe de progression de la maladie, le patient sera traité précocement ; d'où, un bon pronostic, par rapport à un sujet diagnostiqué tardivement.

Quelle est l'étiologie de la LLC ?

L'étiologie exacte de la LLC n'est pas assez connue, ce qui pose problème, comme pour, pratiquement, toutes les hémopathies malignes en hématologie. Cependant,

comme la LLC atteint le sujet âgé, on peut, alors, penser que cette pathologie est liée à une détérioration du système immunitaire ; c'est-à-dire, la fonction qui contrôle la prolifération des cellules lymphoïdes, de façon globale. Aussi et sans entrer dans les détails, il faut savoir, néanmoins, que les cellules lymphoïdes ont une certaine durée de vie, comme toutes cellules de l'organisme ; autrement dit, qu'elles sont programmées pour mourir ; c'est ce qu'on appelle l'apoptose. Or, dans le cadre de la LLC, les cellules vivent plus longtemps ; d'où, une accumulation de celles-ci dans le sang, mais d'autres mécanismes physiopathologiques plus complexes interviennent, également.

Qu'appelle-t-on les formes réfractaires de la LLC et quelle est leur prise en charge ?

Là aussi, vous touchez à un grand problème. À cet effet, on dira qu'il y a des formes réfractaires primaires, qui sont celles qui ne répondent pas, d'emblée, aux traitements de première intention et les formes réfractaires secondaires, lesquelles ont répondu aux traitements, mais, qui ont rechuté précocement, deux ans à trois ans plus tard, par exemple. Dans ce cas, le pronostic est mauvais, si nous ne disposons pas des nouvelles molécules, pour le traitement de rattrapage.

Quelle est l'espérance de vie, aux différents stades de la LLC ?

Lorsque la maladie est diagnostiquée précocement, c'est à dire au stade A, il n'y apparaît pas de signes cliniques et nous constatons, uniquement, la présence

de lymphocytes en quantité supérieure à la normale. À ce stade, le patient est, seulement, sous surveillance et sans aucun traitement. Son espérance de vie peut-être de plus de 10 ans. Au stade B, l'espérance de vie est plus courte ; on parle, alors, de 5 ans. Enfin, le stade C correspond à la forme la plus grave, puisque nous voyons des masses tumorales importantes, associées à de l'anémie et de la thrombopénie ; aussi, l'espérance de vie ne dépasse pas 2 ans à 3 ans.

Y a-t-il des progrès, dans le traitement des LLC ?

Oui, effectivement, nous enregistrons beaucoup de progrès, dans le traitement et c'est une véritable révolution, dans la prise en charge de cette pathologie. Dans ce cadre, est apparue, d'abord, l'immunothérapie avec le RITUXIMAB appelé, également, anti-CD20, du fait que les cellules malades renferment, au niveau de leur membrane, une protéine, qui est le CD20. Or, ce médicament va bloquer cette protéine, perturber la signalisation et entraîner sa destruction. Ceci est, bien entendu, une explication générale et simple qui, encore une fois, ne présente pas tous les détails de la question posée. Au demeurant, à ce traitement immunologique, une chimiothérapie peut y être associée, à l'aide du fludarabine, ou du cyclophosphamide, lesquels sont deux molécules qui interviendront au niveau du noyau de la cellule et agiront, à l'instar des antibiotiques, contre les bactéries ; sauf que ce sont des antimétabolites, qui bloquent la division cellulaire et ce, parallèlement à l'effet conjugué du RITUXIMAB ; donc, il y a conjugaison de deux actions, sur la cellule tumorale.

En plus de ces traitements et très récemment, l'industrie pharmaceutique vient de mettre au point deux molécules, qui sont, pour la première, l'IBRUTINIB et pour la deuxième, le VENETOCLAX, qui sont indiquées dans les formes réfractaires des LLC ; à savoir, les formes avec délétion 17P et les formes avec une mutation du gène P53. Ces deux molécules ont une action différente de la chimiothérapie. Ce sont des immunomodulateurs, ou modificateurs des réponses biologiques, qui interviennent sur les voies de signalisation de la cellule, à partir du moment où l'on sait que chaque cellule a un langage avec son milieu extérieur, pour qu'elle puisse proliférer, se différencier, mûrir et ensuite, mourir.

D'une façon générale, ce sont des traitements dits ciblés, car ils ciblent et perturbent les

voies de signalisation, responsables de la prolifération et de l'apoptose cellulaire.

