



## Pr Régis Peffault de La Tour (AP-HP) : « Les traitements de l'aplasie peuvent diminuer drastiquement la transformation leucémique »



Les syndromes pré-leucémiques regroupent un ensemble hétérogène de troubles hématologiques. Le Pr Régis Peffault de La Tour, chef du service d'hématologie-greffe à l'hôpital Saint-Louis (AP-HP) et directeur du centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles, mène des recherches dans ce domaine à l'Institut de la leucémie, qui a été créé en 2023.

**LE QUOTIDIEN :** Quels sont les syndromes pré-leucémiques que vous étudiez ?

**Pr RÉGIS PEFFAULT DE LA TOUR :** Je m'intéresse aux aplasies médullaires et à l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). Les aplasies médullaires sont à 20 % génétiques, observées chez les sujets jeunes, et à 80 % immunologiques ou acquises, touchant des sujets plus âgés (un pic aux alentours de 15-20 ans et un autre vers 50-60 ans). Ces entités peuvent se compliquer dix à vingt ans plus tard en cancer : des myélodysplasies et des leucémies, souvent myéloïdes. En réalité, pour les formes acquises, il y a également des gènes qui peuvent entraîner la maladie, par exemple en étant impliqués dans l'hématopoïèse et sa régulation ou dans la réparation de l'ADN. Toutefois, nous ne savons pas encore pourquoi, à un moment donné, les patients développent ce type d'aplasie. Il pourrait y avoir des présentations possiblement constitutionnelles qui favoriseraient leur développement. Par exemple, il existe chez les personnes d'origine asiatique des HLA associés aux aplasies médullaires. Les traitements – allogreffe dans les aplasies génétiques et immunsuppression dans les formes acquises – diminuent drastiquement la transformation leucémique lorsque la réponse est optimale.

L'HPN, elle, est une maladie génétique des cellules souches hématopoïétiques de nature acquise due à la mutation du gène PIG-A. Elle se caractérise par la production de globules rouges anormaux qui ont perdu leur protection face au système du complément, ce qui entraîne une hémolyse. Le



traitement permet de rétablir un taux d'hémoglobine quasi normal et de limiter la transformation en cancer, bien que cela ne soit pas aussi net que la réponse à l'immunosuppression dans les aplasies immunologiques.

Quelles sont les grandes avancées dans ce domaine ? Et quelles sont les pistes prometteuses ?

Ces dernières années, la communauté scientifique a avancé sur tous les plans en ce qui concerne les aplasies et en particulier sur la distinction entre les formes acquises et génétiques, avec de plus en plus de gènes découverts. Dans les aplasies acquises, grâce à une étude européenne que la France a coordonnée, nous sommes passés d'un taux de réponse de 40-50 % à 70-80 % grâce à l'ajout d'une molécule au traitement immunsupresseur standard (ciclosporine et sérum antilymphocytaire) : l'agoniste du récepteur de la thrombopoïétine, l'eltrombopag.

Dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, nous avons développé des molécules qui inhibent le complément pour éviter l'hémolyse

Il y a désormais deux enjeux de recherche. Le premier est de comprendre ce qu'il se passe lors de la transformation et pourquoi cela arrive chez certains patients, afin de pouvoir développer des traitements ciblés. Un travail considérable est fait à l'Institut de la leucémie par le Pr Jean Soulier dans l'anémie de Fanconi, une maladie génétique, qui a rendu possible l'identification temporelle et quantitative des patients qu'il faudra greffer. Le Pr David Michonneau essaie de faire la même chose pour les aplasies acquises. Le deuxième enjeu est d'améliorer les traitements et d'abaisser leur toxicité.

Dans l'HPN, nous sommes très avancés. Nous avons développé des molécules qui inhibent le complément pour éviter l'hémolyse. Il y a eu l'éculizumab, tourné vers la phase terminale d'activation du complément (le C5), qui a permis d'améliorer significativement la survie des patients en contrôlant l'hémolyse intravasculaire. Puis l'HPN a bénéficié d'autres traitements qui inhibent l'activation initiale du complément et limitent ainsi l'hémolyse intravasculaire et les manifestations extravasculaires : le pegcetacoplan, l'iptacoplan et le danicoplan. Avec ces traitements, nous sommes passés en vingt-cinq ans d'une maladie qui entraînait des thromboses et tuait un malade sur deux à une maladie dont les symptômes sont contenus par la prise quotidienne de ces traitements suspensifs avec une meilleure qualité de vie à la clé. Dans cette pathologie, un traitement curateur comme la greffe de moelle est évidemment une solution, mais elle ne peut être proposée à tous les patients.

Les options de traitements sont-elles accessibles ?

L'accès aux médicaments dans ces pathologies en France est assuré dans son ensemble. Cela est particulièrement vrai dans l'HPN. Pour ce qui est des aplasies acquises, le brevet de l'eltrombopag est désormais tombé dans le domaine public, ce qui devrait en faciliter la disponibilité. De plus, nos réseaux maladies rares sont très bien structurés, et par l'intermédiaire de la filière maladie rare immuno-hématologique, que je coordonne, nous pouvons monter des dossiers CPC (cadre de prescription compassionnelle).

Propos recueillis par Juliette Dunglas