

DOSSIER : LA FILIERE MaRIH
Coordonné par Régis PEFFAULT DE LA TOUR

Paru dans Horizons Hémato, volume 6, numéro 4
Décembre 2016



Éditorial

La maladie rare est définie par une prévalence de 1 sur 2 000. En France, ces maladies touchent plus de 3 millions de personnes avec plus de 8 000 maladies identifiées à ce jour. La France est un leader européen de par son engagement pour l'amélioration de la prise en charge de ces maladies. Sous l'impulsion du Ministère de la santé, deux plans nationaux maladies rares « PNMR » ont d'ores et déjà été mis en place :

Le PNMR 1 2005-2008 a labellisé 131 centres de référence maladies rares « CRMR » associés à 501 centres de compétences « CCMR » permettant d'assurer la prise en charge et le suivi des patients au plus proche de leur domicile, en lien avec les associations de patients. Les CRMR ont 5 missions :

- la coordination et l'animation de son réseau en organisant entre autre des journées nationales scientifiques ;
- l'expertise clinique à travers des réunions de concertation pluridisciplinaire « RCP », l'élaboration de recommandations et de protocoles nationaux de diagnostic et de soins « PNDS » et le recueil épidémiologique ;
- le recours en assurant une prise en charge pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle diagnostique, thérapeutique et de suivi ;
- la recherche translationnelle, clinique ou organisationnelle contribuant à la reconnaissance de son expertise ;
- l'enseignement et la formation des professionnels de la santé.

Le PNMR 2 2011-2014, prolongé jusqu'en 2016, a renforcé les liens entre les différents acteurs de la prise en charge en les intégrant dans un seul et même réseau, sur un champ large et cohérent de maladies rares soit proches dans leurs manifestations, leurs conséquences ou leur prise en charge, soit responsables d'une atteinte d'un même organe ou

système. Ces réseaux, appelés filières de santé maladies rares « FSMR » ont pour missions d'animer et de coordonner les actions entre CRMR, CCMR, laboratoires de recherche et/ou diagnostic et associations de patients en partenariat avec les sociétés savantes afin d'instaurer des synergies sur des problématiques transversales (amélioration du soin, développement de la recherche, la communication et la formation). En 2014, 23 FSMR ont été labellisées par le Ministère de la santé, dont MaRIH pour les maladies rares immuno-hématologiques.

Un troisième plan est actuellement en cours d'élaboration afin de consolider les efforts entrepris par ces deux premiers et un nouvel appel à projets visant la relabellisation ou la création de nouveaux CRMR est ouverte aux candidatures jusqu'au 26 janvier 2017.

Au travers de ces différents plans, la France reste un leader européen de la prise en charge des maladies rares. Récemment, les réseaux européens maladies rares créés l'ont été sur le modèle des filières de santé illustrant une nouvelle fois le rôle innovant de notre pays dans ce domaine. La filière de santé maladie rare MaRIH regroupe 12 centres de références qui postulent tous à leur relabellisation et appartient au réseau EuroBloodNet récemment créé, l'ensemble permettant d'apporter à nos patients une prise en charge clinique de tout premier plan, une recherche de grande qualité et une formation des plus jeunes que beaucoup nous envie.

Bonne lecture à tous !

Régis PEFFAULT DE LA TOUR
Coordinateur du Grand Angle "La filière MaRIH"
Hôpital Saint- Louis, AP-HP, Paris.
regis.peffaultdelatour@aphp.fr

■ Comités

Directeur de la publication :
Pascale Raoul (Paris)

Rédacteur en chef :
Stéphane Chèze (Caen)

Rédacteur en chef adjoint :
Christophe Marzac (Paris)

Responsable relations associations :
Ghislaine Lasseron (Paris)

Comité de rédaction :
Frédéric Bauduer (Bayonne)
Philippe Colombat (Tours)
Joël Cucherousset (Montfermeil)
Ismaïl Elalamy (Paris)
Gabriel Étienne (Bordeaux)
Nicolas Gendron (Paris)
Emmanuel Gyan (Tours)
Pierre Hirsch (Paris)
Lionel Karlin (Lyon)
Vincent Lévy (Avicenne)
Frédéric Maloïsel (Strasbourg)
Clémence Roux (Nice)
Catherine Thieblemont (Paris)
Mohamed Touati (Limoges)
Xavier Troussard (Caen)

Comité scientifique et éditorial :
Emmanuel Andrés (Strasbourg)
Carole Beaumont (Paris)
Philippe Beurrier (Angers)
Jean-Michel Cayuela (Paris)
Bertrand Coiffier (Lyon)
Florence Cymbalista (Bobigny)
Jean-Loup Demory (Lille)
François Dreyfus (Paris)
François Guillhot (Poitiers)
Norbert Ifrah (Angers)
Didier Kamioner (Trappes)
Jean-Jacques Kiladjan (Paris)
Judith Landman-Parker (Paris)
Véronique Leblond (Paris)
Guy Leverger (Paris)
François-Xavier Mahon (Bordeaux)
Philippe Moreau (Nantes)
Mohamad Mohty (Paris)
Gilles Salles (Lyon)
Jean-François Schved (Montpellier)
Luc Sensebe (Tours)
Gérard Socié (Paris)
Xavier Thomas (Lyon)
Norbert Vey (Marseille)

Comité de lecture :
Gandhi Damaj (Caen)
Olivier Kosmider (Paris)
Olivier Legrand (Paris)
Margaret Macro (Caen)
Régis Peffault de la Tour (Paris)
Catherine Thieblemont (Paris)
Xavier Troussard (Caen)

Publié par INTERCOM Santé
3, avenue Molière
92600 Asnières sur seine
01 74 53 36 97
Intercom@intercomsante.fr

Maquette :
Audrey Jourdan

Imprimeur :
Imprimerie Vincent, Tours

Abonnement :
abohh@intercomsante.fr

N° ISSN : 2119-1859
Dépôt légal : à parution
Adhérent au SPEPS

Les articles publiés dans Horizons Hémato
le sont sous la seule responsabilité de leurs auteurs
et n'engagent en aucune façon la société
éditrice. Les droits de reproduction et de
traduction sont réservés pour tous pays.

■ Avant-propos

Stéphane Chèze p.165

■ Éditorial

Régis Peffault de Latour p.165

■ Focus sur les Sociétés, Comités, Filières, Groupes et Intergroupes p.167

■ Focus sur les associations de patients p.169

■ Grand Angle : LA FILIÈRE MARIH

Dossier coordonné par Régis Peffault de la Tour p.173

■ Aplasie médullaire

Régis Peffault de Latour p. 173

■ Anémie de Blackfan-Diamond

Thierry Leblanc, Lydie Da Costa p. 175

■ Cytopénies auto-immunes chez l'enfant

Nathalie Aladjidi, Yves Perel p. 179

■ Cytopénies auto-immunes chez l'adulte

Marc Michel, Bertrand Godeau p. 181

■ Histiocytose Langerhansienne

Abdelattif Tazi p. 185

■ Microangiopathies thrombotiques

Paul Coppo p. 189

■ Déficits immunitaires chez l'enfant

Nizar Mahlaoui p. 191

■ Déficits immunitaires chez l'adulte

Claire Fieschi p. 193

■ Neutropénies chroniques

Jean Donadieu p. 195

■ Mastocytoses

Olivia Chandesris, Olivier Hermine p. 199

■ Amyloses primitives et autres maladies à dépôts d'immunoglobulines

Arnaud Jaccard, Frank Bridoux p. 203

■ Syndrome hyperéosinophilique

Jean-Emmanuel Kahn, Guillaume Lefèvre p. 207

■ Proliférations LGL

Thierry Lamy, Aline Moignet p. 209



MaRIH, réseau national des maladies rares immuno-hématologiques

La filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques MaRIH regroupe les acteurs intervenant dans la prise en charge de ces maladies. Ce réseau national permet de coordonner les actions de ses membres afin d'améliorer le soin, de dynamiser la recherche, de communiquer sur ces maladies et de former tous les acteurs de soin.

La filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques MaRIH est une des 23 filières nationales labellisées par le Ministère de la santé dans le cadre du deuxième plan national maladies rares 2011-2016 (PNMR2). Depuis 2014, ce nouveau réseau, coordonné par le Pr Régis Peffault de Latour (hôpital Saint-Louis, Paris), regroupe tous les acteurs intervenant dans la prise en charge des maladies rares immuno-hématologiques, essentiellement non malignes et survenant à tout âge de la vie. Ainsi, MaRIH compte 8 Centres de Référence Maladies Rares « CRMR » (labellisés lors du PNMR1), 5 Centres Experts non labellisés « CRMR », des laboratoires de recherche et/ou de diagnostic et des associations de patients travaillant avec ces centres, en partenariat avec 7 sociétés savantes.

