

Highlight: Hématologie

Développements récents en hématologie, Partie 1

L'hématologie est une spécialité en plein développement, tant du côté du laboratoire que dans la prise en charge clinique des patientes et patients. Cet article, en deux parties¹, rassemble une série de résumés focalisés sur les développements récents de la spécialité.

Prof. Dr méd. Michel André Duchosal^a; Prof. Dr méd. Lorenzo Alberio^a; Prof. Dr méd. Anne Angelillo-Scherrer^b; Prof. Dr méd. Caroline Arber^{c,d}; Prof. Dr méd. Stefan Balabanov^e, PhD; PD Dr méd. Sabine Blum^f; Prof. Dr méd. Steffen Böttcher^e; Prof. Dr méd. Andreas Buser^g; Dr méd. Anne Cairoli^f; Prof. Dr méd. Yves Chalandon^h; Prof. Dr méd. Christoph Driessenⁱ; PD Dr méd. Stefano Fontana^j; Dr méd. Francesco Grandoni^k; Dr méd. Michael Gregor^k; PD Dr méd. Laura Infanti^g; Dr méd. Jean-François Lambert^l; Prof. Dr méd. Sara Christina Meyer^b, PhD; Prof. Dr méd. Jakob Passweg^m, MS; Dr sc. nat. Naomi Azur Porret^b; Prof. Dr méd. Davide Rossiⁿ, PhD; Prof. Dr Jacqueline Schoumans^o, PhD, ErCLG; Dr méd. Rahel Schwotzer^e; PD Dr méd. Jan-Dirk Studt^e; Prof. Dr méd. Georg Stüssi^p; PD Dr méd. Alexandre Theocharides^q; Prof. Dr méd. André Tichelli^m; Dr méd. Corinne Widmer^q; Prof. Dr méd. Thorsten Zenz^q

^a Service et Laboratoire central d'hématologie, Départements d'oncologie et de médecine de laboratoire et pathologie, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne;

^b Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern; ^c Services d'hématologie et immuno-oncologie, Département d'oncologie, CHUV, Lausanne; ^d Ludwig Institute for Cancer Research, Lausanne; ^e Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, Universitätsspital Zürich, Zürich; ^f Service d'hématologie, Département d'oncologie, CHUV, Lausanne; ^g Blutspendezentrum SRK beider Basel, Basel; ^h Service d'hématologie, Département d'oncologie, Hôpitaux universitaires Genève (HUG), Genève; ⁱ Klinik für Onkologie und Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen; ^j Interregionale Blutspende SKR, Bern; ^k Hématologie, Luzerner Kantonsspital, Luzern; ^l Oncologie et hématologie, Hôpital de Nyon, Groupement Hospitalier de l'Ouest Lémanique S.A. (GHOL), Nyon; ^m Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Basel, Basel; ⁿ Hematologia, Istituto oncologico di ricerca, Università della Svizzera Italiana, Bellinzona; ^o Laboratoire d'oncogénomique, Laboratoire central d'hématologie, Département de médecine de laboratoire et pathologie, CHUV, Lausanne; ^p Clinica di ematologia, Istituto oncologico della Svizzera Italiana (IOSI), e Laboratorio di ematologia, EOLAB, Istituto oncologico della Svizzera Italiana, Ente Ospedaliero Cantonale (EOC), Bellinzona; ^q Labormedizin, Universitätsspital Basel, Basel

¹ La Partie 2 de ce highlight paraîtra dans le prochain numéro du Forum Médical Suisse.

Ce highlight en hématologie a été rédigé par des hématologues provenant de la Suisse entière, et se veut refléter un travail commun de la Société Suisse d'Hématologie. Les chapitres se déclinent sur les activités et maladies principales prises en charge par les intervenantes et intervenants de la spécialité.

Intelligence artificielle en hématologie diagnostique

Le thème de l'intelligence artificielle (IA) s'impose de plus en plus dans notre société et reflète la tentative de reproduire l'action et la perception humaines par des machines. L'IA est également utilisée de manière croissante en hématologie diagnostique. Certains grands laboratoires uti-

lisent déjà l'IA pour classer les cellules, les compter et identifier les cellules anormales, ce qui peut s'avérer très utile pour l'évaluation des hémogrammes et la surveillance des maladies (fig. 1). Cependant, une correction visuelle de la

base de données d'images par le personnel de laboratoire reste encore nécessaire avant de pouvoir valider le résultat.