L'IBRUTINAB et le VENETOCLAX ont un impact très important sur les formes réfractaires de la LLC. C'est pourquoi, la Fédération américaine du médicament (FDA) a donné l'agrément à ces médicaments, pour le traitement de la LLC réfractaire.

Toujours est-il qu'aujourd'hui, on peut prévoir les formes réfractaires de la LLC, à travers des examens de cytogénétique, à la recherche de la délétion 17, ou la mutation de p53, ou bien le statut non muté de l'IgHV, ou bien les rechutes précoces, moins de 3 ans après un traitement bien conduit. Ainsi, il n'y a pas lieu de faire une chimiothérapie avec du FCR, par exemple et prescrire, en première intention, l'Ibrutinib. En cas de rechute avec l'Ibrutinib, on peut utiliser le deuxième produit, qui agit, de façon différente, sur une autre voie de signalisation (anti-BCL2), c'est le Venetoclax. Aujourd'hui, de nombreux centres européens et aux USA, utilisent l'association de ces deux produits, protocole appelé « chemofree », car le traitement ne repose plus sur la chimiothérapie, mais sur des médicaments à action immunologique, pris sous forme orale.

En Algérie, dispose-t-on des moyens de diagnostic de la LLC réfractaire ?

Pour ce faire, les moyens existent au niveau du CAC de Blida et de l'EHU d'Oran, où l'on procède à la recherche de la délétion 17 P et de la mutation du gène P53. En outre, à Blida, a été organisé, grâce aux efforts des Laboratoires JANSSEN et à l'équipe des hématologistes du CAC de Blida, un séminaire national consacré à la cytogénétique et à la technique de la FISH et en particulier, à la recherche des délétions, à l'intention des hématologistes-biologistes.

Est-ce que les nouveaux traitements sont disponibles, dans notre pays ?

Malheureusement, ces deux derniers traitements ne sont pas encore disponibles et nous sommes, donc, en attente de leur enregistrement. Il est clair que ces deux molécules seront d'un grand bénéfice, pour les patients réfractaires ; d'autant qu'en Algérie, nos patients sont relativement plus jeunes qu'en Europe. Aussi, il importe d'agir vite, afin d'empêcher toute résistance aux nouveaux traitements et des rechutes.

Quelle est l'incidence de la LLC ?

L'incidence de cette pathologie est de 0,66 pour 100.000 habitants, avec près de 250 nouveaux cas par année. Si la LLC n'est pas fréquente, néanmoins, elle se classe au 5^{ème} rang des grandes maladies hématologiques.

Est-ce que la LLC atteint plus la femme que l'homme ?

Là, aussi, vous posez une bonne question et je vous répondrai en disant que cette pathologie touche plus l'homme que la femme, mais, on ne connaît pas d'explications à cela, à moins de penser que l'homme vieillit plus vite que la femme.

Comment se fait la prise en charge des patients ?

Pour l'heure, nous pouvons dire que la prise en charge est bien codifiée et ce, à l'échelle nationale; ce qui attribue une équité dans la dispense des soins, à travers tout le territoire, grâce à la Société algérienne d'hématologie et de transfusion sanguine. En effet, la SAHTS a mis sur pied un groupe de travail où participent des spécialistes de tout le pays, sous la coordination du Pr Ait Ali, du CHU de Tizi-Ouzou. A cet effet, nous nous réunissons une fois par an, pour évaluer nos activités, tant sur le plan du diagnostic que celui du traitement.

Quelles sont les perspectives, au niveau de la recherche ?

Dans le groupe de travail mis en place par la SAHTS, nous discutons l'introduction des nouvelles molécules, sur le plan des indications, par la mise en place de recommandations spécifiques, vu que ces molécules coûtent très cher, d'autant que l'IBRUTINIB est administré à vie.

S'agissant du VENETOCLAX, ce dernier est utilisé également dans les formes de mauvaise cytogénétique, mais, dès qu'il y a une négativité de la maladie résiduelle, on arrête ce traitement. En conséquence, la perspective est, donc, d'introduire, dans le cadre de la prise en charge la LLC, la maladie résiduelle, dans l'évaluation des traitements et plus la maladie résiduelle est profonde, plus la rémission est longue et l'espoir de guérison plus grand ■

*** Pr Mohamed-Amine Bekadja**
chef de service d'hématologie et de thérapie cellulaire, EHU d'Oran.
Président du Comité pédagogique régional-Ouest de spécialité en hématologie.