Les missions de la filière MaRIH sont de 3 ordres :

1- Améliorer le soin

La filière a mis en place très rapidement un site internet (www.marih.fr) regroupant toutes les informations utiles sur ses différentes pathologies afin d'augmenter la visibilité de ses membres. Le site comprend une cartographie des centres de prise en charge, les informations et les recommandations de prise en charge nationale et internationale, les contacts, l'inscription à la newsletter (deux par an), les actualités, et enfin, l'agenda de la filière et de ses membres. La filière a également développé les sites internet des membres qui n'en avaient pas pour une meilleure visibilité.

Actuellement, la filière mène une enquête sur la transition du service pédiatrique au service adulte. Médecins, proches, familles et patients ont été invités à partager leurs avis et expériences via des questionnaires en ligne et sur papier. Ces retours permettront à la filière MaRIH de mettre en place de nouveaux projets dans le but de faciliter cette transition.

La filière a aussi pour but de mettre en place de nouveaux outils permettant d'améliorer l'avis d'expertise.

La filière coordonne également la mise à jour et la mise en place des recommandations nationales de prise en charge « PNDS » et se charge de les diffuser.

De plus, MaRIH soutient les candidatures de ses membres aux réseaux européens de référence ainsi que lors de la nouvelle procédure de labellisation des CRMR.

2- Communiquer et former

La filière organise différents événements afin de sensibiliser et informer les professionnels de la santé et les patients, à Paris mais aussi en région.

MaRIH a également mis en place un webcast médical annuel (en direct sur internet) et diffuse des cas cliniques sous forme de quiz (inscription sur la plateforme (<http://www.imagedumois.com/marih/index/cas-du-mois/>)). Pour sensibiliser encore plus largement les professionnels de la santé, MaRIH est présente lors des congrès des sociétés savantes et autres événements de santé, ainsi que sur les réseaux sociaux pour le grand public.

La filière souhaite également sensibiliser les internes d'aujourd'hui, médecins de demain en les impliquant directement dans différentes actions (notamment à l'ASH en rédigeant une revue MaRIH). Aussi, la filière a pour projet de créer des vidéos courtes sur les différentes pathologies.

3- Dynamiser la recherche

La filière a recruté une chef de projet de recherche clinique très expérimentée afin d'aider les centres membres dans leur activité de recherche (le plus souvent en manque de moyens financiers/humains). Elle identifie les appels à projet source de financement, fait une veille réglementaire des projets, et aide à la mise en place de nouveaux projets (soumissions ANSM/CPP, CNIL, bonnes pratiques pour la rédaction des protocoles, ...).

Avec le soutien des laboratoires pharmaceutiques et des associations de recherche, la filière attribue des bourses annuelles pour soutenir la recherche (action ne pouvant être financée par la filière directement suite à l'instruction ministérielle).

■ Agenda

- Du 20 au 21 janvier 2017 à Marseille : journées scientifiques pluridisciplinaires « Maladies rares en hématologie et médecine interne ».
- 15 Mars 2017 de 9h à 10h30 au Palais des congrès de Paris : session maladies rares immuno-hématologiques au congrès de la SFH.
- 13 Avril 2017 : journée régionale interactive e-MaRIH à Dijon.
- 11 Mai 2017 en direct sur internet : webcast « agonistes et maladies rares immuno-hématologiques : étude de cas cliniques sur l'aplasie médullaire et le PTI ».
- 1^{er} Juin 2017 à la Maison de l'Amérique Latine à Paris : journée annuelle de la filière MaRIH sur les techniques de diagnostic et les recommandations de prise en charge.
- Rentrée 2017 : journée laboratoire de recherche et/ou diagnostic MaRIH. La date sera communiquée prochainement.
- Septembre 2017 : journée régionale interactive e-MaRIH à Nantes. La date sera communiquée prochainement.

Retrouvez l'agenda de la filière (information et inscription) et celui des membres sur le site marih.fr.

MOTS CLÉS

FILIERE DE SANTÉ,
MALADIE RARE,
IMMUNOLOGIE,
HEMATOLOGIE,
PLAN NATIONAL.

■ Contact

www.marih.fr
Contact@marih.fr
[Facebook.com/Filiere.MaRIH](https://www.facebook.com/Filiere.MaRIH)
[Twitter @Filiere_Marih](https://twitter.com/Filiere_Marih)

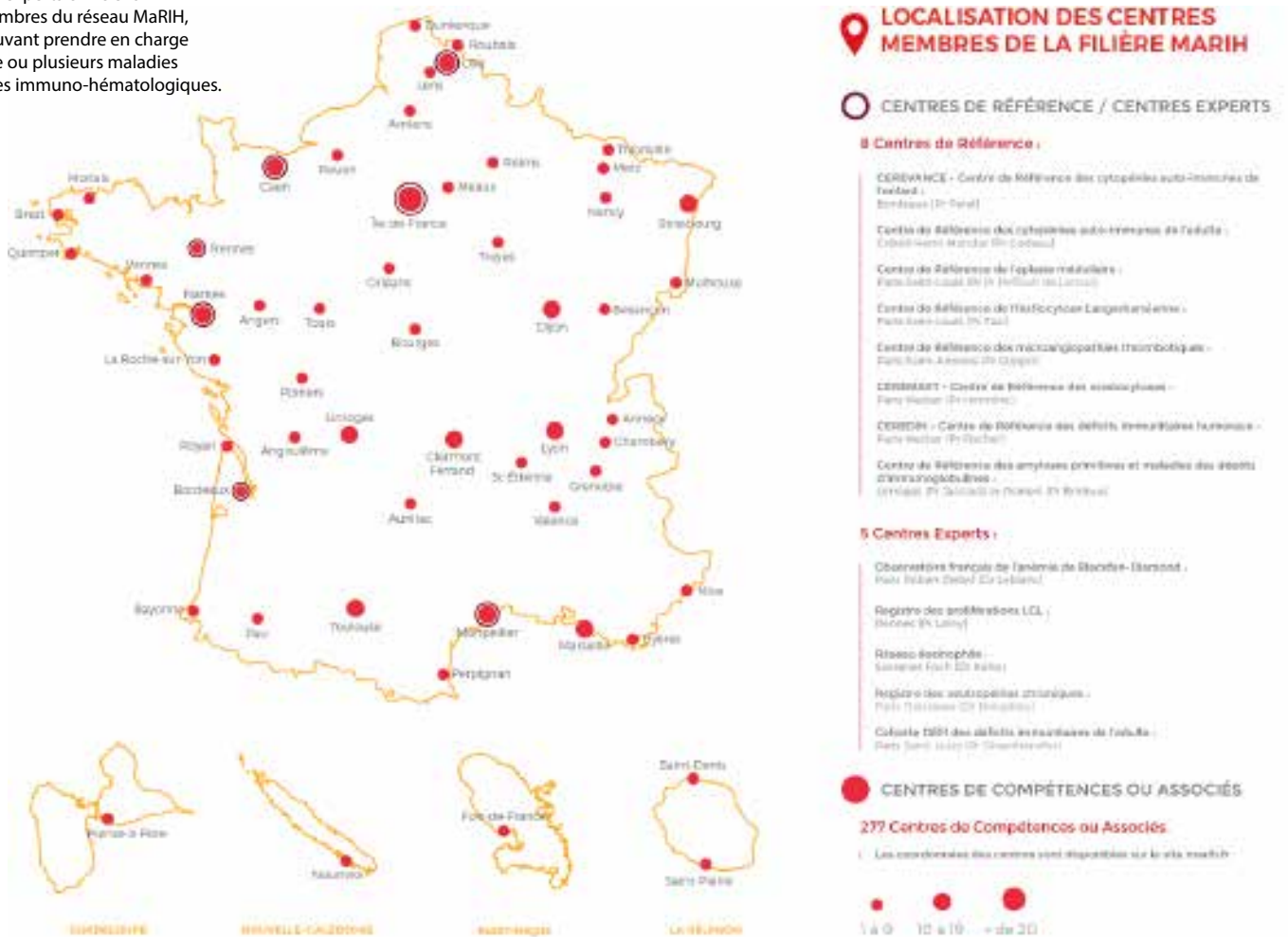
■ Save the date !