Des algorithmes d'IA déjà développés ont montré qu'ils étaient capables d'identifier les

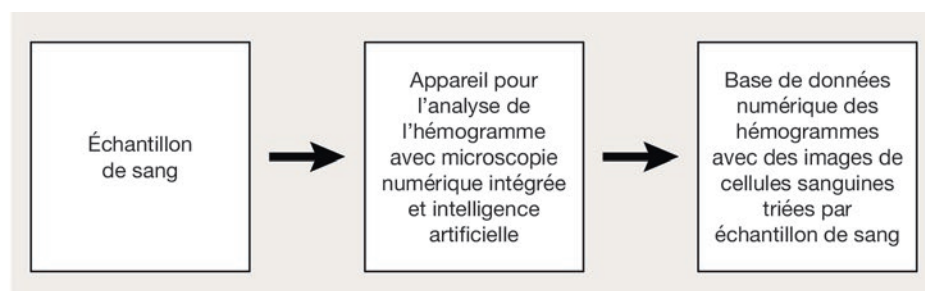


Figure 1: Représentation schématique de la classification intelligente des images de cellules sanguines.

formes les plus fréquentes de cancer du sang à partir d'images de cellules sanguines, permettant d'alerter précocement le personnel de laboratoire [1]. Pour le traitement de grandes quantités de données, comme celles que nous recevons de plus en plus ces dernières années dans le cadre des séquençages génétiques pour les maladies hémato-oncologiques, il y a également un grand intérêt à utiliser l'IA pour l'interprétation des données, afin de pouvoir émettre des recommandations basées sur les données en matière de diagnostic et de pronostic. La capacité de l'IA à combiner des structures de données multimodales, comme l'exige les processus diagnostiques hématologiques complexes, par l'intégration des hémogrammes en combinaison avec la cytométrie en flux, les analyses moléculaires, la cytogénomique ou d'autres facteurs cliniques, a le potentiel d'améliorer la précision, la rapidité et la rentabilité des processus diagnostiques hématologiques.

Toutefois, l'IA dans le domaine de la santé comporte également le risque de distorsions et d'inégalités, car l'IA n'apprend qu'à partir des données sur lesquelles elle est entraînée et en reprend également les distorsions si certaines

informations sont sous-représentées dans les ensembles de données d'entraînement. L'IA représente un défi majeur pour la recherche et la pratique clinique quotidienne. Pour une utilisation sûre et efficace en hématologie, les modèles d'IA doivent être élaborés de manière transparente en collaboration avec des expertes et experts, et leurs risques et problèmes doivent être étudiés de manière plus approfondie.

Meilleure stratification du risque dans les néoplasies myélodysplasiques

Dans le cadre de la nouvelle édition de la classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) 2023 des néoplasmes hématologiques, Khoury et al. [2] mettent en évidence, grâce à l'augmentation du nombre d'anomalies génétiques récurrentes mises en évidence dans les néoplasies myéloïdes, l'amélioration de la classification des maladies, notamment une meilleure distinction entre une leucémie myéloïde aiguë (LMA) et un syndrome myélodysplasique (SMD). Dans un modèle pronostique plus personnalisé récemment proposé par l'«Inter-

national Working Group for Prognosis in Myelodysplastic Syndromes» (IWG-PM), les anomalies génétiques moléculaires sont incluses dans la stratification du risque pour les SMD. Le «Molecular International Prognostic Scoring System» (IPSS-M) propose un calculateur convivial en ligne pour la stratification du risque (<https://mds-risk-model.com>) qui combine les caractéristiques cliniques et génétiques pertinentes [3].

En conséquence, les stratégies d'analyses oncogénomiques vont nécessiter une adaptation pour permettre de détecter toutes les anomalies pertinentes, surtout celles à pronostic défavorable. Dans ce but, les analyses moléculaires ciblées et le caryotype conventionnel devront être remplacées par des méthodes globales de haute précision [4]. Leur implémentation dans le diagnostic aura en plus l'avantage de diminuer le coût des analyses ainsi que le délai permettant d'obtenir un profil génomique complet. Les directives cliniques devront cependant adopter des normes indépendantes de la technologie utilisée tant qu'une validation approfondie de la technologie sera garantie et que le laboratoire concerné sera accrédité.