La prochaine journée annuelle MaRIH aura lieu le jeudi 1er juin à la Maison de l'Amérique Latine. Inscriptions gratuites réservées aux professionnels de la santé sur le site www.marih.fr, rubrique « agenda ».

Figure 1 : missions et interactions de la filière MaRIH.



Figure 2 : maillage territorial des experts cliniciens membres du réseau MaRIH, pouvant prendre en charge une ou plusieurs maladies rares immuno-hématologiques.



600 cliniciens répartis en métropole et en Outre-Mer, les centres affiliés à la filière MaRIH assurent ainsi une couverture nationale de prise en charge, au plus proche des patients.



Association ADAMTS 13

■ Le Mot de la Présidente

Notre association ADAMTS 13 a pour but de mettre en relation les patients entre eux et de les mettre en relation avec le corps médical. Elle sert aussi à apporter un soutien moral aux patients et familles de patients. Coordonnées : Association ADAMTS 13 1 Allée des Martinets Hameau de Bellevue 42450-SURY LE COMTAL 06-63-63-23-64 Page Facebook : ADAMTS 13.
Audrey BACHET.



Association Française contre l'Amylose

■ Le Mot du Président

L'Association Française contre l'Amylose, créée en 1994, a pour but de contribuer au « confort des malades » en « brisant » leur solitude face à la maladie.
Yves GHIRON.

• Qui sommes nous ?

Notre association, reconnue Association de bienfaisance en 2014, fédère environ 200 membres. Elle s'appuie sur un bureau de 6 administrateurs et un Conseil Scientifique de 15 membres qui intègre les coordonnateurs, les partenaires des Centres de Référence et les médecins experts de la maladie. Elle est membre d'Alliance Maladies Rares et de la Plateforme RareConnect d'Eurordis. Elle publie un journal, un site internet et une page Facebook.

• Les buts déclarés :

- Favoriser la recherche médicale pour lutter contre l'Amylose.
- Améliorer la connaissance de cette maladie auprès des publics concernés (médecins, malades, organismes divers) et communiquer largement.

- Développer les synergies avec des associations existantes traitant des maladies génétiques.

- Contribuer au « confort des malades » en « brisant » leur solitude face à la maladie (communication entre malades, informations sur l'avancement de la recherche, accompagnement, mise en relation).

• 2 prix annuels :

- Un prix de recherche, délivré depuis 2009 à un travail sur les amyloses systémiques.

- Le Prix MARTHA, délivré depuis 2015 à un projet visant à améliorer la prise en charge médicale et/ou sociale des malades atteints d'amylose.

• Contact : (33)04.91.81.17.16/ contact@amylose.asso.fr

Association Française contre l'Amylose

66 rue Saint Jacques

13006 Marseille



Association AFMBD

■ Le Mot de la Présidente



La maladie de Blackfan-Diamond est une maladie génétique congénitale qui touche la fabrication des globules rouges dans la moelle osseuse et provoque une anémie sévère chez le sujet porteur du gène responsable de ce dysfonctionnement. Actuellement, en France, environ 300 personnes en sont atteintes, ce qui classe cette maladie dans le groupe des maladies rares. Qui dit rareté dit aussi isolement des malades, faible proportion de traitements efficaces existants et peu de moyens alloués pour la recherche médicale. L'association AFMBD, créée en 1998, a justement pour mission de rompre l'isolement des familles et des malades, d'apporter du réconfort et des informations (tant médicales que sociales) et de mettre tout en œuvre pour faciliter la recherche.

Fabienne NEUFERT.



Nos missions et actions :

L'isolement, le réconfort et l'information sont un point central des projets de l'association à travers un week-end par an consacré aux familles des malades de France et de Suisse. Ce week-end est toujours très attendu par les familles, heureuses de se retrouver, d'échanger, de trouver des oreilles attentives et de venir chercher des réponses grâce aux interventions médicales organisées pour l'occasion par des médecins experts.

Rompre l'isolement et apporter du réconfort est aussi le but des séjours enfants-adultes organisés une fois par an sur une semaine afin de permettre aux jeunes et aux moins

jeunes de se projeter tous ensemble et d'évoluer dans les meilleures conditions possibles malgré la maladie.

Pour finir, une des nombreuses missions de l'association est aussi de favoriser la recherche en apportant tout son soutien, humain autant que financier, à la mise en place de projets visant à améliorer le diagnostic, les traitements et la connaissance au sujet de ces pathologies rares qui touchent l'être humain dès sa naissance.

Contact : Association Française de la Maladie de Blackfan-Diamond AFMBD.

5 impasse des tulipes 31150 BRUGUIERES.

06 10 11 85 23 asso.afmbd@gmail.com



Association AFMF

Le Mot de la Présidente



Bien que concernant une maladie très rare, l'AFMF est une association très active grâce à l'investissement fort de ses membres et grâce aux nombreux contacts qu'elle a su nouer au fil des ans avec les spécialistes de la maladie, aussi bien en France qu'à l'étranger. Plusieurs événements annuels récurrents, soit pour permettre aux familles de se rencontrer et d'échanger avec les médecins spécialistes, soit pour collecter des fonds pour la recherche, permettent de créer un environnement favorable, dynamique et aidant pour toutes les familles concernées et faciliter ainsi leur compréhension et leur gestion de cette maladie complexe. La possibilité de participer au financement de la recherche constitue également un moteur fort d'engagement et de solidarité. D'importants progrès ont été accomplis depuis que l'association a vu le jour il y a 26 ans, des progrès dans le diagnostic, dans les traitements et dans la compréhension des divers dysfonctionnements. Cela donne beaucoup d'espoir mais beaucoup de chemin reste encore à parcourir.

Marie Pierre BICHET.



Les familles rassemblées lors de la Course des Héros 2016 afin de collecter des fonds pour la recherche.

Objectifs :

L'AFMF, fondée en 1990 par des familles a pour buts : proposer aux personnes concernées un cadre d'information, de soutien, de réunions et d'échange ; de favoriser la recherche médicale sur la maladie de Fanconi, tant fondamentale que clinique ; plus généralement, de mettre en oeuvre tous moyens et actions destinés à lutter contre cette maladie. L'AFMF est dotée d'un Conseil scientifique (<http://www.fanconi.com/Composition-du-conseil.html>) qui l'assiste dans l'affectation des fonds collectés pour la recherche.

Aide et soutien aux familles :

C'est l'une des priorités de l'association, priorité d'autant plus forte et nécessaire que la maladie est très rare, multi systémique avec un pronostic vital incertain. Réunions, écoute téléphonique, site internet, visites à l'hôpital ou aux familles, bulletins d'informations... L'association s'adapte aux besoins de chacun et propose un accompagnement « sur mesure ». Voir les sourires des familles qui se retrouvent chaque année donne la pleine mesure de cette aide indispensable et complémentaire à la prise en charge médicale.

Recherche :

En 2014, un premier appel à projets recherche a été lancé et a permis de financer 2 projets. Le premier, Histoire naturelle des patients atteints de maladie de Fanconi en France est une étude coordonnée par Régis PEFFAULT de LATOUR et Jean SOULIER. Elle

a donné lieu à une première publication : Comment nous diagnostiquons et traitons les MDS et AML dans l'anémie de Fanconi <http://www.bloodjournal.org/content/early/2016/03/28/blood-2016-01-583625>. Le second, Hématopoïèse embryonnaire : à l'origine de l'oncogenèse dans la maladie de Fanconi ? est un projet porté par Michèle SOUYRI qui doit se poursuivre jusqu'en 2018.

Un nouvel appel à projets, dont les modalités sont en cours de finalisation, sera lancé début 2017. Une attention particulière sera portée aux projets portant sur la détection précoce des cancers de la tête et du cou, dont la prévalence est très forte dans cette pathologie.

Actualités :

En 2016, l'association, avec l'appui de nombreux spécialistes de la maladie de Fanconi en France, a traduit la dernière version du guide de recommandations américain Maladie de Fanconi : recommandations pour le diagnostic et le suivi à l'usage des familles et des médecins, qui est dorénavant disponible en français sur le site de l'association : <http://www.fanconi.com/GUIDE-SUR-LA-MALADIE-DE-FANCONI.html> (en version papier sur demande).