Tableau 1: Thérapies par cellules CAR-T autorisées en Suisse (tableau préparé le 15.2.2023)

Produit	Antigène cible	Indication	Ligne	Étude/ autorisation Swissmedic	Référence
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	CD19	LLA-B, enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans	3 ^e ligne	ELIANA 18.10.2018	[8]
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	CD19	LDGCB, adultes	3 ^e ligne	JULIET 18.10.2018	[10]
Axicabtagène ciloleucel (Yescarta®)	CD19	LDGCB, LMPGB, adultes	3 ^e ligne	ZUMA-1 17.04.2019	[9]
Axicabtagène ciloleucel (Yescarta®)	CD19	LDGCB, LHGCB, réfractaire au traitement de première ligne ou récidivant dans les 12 mois suivant le traitement de première ligne	2 ^e ligne	ZUMA-7 22.12.2022	[15]
Axicabtagène ciloleucel (Yescarta®)	CD19	LF, adultes	4 ^e ligne	ZUMA-5 22.12.2022	[19]
Brexucabtagène autoleucel (Tecartus®)	CD19	LCM, adultes, réfractaire ou récidivant, y compris traitement iBTK	3 ^e ligne	ZUMA-2 25.08.2021	[12]
Brexucabtagène autoleucel (Tecartus®)	CD19	LLA-B, adultes	3 ^e ligne	ZUMA-3 12.01.2023	[20]
Lisocabtagène maraleucel (Breyanzi®)	CD19	LDGCB, LMPGB	3 ^e ligne	TRANSCEND 28.03.2022	[11]
Idécabtagène vicleucel (Abecma®)	BCMA	MM, adultes, réfractaire ou récidivant après traitement par au moins un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38	4 ^e ligne	KarMMa 20.08.2021	[13]
Ciltacabtagène autoleucel (Carvykti®)	BCMA	MM, adultes, réfractaire ou récidivant après traitement par au moins un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38	4 ^e ligne	CARTITUDE-1 08.08.2022 Pas encore disponible	[14]

CAR: récepteur antigénique chimérique; CD: cluster of differentiation; BCMA: B-cell maturation antigen; LLA-B: leucémie lymphoïde aiguë à cellules B; LDGCB: lymphome diffus à grandes cellules B; LMPGB: lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B; LHGCB: lymphome de haut grade à cellules B; LF: lymphome folliculaire; LCM: lymphome à cellules du manteau; iBTK: inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton; MM: myélome multiple.

Médecine transfusionnelle: la recherche sur les donneurs et sur les produits au centre de l'attention

Les facteurs liés aux donneurs de sang, les facteurs liés aux composants sanguins et les caractéristiques des receveurs sont des prédicteurs du succès de la transfusion et sont de plus en plus au centre de la recherche en médecine transfusionnelle. Pour illustrer ce domaine de recherche de plus en plus important, une grande étude rétrospective réalisée aux États-Unis [5] a montré que le sexe du donneur et du receveur, le statut RH1 (RhD), le type de don (don de sang total ou don d'aphérèse), l'irradiation gamma et l'hémoglobine pré-transfusionnelle sont des prédicteurs significatifs du succès de la transfusion et influencent l'augmentation habituelle de l'hémoglobine après une transfusion érythrocytaire de 10 g/l. Une étude canadienne randomisée en double aveugle récemment publiée [6] a déjà montré que le sexe des donneurs n'entraînait pas de différence en termes de mortalité à long terme.

Une autre étude [7] menée en France a révélé, à l'aide de modèles murins sophistiqués et d'études de perfusion splénique ex vivo, que les micro-érythrocytes induits par le stockage sont éliminés précocement de la circulation, ce qui peut également conduire à un succès moindre de la transfusion. Il semble qu'il existe une variabilité entre les donneurs en ce qui concerne la quantité de micro-érythrocytes générés, qui est due à différentes causes telles que l'âge du donneur, l'origine ethnique, le sexe et le comportement du donneur (activité sportive, habitudes alimentaires). Les facteurs liés aux donneurs pourraient donc avoir une influence plus importante sur le résultat clinique potentiel que la durée de conservation du produit sanguin en soi.