Contact :

AFMF - Association Française de la Maladie de Fanconi
18, rue Valentin Haüy, 75015 Paris.
www.fanconi.com
01 47 34 54 58 contact.afmf@gmail.com



Association HPN-France

Le Mot du Président

Fondée en 2004 par un groupe de jeunes patients, l'association HPN-France compte aujourd'hui plus de 150 membres, concernés par deux maladies rares du sang souvent associées, l'Hémoglobinurie paroxystique nocturne et l'Aplasie médullaire. Dès l'origine, l'association s'est donnée une double vocation de soutien : soutien apporté aux malades et à leur entourage par l'information et par l'échange, et soutien financier apporté à la recherche médicale.

Jean-Benoît BIRCK.

Nos missions :

Conformément à ce double engagement, l'association organise tous les deux ans une grande journée destinée à réunir les différents partenaires de la lutte contre ces maladies rares et de longue durée. C'est l'occasion pour les participants de rompre l'isolement et de partager leurs expériences, d'obtenir auprès de médecins experts une information complète et récente sur la maladie et de trouver une réponse à leurs préoccupations quotidiennes. En parallèle, l'association édite des supports de communication, anime un site internet et des réseaux sociaux. Elle participe également à diverses manifestations

sportives ou festives susceptibles de sensibiliser le public à ces pathologies, au don de sang ou de moelle osseuse mais aussi de recueillir des fonds pour la recherche.

Contact :

Association HPN-France
Service Hématologie Greffe de moelle
Hôpital Saint-Louis
1, avenue Claude Vellefaux
75475 PARIS CEDEX 10.
Site : www.hpnfrance.com
Notre association est également présente sur Facebook et Twitter.



Association Histiocytose France

Membre d'Alliance Maladies Rares et d'Eurordis

■ Le Mot de la Présidente

À l'amorce des discussions pour un troisième Plan Maladies Rares, à l'heure pour les Centres de Référence de satisfaire à nouveau à la labellisation, il est toujours d'actualité de se tourner vers une association quand une maladie rare frappe.
Lydia DEBAR.

Nos missions :

Ainsi depuis dix sept ans et toujours, l'Association Histiocytose France, reconnue d'intérêt général, œuvre sans relâche pour soutenir au mieux les malades et leurs familles, en offrant un contact accessible, une orientation, si nécessaire, ou une mise en relation. L'information aux malades et familles, permanente sur l'année, est développée à l'occasion de la rencontre annuelle familles-malades / médecins lors de l'AG, ainsi qu'à la journée Histo Neuro organisée conjointement avec le Groupe d'Étude des Histiocytoses.

Notre engagement auprès du Groupe d'Étude des Histiocytoses est constant par un soutien financier d'aide pour la recherche (étude GENE HISTIO, Registre base de données).

La Présidente participe au Comité de pilotage du

Centre de référence pour l'histiocytose.

Membre de Alliance Maladies Rares depuis sa création et d'Eurordis, nous sommes au fait de toute l'actualité maladies rares et renforçons ces organismes pour une défense de l'intérêt de nos familles et malades. Nous communiquons via notre site internet que nous partageons avec le GEH, et les réseaux sociaux. Notre livret « J'ai une histiocytose », destiné aux enfants, est disponible en version électronique et papier. A paraître prochainement « L'atteinte osseuse ».

Contact :

Association Histiocytose France

BP 60740

77017 Melun Cedex

01 60 66 93 77

asso.histiocytose.france@gmail.com

www.histiocytose.org



Association O'CYTO

■ Le Mot du Président

C'est l'association pour le syndrome d'Evans (AFSE), créée en 2001, qui a pour la première fois en Europe initiée une dynamique de recherche clinique autour du syndrome d'Evans de l'enfant. L'association O'CYTO a pris le relais en 2013. Aujourd'hui, notre association propose de regrouper des patients, enfants et adultes, atteints d'une maladie auto-immune du sang : purpura thrombopénique immunologique (PTI), anémie hémolytique auto-immune ou syndrome d'Evans.

Soutenir les familles, aider la recherche et vaincre la maladie sont nos trois axes prioritaires. Les patients et leurs accompagnants ont exprimé le besoin de se retrouver dans un contexte convivial en dehors de l'hôpital afin de partager et d'échanger leur expérience de la maladie et de ses impacts sur la vie au quotidien. Chaque printemps depuis 2014, les familles se rassemblent lors d'un week-end organisé et financé par l'association autour d'une activité physique et ludique. L'association contribue également à soutenir des projets de recherche pour mieux comprendre et mieux traiter ces maladies.

Serge LABORDE.

Nos missions, nos actions :

L'association O'CYTO œuvre pour la recherche contre les maladies auto-immunes du sang, en soutenant les travaux fondamentaux ou thérapeutiques. Pour ces maladies rares, la communication entre les patients et les équipes soignantes est primordiale. En lien avec les centres de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant et de l'adulte, l'association O'CYTO a rédigé et diffusé des documents aidant à l'insertion scolaire des enfants (PAI), au maintien des activités physiques (livret « PTI et sport »), et des documents d'information patients.

Ces maladies auto-immunes se soignent mais

restent bien souvent présentes tout au long de la vie du patient, par poussées. L'association O'CYTO entretient un espace d'échange où chacun, enfant, fratrie, parents, adultes, aidants, peut trouver l'entraide dont il a besoin. Forte de plus d'une centaine d'adhérents, y compris en international, l'association est présente sur Internet et sur la plupart des réseaux sociaux (site dédié, Facebook, Twitter).

Contact :

Association O'CYTO

33 avenue de Cajus

33450 Saint-Loubès

05 56 20 43 29

<http://www.o-cyto.org> ou contact@o-cyto.org



■ Le Mot de la Présidente



Créée en 1998 et reconnue d'utilité publique en 2007, l'association IRIS a pour mission de représenter les patients atteints de Déficit Immunitaire Primitif (DIP) dans notre pays. Cette mission, notre organisation s'y emploie chaque jour, mais elle le fait aussi dans une perspective structurée avec l'ambition de traiter au quotidien, avec tous les acteurs concernés, des projets qui améliorent la condition des patients, enfants et adultes, atteints de DIP.
Estelle POINTAUX.

Environ 6000 enfants et adultes sont concernés, en France, par cet ensemble de plus de 270 maladies génétiques rares. Affectant le système immunitaire et exposant de ce fait les patients atteints à une susceptibilité accrue aux infections. Nos maladies ont cette particularité que les principaux traitements sont issus du don de soi.

Nos missions :

Nous développons de nombreuses actions en cohérence avec les besoins des patients au travers 3 axes qui structurent notre mission :

- L'amélioration du diagnostic et de la prise en charge sont au cœur de notre action : assurer un diagnostic précoce, lutter contre l'errance médicale que connaissent notamment les patients adultes, encourager au diagnostic ante et néo natal, au conseil génétique et assurer à tous les patients une prise en charge optimale quelque soit le lieu où elle se déroule dans notre pays.
- Le soutien aux patients est aussi notre préoccupation majeure. La maladie, la maladie rare, la maladie chronique sont des facteurs de difficultés, d'incompréhension, de difficultés familiales, de difficultés administratives et financières aussi.

Face au désarroi auquel conduit l'annonce du diagnostic, la pénibilité du traitement et parfois la détresse du pronostic, l'association se veut présente auprès des patients. Ce, notamment, face aux questions de tolérance, d'observance, du passage de l'enfance à l'âge adulte, de bonnes pratiques dans les traitements tant à l'hôpital qu'à domicile.

• Représenter les patients est essentiel à notre action. Cela la conduit à situer les patients au cœur d'un écosystème d'acteurs incluant les professionnels de santé (médecins cliniciens, médecins généralistes, spécialistes, chercheurs, pharmaciens, médecins du travail, de PMI, scolaires, ...) et les pouvoirs publics de santé, les élus en charge des questions de santé, les laboratoires et les sociétés de service, les acteurs du remboursement et de la protection santé, les services sociaux.

Contact :

I.R.I.S. Immuno-déficience primitive : Recherche, Information, Soutien.

195 avenue Victor Hugo 54 200 TOUL

Téléphone : 03 83 64 09 80

Email : info@associationiris.org

Site Web : www.associationiris.org

Association Loi 1901 - Reconnue d'utilité publique.



Association de Malades Atteints de Purpura Thrombopénique Immunologique

■ Le Mot du Président



Philippe DUCROS

L'association AMAPTI a été créée en 2013, elle est encore jeune et en plein développement, nous avons besoin du soutien et de l'adhésion de nombreuses personnes pour avoir un rôle influent et mettre en avant nos principaux objectifs qui sont de développer un mouvement de solidarité entre malades en facilitant les échanges et être force de proposition en matière de soutien aux personnes atteintes de PTI.

Nos missions, nos actions :

Les principales missions de notre association sont de mettre en œuvre toutes actions contribuant à aider les patients atteints d'un purpura thrombopénique immunologique (PTI) et offrir soutien, compréhension, partage et espace de dialogue aux patients et autres personnes concernées par la maladie.

L'association s'efforce de grouper les malades, les sortir de leur isolement et de leur ignorance sur la maladie, les informe sur les possibilités de soins, sur les médecins connaissant bien cette maladie ; elle assure un soutien utile et constitue un relais indispensable entre le malade et le monde médical.

Nos projets pour 2017 :

- Mettre en place un espace d'échange entre les patients par visioconférence et téléconférence.
- Travailler avec l'aide des professionnels de santé sur un programme d'éducation thérapeutique du patient.

Nos coordonnées :

Association AMAPTI

33, Avenue Elléon

La Valbarelle Heckel Bat L1

13011 MARSEILLE.

Plus d'informations sur notre site internet :

<http://www.amapti.org>

AMAPTI est également présente sur Facebook et Twitter.



Aplasies médullaires

Les aplasies médullaires constituent un groupe hétérogène de maladies rares caractérisées par une insuffisance médullaire de sévérité variable, et qui peuvent engager le pronostic vital en l'absence de traitement adapté (greffe de cellules souches hématopoïétiques ou traitements immunosuppresseurs).

Définitions

Les aplasies médullaires constituent un groupe hétérogène de maladies rares caractérisées par une insuffisance médullaire de sévérité variable. On distingue :

- les aplasies médullaires acquises caractérisées par l'association d'une pancytopenie et d'une moelle osseuse pauvre voire désertique remplacée par du tissu graisseux (moins de dix cas par million d'habitants et par an);
- l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), ou maladie de Marchiafava-Micheli, caractérisée par la triade pancytopenie, hémolyse et thrombose (environ 1 cas sur 80 000 personnes en Europe);
- les aplasies médullaires constitutionnelles dont la plus fréquente est la maladie de Fanconi. Celle-ci se déclare le plus souvent dès la petite enfance et associe un retard de croissance, des atteintes hématologiques et des malformations très variables en gravité et en nombre ainsi qu'à une susceptibilité accrue à certains types de cancer (environ 180 personnes en France). Les autres aplasies médullaires constitutionnelles sont plus rares et associent pancytopenie et risque d'hémopathie maligne à diverses atteintes extra-hématologiques : dyskératose congénitale, syndrome GATA2 ou MonoMAC, syndrome de Shwachman, amégacaryocytose congénitale et autres entités plus rares.

Diagnostic

Le diagnostic d'aplasie médullaire repose sur la biopsie ostéomédullaire qui doit être systématique pour une aplasie acquise. Les autres examens ont pour objectif d'éliminer les diagnostics différentiels (myélogramme, caryotype) et de préciser l'étiologie de l'aplasie médullaire. Chez tous les patients : BOM, myélogramme, examen cytogénétique de la moelle et recherche d'un clone HPN sont nécessaires. Les autres examens seront réalisés en fonction de l'âge, de l'histoire de la maladie, d'antécédents familiaux éventuels et de signes cliniques ou biologiques (figure 1).

Traitements

Un traitement est indiqué lorsque le patient est transfusé en culot globulaire ou en plaquettes ou lorsqu'il présente des infections liées à une neutropénie. En cas d'aplasie médullaire constitutionnelle, seule une allogreffe de CSH permet de guérir le patient. Le traitement proposé aux patients présentant une aplasie médullaire acquise peut être soit une allogreffe de CSH en première intention si le patient est jeune (<40 ans) et dispose d'un donneur géno-identique, soit un traitement immunosuppresseur par sérum

anti-lymphocytaire et ciclosporine si l'état général du malade le permet. La greffe de CSH avec un donneur non apparenté peut être indiquée en deuxième intention dans les formes réfractaires au traitement immunosuppresseur. Les androgènes ou les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine peuvent aussi être utilisés.

Le centre de référence (tableau 1)

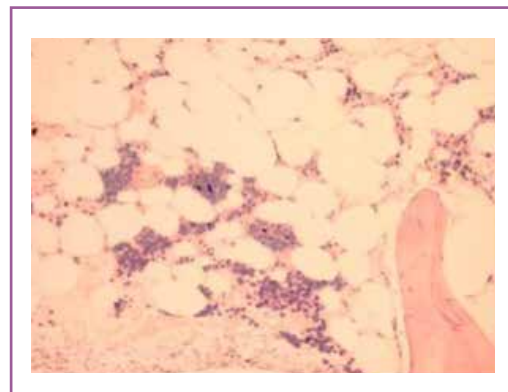
Le centre de référence est situé sur 2 sites : l'hôpital Robert-Debré et l'hôpital Saint-Louis (Paris) :

- site Robert-Debré : service clinique (Pr Baruchel, Dr Leblanc et Pr Dalle);
- site Saint-Louis : service clinique (Pr Socié, Dr Sicre de Fontbrune, Dr Lengline et Pr Peffault de Latour). Le laboratoire sur le site Saint-Louis (Pr Soulier et Me Vasquez).

Le centre de référence est coordonné par le Pr Peffault de Latour (responsable site Saint-Louis).

Le centre de référence a pour rôle :

- d'optimiser la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients atteints d'aplasie médullaire (réunion de concertation pluridisciplinaire mensuelle, avis téléphoniques ou sur dossier et consultations de deuxième avis pour les patients adultes ou pédiatriques);
- de prendre en charge en hospitalisation les patients présentant des situations médicales complexes ou des pathologies rares pour lesquelles l'expertise du centre est requise (allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour les patients atteints de maladie de Fanconi, de dyskératose congénitale et autres syndromes d'insuffisance médullaire constitutionnelle);
- d'améliorer la formation initiale et continue des praticiens via les enseignements universitaires et post universitaires;



■ Auteurs



Régis PEFFAULT DE LATOUR
Hématologue, PU-PH.

Expertise :
aplasie médullaire,
transplantation.

Correspondance :
Service d'Hématologie
Greffe, Hôpital Saint-
Louis, AP-HP, Université
Paris Diderot, Paris.
regis.peffaultdelatour@aphp.fr

Coécrit avec :

Flore SICRE DE FONTBRUNE
Service d'Hématologie
Greffe, Hôpital Saint-
Louis, AP-HP, Paris.
floresicre-de-fontbrune@aphp.fr

Thierry LEBLANC
Service d'Hématologie
Pédiatrique, Hôpital Robert
Debré, AP-HP, Paris.
00 33 1 40 03 41 85
thierry.leblanc@aphp.fr

Liens d'intérêts :
les auteurs déclarent ne pas
avoir de liens d'intérêts.

MOTS CLÉS

APLASIE MÉDULLAIRE,
IMMUNOSUPPRESSION,
ALLOGREFFE DE
CELLULES SOUCHES
HÉMATOPOÏÉTIQUES.

Figure 1 : biopsie d'une moelle osseuse désertique chez un patient atteint d'aplasie médullaire.

■ Ce qu'il faut retenir

- La caractérisation des aplasies médullaires constitutionnelles fait intervenir de plus en plus de gènes et requiert des explorations spécifiques.
- Le centre de référence organise une réunion de concertation pluridisciplinaire mensuelle afin de discuter les cas compliqués tant sur le plan diagnostique que thérapeutique (<http://aplasiemedullaire.com>).
- L'arrivée de nouvelles approches thérapeutiques innovantes (notamment les agonistes de la thrombopoïétine) laisse envisager des progrès importants à court terme et justifie une prise en charge des patients de manière concertée et collégiale.

- d'améliorer la connaissance sur la physiopathologie et le diagnostic des différentes formes d'aplasies médullaires;
- de mettre en place des études cliniques thérapeutiques visant à améliorer la prise en charge thérapeutique des patients;
- de favoriser l'éducation thérapeutique des patients via la compréhension de leurs pathologies, du suivi et du traitement.

Activité de recours

Une RCP nationale a lieu les 1er mercredi de chaque mois à 14h30 à l'Hôpital Saint-Louis. Les fiches anonymisées de présentation des dossiers de patients doivent être adressées par e-mail : valerie.quinet@sls.aphp.fr. Les fiches sont disponibles sur le site du centre de référence : <http://www.aplasiemedullaire.com>. Possibilité de présentation des dossiers par téléconférence.