Cependant, des études prospectives sur les facteurs biologiques et génétiques chez les don-

neuses et donneurs de sang, ainsi que sur la fabrication et la modification des produits restent nécessaires et influenceront l'hémothérapie à l'avenir. Le recrutement des donneuses et donneurs de sang pourrait cependant s'en trouver encore davantage compliqué.

Transplantation de cellules souches hématopoïétiques et thérapies cellulaires

En 2022, 438 autogreffes et 285 allogreffes de cellules souches ont été réalisées en Suisse. Par ailleurs, 141 patientes et patients ont reçu des thérapies cellulaires, parmi lesquels 128 personnes ont reçu des thérapies commerciales par lymphocytes T porteurs de récepteurs antigéniques chimériques (cellules CAR-T) (tab. 1) pour des néoplasies hématologiques.

Le développement et la commercialisation des thérapies cellulaires dans le domaine des néoplasies lymphoïdes sont fulgurants et ont permis d'élargir considérablement les options thérapeutiques pour les patientes et patients atteints de maladies réfractaires ou récidivantes et d'améliorer leur survie [8-14]. La thérapie par cellules CAR-T influence également les indications de la transplantation de cellules souches. L'étude ZUMA-7, par exemple, a montré que le traitement de deuxième ligne par cellules CAR-T au moyen de l'axicabtagène ciloleucel est supérieur au traitement standard (chimio-immunothérapie suivie d'une chimiothérapie à haute dose et d'une autogreffe de cellules souches) chez les patientes et patients qui récidivent dans les douze mois suivant le traitement de première ligne ou qui ne répondent pas au traitement de première ligne [15]. Une étude similaire avec le lisocabtagène maraleucel a également montré un avantage pour le traitement par cellules CAR-T [16]. Toutefois, la situation

est moins claire pour les récurrences survenant plus de douze mois après le traitement de première ligne et nécessite des études complémentaires [17]. Dans le traitement de la leucémie lymphoïde aiguë à cellules B (LLA-B), qui peut être mise en rémission avec la thérapie par cellules CAR-T, la question de savoir si une allogreffe de cellules souches est envisageable pour la consolidation doit être discutée [18]. Dans le cas du myélome multiple (MM), le traitement par cellules CAR-T avec l'idécabtagène vicleucel a également été introduit l'année dernière et élargit la palette des possibilités thérapeutiques à partir de la quatrième ligne [13].

Le domaine de la transplantation de cellules souches et des thérapies cellulaires est très actif, les indications sont constamment élargies et de nouvelles options thérapeutiques très intéressantes émergent en permanence. Les thérapies par cellules CAR-T sont proposées dans les centres de transplantation de cellules souches/thérapie cellulaire.

Inhibiteurs du FXIa: une nouvelle classe d'anticoagulants aux portes de la clinique

Pourquoi le facteur XI est-il une cible intéressante pour les anticoagulants?

Le facteur XI (FXI) se trouve au début de la voie de coagulation intrinsèque («amplification/propagation»), qui est responsable de >95% de la génération de thrombine in vivo. Le risque d'occlusion vasculaire est augmenté en cas d'activité accrue du FXI et diminué en cas de déficit en FXI. Un tel déficit ne s'accompagne souvent que d'une légère tendance hémorragique. Sur la base de ces observations, l'inhibition du FXI semble permettre une anticoagulation efficace avec un faible risque hémorragique.

Tableau 2: Caractéristiques des molécules inhibitrices du FXI/FXIa

	OAS	Aptamère	ACM	Inhibiteur peptidique	Molécules peptidomimétiques
Cible	ARNm du FXI	FXIa	FXI et synthèse du FXI	FXIa	FXI ou FXIa
Mécanisme d'action	Synthèse réduite	Liaison protéique	Liaison protéique et concentration réduite	Liaison protéique	Liaison protéique
Administration	SC	IV, SC	IV, SC	IV	IV, orale
Début d'action	Lent	Rapide	Rapide	Rapide	Rapide
Demi-vie	Longue	Courte	Longue	Courte	Courte
Intervalle d'administration	Hebdomadaire	Quotidien	Mensuel	Quotidien	Quotidien

FXI: facteur XI; FXIa: facteur XI activé; OAS: oligonucléotide antisens; ACM: anticorps monoclonal; ARNm: acide ribonucléique messenger; SC: sous-cutanée; IV: intraveineuse.

Quelles molécules peuvent inhiber le FXI/FXIa?

Les médicaments expérimentaux qui inhibent le FXI et/ou le FXI activé (FXIa) comprennent des substances très diverses telles que des anticorps monoclonaux, des oligonucléotides antisens, des aptamères et des petites molécules aux propriétés très variées (tab. 2).

Quelles études cliniques ont été publiées?

L'efficacité des nouveaux inhibiteurs du FXI/FXIa a été initialement évaluée lors d'interventions orthopédiques. L'anticorps monoclonal abélacimab (trois doses, administration intraveineuse unique) a été comparé à la prophylaxie standard par énoxaparine [21]. Les résultats montrent que la dose la plus faible d'abélacimab est non-inférieure à l'énoxaparine et que les deux autres doses sont plus efficaces que l'énoxaparine sans augmenter de manière significative la tendance hémorragique. Sept posologies différentes de milvexian, une petite molécule orale, ont également été comparées à l'énoxaparine [22]. Dans l'ensemble, le milvexian montre une meilleure efficacité, avec un taux d'hémorragie similaire. D'autres études sont en cours dans d'autres indications et nous montreront si les inhibiteurs du FXI/FXIa peuvent répondre à l'attente d'une anticoagulation efficace et sûre.

Nouvelles approches pour le traitement des anémies hémolytiques congénitales et de la TPI

En 2022, deux études intéressantes sur la thérapie génique ont été publiées pour la drépanocytose et la bêta-thalassémie [23, 24]. Dans les deux études, des cellules souches hématopoïétiques autologues génétiquement modifiées ont été retransfusées après un conditionnement myéloablatif, ce qui a permis une expression stable d'une hémoglobine A modifiée (HbAT87Q). Cela a entraîné une réduction significative de l'hémolyse dans le cas de la drépanocytose. Des crises vaso-occlusives sévères ne sont plus survenues pendant une période d'observation d'environ 38 mois après le traitement (avant le traitement, environ 3,5 crises par an). Dans le cas de la thalassémie, cette procédure a permis de se passer de transfusions chez 20 des 22 patientes et patients.

Il existe également de nouvelles options intéressantes pour les patientes et patients souffrant de thrombopénie immune (TPI) réfractaire. L'utilisation de l'inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) oral rilzabrutinib montre des résultats prometteurs [25]. Chez 40% des personnes traitées, les plaquettes ont augmenté pour atteindre $\geq 50 \times 10^9/l$. Chez 30% d'entre elles, ces valeurs ont pu être maintenues pendant une période prolongée de la phase

d'observation de 24 semaines au total (en moyenne, environ 30% des 24 semaines). L'utilisation de l'efgartigimod est également intéressante pour ce groupe de patientes et patients. Cette substance réduit la demi-vie des IgG via une inhibition du recyclage des IgG médié par le récepteur Fc. Chez environ 22% des patientes et patients atteints de TPI fortement prétraités (≥ 3 lignes), une réponse durable (plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$ au sixième mois) a été constatée sous traitement par efgartigimod. Toutes les personnes traitées ont atteint les critères d'évaluation secondaires (augmentation durable des taux de plaquettes, absence d'hémorragies significatives) [26].

Correspondance

Prof. Dr méd. Michel André Duchosal
Service d'hématologie et Laboratoire central d'hématologie
Départements d'oncologie et de médecine de laboratoire et pathologie
Centre hospitalier universitaire vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
[michel.duchosal\[at\]chuv.ch](mailto:michel.duchosal[at]chuv.ch)