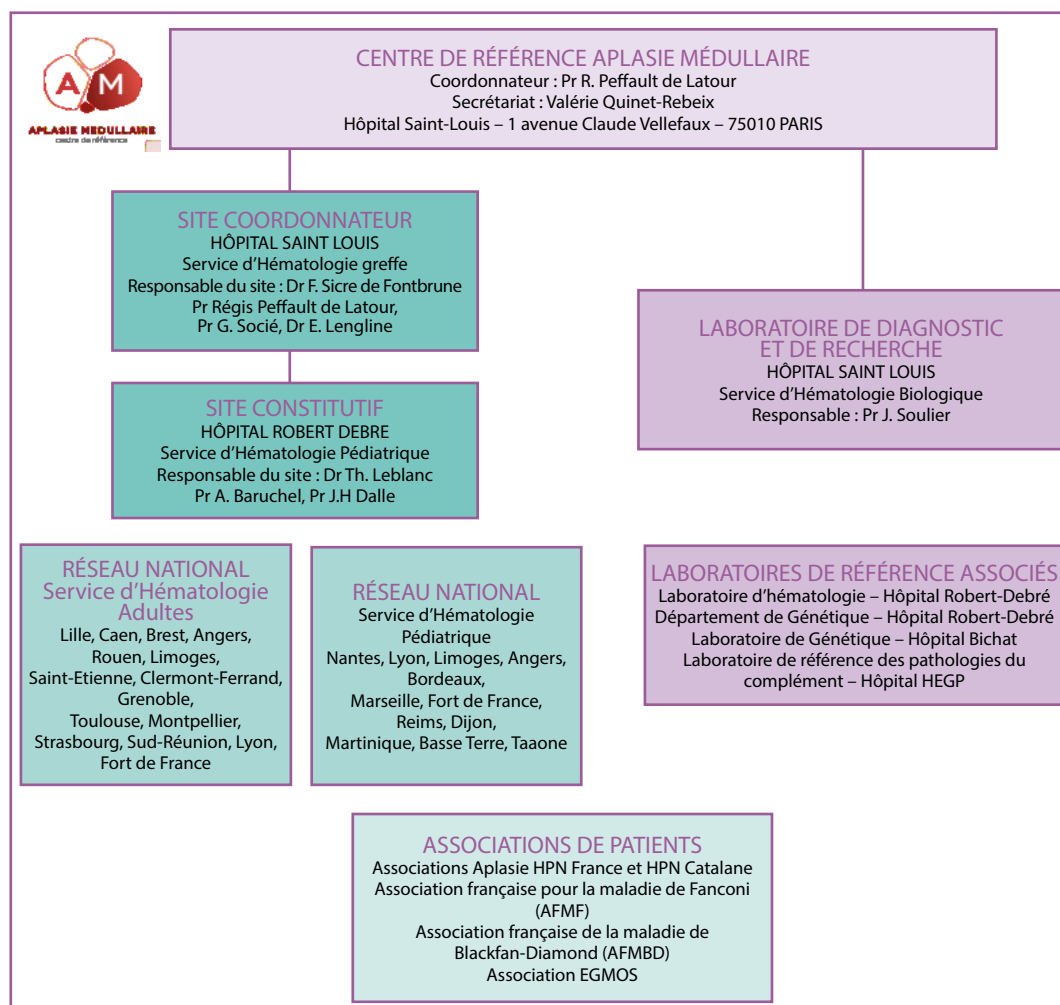
Etude en cours

- Protocole RACE « Étude Randomisée comparant le SAL de cheval et la ciclosporine avec ou sans eltrombopag, en première ligne de traitement de patients atteints d'aplasie médullaire sévère ».
- Protocole 1210 Alexion.
- Protocole patients réfractaires.
- Protocole de greffe de sang placentaire (APCORD) fermé aux inclusions, suivi en cours.

Associations de patients

- Association aplasie hémoglobinurie paroxystique nocturne, AA-HPN, <http://hpn.voila.net>.
- Association française pour la maladie de Fanconi, AFMF, <http://fanconi.com>.
- Association française de la maladie de Blackfan Diamond, AFBD, <http://www.afbmd.org>.
- Association Amérique du nord aplasie et myélodysplasie, AA-MDS foundation, <http://www.aamds.org>.

Tableau 1 : organigramme du centre de référence.



■ Références

1. J. Kelly et al. *N Engl J Med*. 373:1032-1039 (2015).
2. R. Peffault de Latour and J. Soulier. *Blood*; DOI10.1182/Blood-2016-01 (2016).
3. S. Cesaro et al. *British Journal of Haematology*. 171, 606-614 (2015).
4. - Peffault de Latour R et al. *Blood*;125(5):775-783 (2015).
5. Sicre de Fontbrune et al. *Leukemia & Lymphoma*; 57, Issue 4, DOI:10.3109/10428194.2015.1063150 (2016).
6. Peffault de Latour R et al. *Bone Marrow Transplant*;50(9):1168-72 (2015).



L'anémie de Blackfan-Diamond

L'anémie de Blackfan-Diamond (ABD) est la seule cause identifiée d'érythroblastopénie congénitale. Elle se présente sous la forme d'une anémie arégénérative, souvent macrocytaire, qui se révèle dans plus de 90% des cas avant l'âge de 1 an. L'incidence annuelle en Europe est estimée à 1 cas sur 150.000 naissances⁽¹⁾. Si le tropisme érythroïde est marqué, il existe en fait une atteinte globale de la moelle osseuse, et d'autres atteintes hématologiques peuvent être associées : thrombocytose (nourrisson), thrombopénie, leuconéutropénie et, plus tardivement, un risque potentiellement augmenté de syndromes myélodysplasiques (SMD) ou de leucémies aiguës myéoblastiques (LAM), voire de tumeurs solides, même si ce risque paraît inférieur à celui observé dans d'autres atteintes constitutionnelles de la moelle osseuse, comme la maladie de Fanconi ou le syndrome de Shwachman^(2,3). Les autres éléments du phénotype sont un retard statural, en partie syndromique mais aggravé par le traitement (impact des corticoïdes et de l'hémochromatose), et des malformations congénitales (environ la moitié des patients) en particulier des mains (pouces) et ORL (fentes labio-palatines)^(1,4).

Diagnostic clinique et prise en charge

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et hématologiques⁽¹⁾. Outre l'érythroblastopénie, on peut noter une élévation peu importante de l'HbF au-delà de 6 mois et une élévation de l'activité de l'ADA érythrocytaire dans 90% des cas (doit être mesurée à plus de 3 mois d'une transfusion). L'identification d'une mutation connue comme pathogène et associée à l'ABD dans un des gènes impliqués est un argument important en sachant néanmoins qu'il existe des porteurs sains de mutation (phénotype silencieux), témoignant d'une pénétrance variable et pouvant exister au sein d'une même famille et, qu'à ce jour, environ 20 à 30% des patients n'ont pas de mutation identifiée (cf. infra).

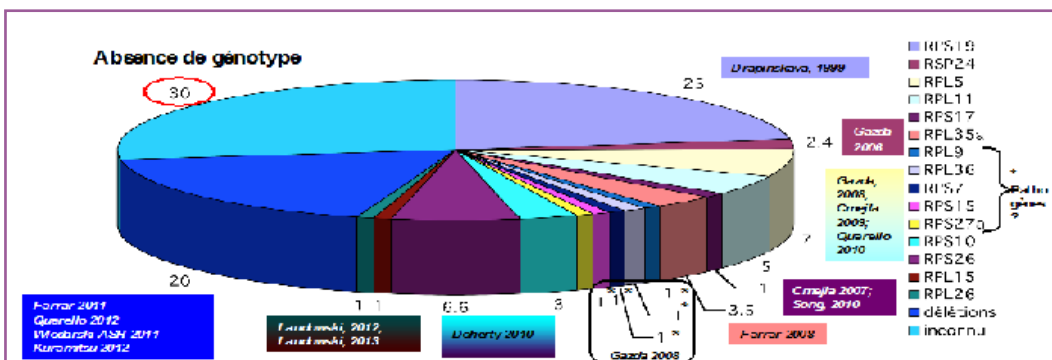
Les principaux diagnostics différentiels sont, chez l'enfant, l'infection à parvovirus B19 qui peut être responsable d'une érythroblastopénie prolongée chez le nouveau-né en l'absence de traitement spécifique (immunoglobulines intraveineuses) et l'érythroblastopénie transitoire de l'enfant. Les autres atteintes constitutionnelles de la moelle osseuse peuvent aussi être discutées en fonction du phénotype, en sachant néanmoins que, dans l'ABD, les autres lignées sont peu ou pas atteintes. Chez l'adulte, il faut discuter les autres causes d'érythroblastopénie, en sachant qu'un patient ABD peut rester de longues années en situation d'indépendance thérapeutique, être perdu de vue par les hématopédiatres qui le suivaient, et qu'il peut « rechuter » sous forme d'une érythroblastopénie à l'occasion d'une infection virale par exemple, ou dans le cadre d'une évolution de la maladie.