Disclosure statement

MAD: Research Consortium Grant (à l'attention de l'institution) de la European Commission for Research and Innovation, subventions pour la participation à des congrès (à l'attention de l'institution) de Sanofi, AstraZeneca et Gilead. CA: Subventions de recherche (à l'attention de l'institution) de la Recherche suisse contre le cancer, du Fonds national suisse, de la Fondation ISREC, de la Fondation pour la lutte contre le cancer, de la Fondation Leenaards, de la Fondation Helmut Horten et de la Fondation Emma Muschamp; droits de licence/licences de Immmatics (à l'attention de l'ancienne institution et à titre personnel); honoraires de consultant (à l'attention de l'institution et à titre personnel) de Gilead, Janssen et BMS; honoraires de conférencier de Gilead (à l'attention de l'institution et à titre personnel); subventions pour la participation à des manifestations / frais de voyage (à l'attention de l'institution) de Gilead, Janssen et BMS; divers brevets / demandes de brevet (US Patent 20170335290A1, European Patent EP 3212774A4; US patent application, number 62/473679; US provisional patent application, number 62/659971). YC: Honoraires de conférencier (à l'attention de l'institution) de Jazz, Incyte, Pfizer; subventions pour la participation à des manifestations / frais de voyage (à l'attention de l'institution) de MSD, Roche, Gilead, Amgen, Incyte, AbbVie, Janssen, AstraZeneca, Jazz et Sanofi; subventions (à l'attention de l'institution) pour la participation à des comités de surveillance et de suivi des données ou à des comités consultatifs de MSD, Novartis, Incyte, BMS, AbbVie, Roche, Jazz, Gilead, Amgen, AstraZeneca et Servier. SF: Subventions de recherche (à l'attention de l'institution) de la Fondation humanitaire CRS. FG: Subvention (à l'attention de l'institution) pour la participation à un comité consultatif (SOBI 2022). MG: Honoraires de consultant (à l'attention de l'institution) d'AbbVie, AstraZeneca, Beigene et Janssen; honoraires de conférencier (à l'attention de l'institution) d'AstraZeneca; rémunération d'expertises (à l'attention de l'institution) d'AbbVie; subventions pour la participation à des manifestations / frais de voyage (à l'attention de l'institution) d'AbbVie, AstraZeneca, Beigene, Janssen et Roche. JFL: Subvention de recherche (à l'attention de l'institution) d'AbbVie; honoraires de consultant (à l'attention de l'institution) d'Incyte; subventions pour la participation à des manifestations / frais de voyage de Beigene et Janssen; subventions pour des prestations de consultant dans le cadre de comités de surveillance et

de suivi des données ou de comités consultatifs d'AbbVie, Sanofi et Incyte. SCM: Subventions du Fonds national suisse (PCEFP3_181357), de la Ligue contre le cancer des deux Bâle et de la Stiftung für krebskranke Kinder, Regio Basiliensis (KLbB-4784-02-2019), de la Foundation for the Fight against Cancer, ainsi que subvention de recherche d'AJAX Therapeutics; honoraires de consultant de Celgene/BMS, Novartis et GSK; honoraires de conférencier de Celgene/BMS, Novartis, GSK et AbbVie; subventions pour la participation à des manifestations / frais de déplacement d'AbbVie, OrphaSwiss GmbH, Janssen et Amgen; brevets (PAT058952-US-PSP et PAT058953-US-PSP, dépôt avec Novartis 2020); subventions pour la participation à des comités de surveillance et de suivi des données ou à des comités consultatifs de Celgene/BMS, Novartis et GSK. DR: Subventions (à l'attention de l'institution) d'AbbVie et AstraZeneca; honoraires de conférencier d'AbbVie, AstraZeneca, Beigene, BMS, Janssen, Lilly. RS: Sponsoring (à l'attention de l'institution) d'un symposium sur l'amylose de Janssen, Alnylam, AstraZeneca, Sanofi et Pfizer; subvention pour la participation au comité consultatif d'Alnylam. GS: Subvention de recherche de Novartis, honoraires de consultant de Roche et Novartis, subventions pour la participation à des manifestations / frais de voyage d'AbbVie et de Gilead. TZ: Honoraire de consultant de Abbvie, Roche, Beigene, AstraZeneca, Lilly, Janssen, Novartis, Gilead, BMS; honoraire de conférencier de Abbvie, Roche, Beigene, AstraZeneca, Janssen, Novartis, Gilead, BMS. Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.



Références

La liste complète des références est disponible en ligne sur <https://doi.org/10.4414/fms.2023.09462>.



Prof. Dr méd. Michel André Duchosal
Service d'hématologie et Laboratoire central d'hématologie, Départements d'oncologie et de médecine de laboratoire et pathologie, CHUV, Lausanne