Chez l'adulte, la présentation peut aussi être celle d'un SMD avec anémie macrocytaire non régénérative, leuconéutropénie et thrombocytopénie. L'ABD devra être systématiquement discutée, en particulier si le patient a une histoire d'anémie chronique dans l'enfance, qu'il est jeune pour un SMD, et qu'il n'y a pas d'anomalie clonale au caryotype; les frottis de moelle peuvent montrer une diminution de la lignée érythroblastique avec dysérythropoïèse et pourront être relus par un cytologiste familier des atteintes constitutionnelles de la moelle osseuse car les aspects cytologiques peuvent être difficiles à différencier d'un SMD sans excès de blastes.

Diagnostic clinique et prise en charge

Le génotype de l'ABD est, comme le phénotype, très hétérogène. La transmission est le plus souvent sporadique (55% des cas); pour les formes familiales, elle est autosomique dominante et dans de rares cas de transmission liée à l'X.

Le premier gène identifié en 1999 a été, étonnamment pour une pathologie ayant un tropisme érythroïde aussi marqué, un gène codant pour une protéine de structure du ribosome, la RPS19; ce gène est muté chez 25% des patients^(5,6). Depuis, 16 autres gènes codant tous pour des protéines de structure du ribosome de la petite sous-unité (gènes RPS, ou de la grosse sous-unité (gènes RPL) ont été retrouvés mutés chez des patients ABD (figure 1) faisant de l'ABD le chef de file des ribosomopathies.



Auteurs



Thierry LEBLANC
Hématologue, PH.

Expertise :
maladies constitutionnelles de la moelle osseuse, maladies du globule rouge, cytopénies auto-immunes de l'enfant.

Correspondance :
service d'hématologie pédiatrique. Hôpital Robert-Debré, Paris.
thierry.leblanc@aphp.fr

Coécrit avec :

Lydie DA COSTA
Laboratoire d'hématologie. Hôpital Robert-Debré, Paris.
lydie.dacosta@aphp.fr

Liens d'intérêts :
les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

MOTS CLÉS

ANÉMIE DE
BLACKFAN-DIAMOND,
ÉRYTHROBLASTOPÉNIE,
RIBOSOMOPATHIE.

Figure 1 : génotype de l'ABD. Répartition des mutations des gènes de RP au cours de l'ABD. À part, identification de 2 patients porteurs de mutation du gène GATA1 (d'après Sankaran et al., J Clin Invest 2012 - DBA).



Globalement, une mutation est actuellement identifiée chez 70% des patients. Les gènes impliqués sont principalement : RPS19 (25%), RPL5 (7%), RPL11 (5%), RPS10 (3%), RPS26 (7%), RPS24 (2%), RPL35a (3%), RPS17 (1%), avec dans 20% des cas mise en évidence de grandes délétions non accessibles au séquençage classique mais identifiées par la CGH/SNP array (cf. encadré sur le diagnostic génétique). De rares cas (moins de 10 au niveau mondial) ont été rapportés comme liés à des mutations d'autres gènes, tous les 2 situés sur le chromosome X : GATA1 (avec pour ce gène une discussion nosologique car le profil phénotypique est différent de celui des patients ABD « classiques »), et TSR2 (qui code lui pour une protéine intervenant dans la synthèse des ribosomes)^(7,8).

Les mutations sont toujours retrouvées à l'état hétérozygote et l'homozygote est réputée létale. Tous les types de mutation sont décrits : mutation faux-sens, non-sens, insertions/délétions ou mutation des sites d'épissage.

Il existe peu de corrélation génotype/phénotype et celles qui existent concernent les aspects non hématologiques ; par exemple les patients porteurs de mutations dans le gène RPS19 sont classiquement moins sévères alors que ceux mutés pour RPL5 sont plus fréquemment polymalformatifs. Il n'y a pas de mosaïcisme décrit dans l'ABD jusqu'ici.

Prise en charge

Les deux principales options thérapeutiques sont le support transfusionnel et la corticothérapie au long cours. Le consensus actuel est ne pas débiter la corticothérapie avant l'âge de 1 an afin de préserver le capital statural de l'enfant et de maintenir une corticothérapie prolongée seulement si le seuil de dépendance n'est pas trop élevé (posologie maximale tolérable : 0,30 mg/kg/j voire 0,15 mg/kg/j)⁽¹⁾. Chez les patients corticosensibles, le taux d'hémoglobine peut être tout à fait normal ou subnormal ; il ne persiste qu'une macrocytose et parfois une leucopénie associée. Le maintien d'une érythropoïèse efficace restera le plus souvent dépendant d'une corticothérapie qui peut apparaître comme

donnée à doses homéopathiques mais qui se révèle néanmoins indispensable. L'ABD est ainsi la seule maladie pour laquelle un patient peut prendre des corticoïdes pendant des dizaines d'années... La greffe de moelle allogénique peut être discutée pour un patient corticorésistant disposant d'un donneur HLA identique dans sa fratrie (il faudra ici exclure la présence de la mutation présente chez le receveur, si elle est connue, ou sinon exclure un phénotype silencieux par un bilan hématologique dont le dosage d'ADAE), ou en cas d'évolution de la maladie vers une hémopathie maligne (leucémie ou SMD). L'Epo est inactive et il n'y a pas, à ce jour, d'autre option thérapeutique validée pour l'ABD⁽¹⁾.

Le suivi des patients ABD va varier selon l'âge et le traitement en cours :

- Chez l'enfant, la prise en charge des malformations associées peut être au premier plan. Il faudra aussi suivre de près sa croissance afin d'essayer d'optimiser sa taille définitive.

- Pour les patients transfusés, le suivi sera celui de tout patient sous programme transfusionnel. Le seuil transfusionnel doit être adapté à l'âge, au mode de vie et à la tolérance. L'objectif est de permettre un développement normal chez l'enfant et une bonne qualité de vie à tous les âges. La chélation devra être faite de façon optimale. Les patients atteints d'ABD sont en effet mis sous programme transfusionnel très tôt dans la vie et auraient par ailleurs une tendance à plus se surcharger que d'autres patients atteints d'anémie chronique à support transfusionnel égal.

- Le suivi du retentissement de la corticothérapie prolongée devra aussi être très rigoureux, en sachant que, même à très faible posologie, il y a un retentissement obligatoire sur la densité osseuse.

- À l'âge adulte peut se mettre en place un déficit immunitaire de type déficit commun variable qui doit être suivi, même s'il est rarement relié à des conséquences cliniques⁽⁹⁾. Enfin, une évolution vers un SMD ou une leucémie aiguë est à craindre de principe. Il pourrait aussi exister un excès de tumeurs solides et notamment des ostéosarcomes et des cancers coliques⁽³⁾.

■ Consultation et recours

Les patients ABD d'âge pédiatrique ou adulte peuvent être vus en consultation par le Dr Thierry LEBLANC dans le cadre de la filière MaRIH. Selon leur âge, ils seront vus sur le site Robert-Debré ou sur le site Saint-Louis.

Pour prise de RDV :

- secrétariat : hemato.pediatrique@rdb.aphp.fr

- Thierry LEBLANC : thierry.leblanc@aphp.fr

■ OFABD

L'OFBAD est l'observatoire Français des patients atteints d'anémie de Blackfan-Diamond.

Il a reçu un agrément de la CNIL et il est géré sur le site de l'URC Paris-Nord 2 (Pr Corinne ALBERTI).

Après accord du patient et création d'un login et d'un mot de passe, les données cliniques et biologiques peuvent être enregistrées en ligne à l'adresse suivante :

<http://urc-paris-nord2.aphp.fr/ofabd/load.php>

Le médecin référent aura accès aux données de ses patients.

Le nombre de patients enregistrés actuellement est de près de 356 patients (point au 12/10/2016).

■ Étapes du diagnostic génétique

L'approche génétique actuelle est celle d'un séquençage moyen débit « NGS » avec une puce dédiée aux pathologies du globule rouge. Cette technique permet le séquençage de l'ensemble des gènes impliqués dans l'ABD en une seule fois.

L'absence de mutation dans un des gènes réputés impliqués nécessite la réalisation d'une CGH/SNP array à la recherche de grandes délétions.

Enfin, si au terme de ces techniques aucune mutation n'est identifiée et que le phénotype de l'ABD est bien confirmé, un séquençage d'exomes est réalisé (propositus et ses deux parents).

Une étude fonctionnelle, faite dans un cadre de recherche fondamentale (L. Da Costa), devra valider tout nouveau gène candidat avant de reconnaître son rôle dans la physiopathologie de l'ABD.

Le résultat génétique sera ainsi adressé au clinicien dans un délai plus ou moins rapide en fonction de la mutation que présente le patient.

Modalités de prélèvement (hors DPN) :

Prélèvement : 2 tubes de 5ml de sang sur EDTA si l'âge le permet, ou 2 tubes de 2.7ml.

Possibilité de prélever 2 tubes pédiatriques monovette de 1.2ml chez les nourrissons jusqu'à un an, voire même de 2 microtubes de 500 µl chez les nouveau-nés.

NB : les tubes doivent être agités par retournement (5 à 6 rotations) pour éviter la coagulation. Ils doivent être étiquetés (nom, prénom, date de naissance du sujet prélevé).

Conservation : à température ambiante.

Emballage : emballer les tubes soigneusement bouchés dans un colis afin de bien les protéger des chocs, ou dans un sachet rouge pour les prélèvements internes à l'hôpital.

Acheminement : à température ambiante et le plus rapidement possible.

Pièces à joindre : **consentement signé pour l'étude génétique (pièce annexe), un arbre généalogique et un résumé de l'histoire clinique du patient (cf. fiche associée).** Merci de nous contacter pour que nous vous envoyions les modalités d'envoi et documents obligatoires à joindre.

Personnes à contacter (merci de prévenir 8 à 10 jours à l'avance) :

- Technicienne référente : Julie Galimand au 01 40 03 40 85 / julie.galimand@rdv.aphp.fr

- Médecin référent : Dr Lydie Da Costa au 01 40 03 41 66 / lydie.dacosta@rdv.aphp.fr

Adresse d'envoi :

Pr L. Da Costa / Julie Galimand
Service d'Hématologie Biologique
Hôpital Robert-Debré
48, Bvd Sérurier
75 935 Paris Cedex 19,
France.

■ Ce qu'il faut retenir

- L'anémie de Blackfan-Diamond est la seule erythroblastopénie constitutionnelle connue et le chef de file des ribosomopathies.
- La prise en charge repose principalement sur les corticoïdes pour les patients corticosensibles ou sur les transfusions. Environ 40% des patients sont dépendant au long cours des transfusions et cette proportion pourrait augmenter avec l'âge. Une greffe de moelle peut être discutée pour les formes les plus sévères.
- Un diagnostic génétique est maintenant possible pour près de 80% des patients.

■ Références

1. Vlachos A, et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol* 142, 859-876 (2008).
2. Lipton JM & Alter BP. Heritable cancer: Rounding up the not so usual suspects. *Pediatr Blood Cancer* (2016).
3. Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E et al. Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Blood* 119, 3815-3819 (2012).
4. Willig TN, et al. Diamond Blackfan anemia: clinical and epidemiological studies with identification of new long-term prognosis factors from the analysis of a registry of 234 patients. *Pediatr Res* 46, 553-561 (1999).
5. Draptchinskaia N, et al. The gene encoding ribosomal protein S19 is mutated in Diamond-Blackfan anaemia. *Nat Genet* 21, 169-175 (1999).
6. Willig TN, et al. Mutations in ribosomal protein S19 gene and diamond blackfan anemia: wide variations in phenotypic expression. *Blood* 94, 4294-4306 (1999).
7. Sankaran VG, et al. Exome sequencing identifies GATA1 mutations resulting in Diamond-Blackfan anemia. *J Clin Invest* 122, 2439-2443 (2012).
8. Gripp KW, et al. Diamond-Blackfan anemia with mandibulofacial dystostosis is heterogeneous, including the novel DBA genes TSR2 and RPS28. *Am J Med Genet A* 164A, 2240-2249 (2014).
9. Khan S, Pereira J, Darbyshire PJ, et al. Do ribosomopathies explain some cases of common variable immunodeficiency? *Clin Exp Immunol.* 2011 Jan;163(1):96-103.



L'e-université LMC France : un pôle de formation e-learning créé par LMC France à destination des patients et leurs proches.

Répondant aux engagements pris dans le Livre Blanc des 2ds Etats généraux de la

LMC paru lors de la 6^{ème} Journée mondiale, l'e-université LMC France s'inscrit dans l'évolution du rôle du patient dans la gestion de sa maladie.

Connaître sa propre pathologie permet aux patients de mieux vivre sa maladie et de devenir acteur de sa santé au quotidien et auprès des soignants.

Selon une enquête émanant des seconds Etats Généraux de la LMC, 91% des personnes atteintes de la LMC sont intéressées par une formation afin de mieux

vivre leur maladie et mieux connaître leur environnement.

La LMC est une maladie rare dont les patients sont géographiquement isolés et parfois fatigués par leur traitement, c'est pourquoi LMC France a choisi de créer une formation en ligne.

La e-université LMC France est proposée gratuitement aux patients et à leurs proches.

La formation est composée de plusieurs modules autour de thèmes spécifiques liés à la maladie et un conseil scientifique garantit les informations diffusées.

L'e-université participe au processus du parcours de soins du patient de façon ludique, simple et innovante avec, entre autres, des vidéos, des documents, des quiz,

des cours virtuels en direct avec des experts et des regroupements en présentiel. Pour tout renseignement ou inscription, rendez-vous sur www.lmc-france.fr



Les cytopénies auto-immunes de l'enfant

Les cytopénies auto-immunes de l'enfant sont des maladies rares auxquelles tout pédiatre peut être confronté, souvent dans l'urgence. Si certaines cytopénies d'allure post-infectieuse peuvent guérir spontanément, le contexte clinique immunologique souvent associé justifie une évaluation spécialisée. En l'absence d'études contrôlées, peu de traitement ayant l'AMM chez l'enfant dans ces indications, la stratégie thérapeutique reste guidée par l'opinion des experts.

Purpura thrombopénique immunologique (PTI)

Le PTI est la cytopénie auto-immune la plus fréquente de l'enfant avec une incidence en France de 2.99/100 000 enfants de moins de 18 ans, à un âge moyen de 5,7 ans. C'est un diagnostic d'exclusion, en particulier des maladies plaquettaires constitutionnelles. L'incidence des hémorragies létales est faible, de l'ordre de 0,1 à 0,9% des cas.

Le PTI de l'enfant est, dans près de 80% des cas, de courte durée et rapidement résolutif. Le passage à la chronicité (plus de 12 mois d'évolution) s'observe plus souvent chez les enfants de plus de 10 ans (50%) que chez le nourrisson (10 %).

La prise en charge du PTI de l'enfant a fait l'objet de recommandations publiées. Les signes de gravité clinique (Buchanan > 3) ou hématologique (plaquettes < 10x10⁹/l) d'un PTI n'indiquent une escalade thérapeutique que dans 10-20% des cas. L'abstention thérapeutique se justifie pour la majorité des patients.

En première ligne, en cas de signes de gravité, les immunoglobulines polyvalentes ou une corticothérapie de courte durée sont d'efficacité transitoire. Ces traitements permettent pour la majorité des enfants de passer le cap des premiers mois d'évolution.

En seconde ligne, la splénectomie est le traitement de référence, comme chez l'adulte. Elle permet 80% de guérison, mais le risque infectieux et thrombotique définitif fait décaler le plus possible son indication, au-delà de 12 mois d'évolution. Plusieurs traitements sont proposés de façon non contrôlée pour essayer de la retarder, de l'éviter ou en cas d'échec : azathioprine, hydroxychloroquine, mycophénolate mofétil, vinblastine, rituximab, ou encore les analogues de la thrombopoïétine. Les mesures symptomatiques d'accompagnement de la vie quotidienne restent au premier plan.

Anémie hémolytique auto-immune (AHA)

L'incidence de l'AHA est 3 à 5 fois moins élevée que celle du PTI., estimée en France à 0.81/100 000 enfants de moins de 18 ans. C'est une maladie du jeune enfant (âge médian 3.7 ans). Le début est brutal avec un taux d'hémoglobine médian à 4 g/dl, des signes de gravité hémodynamiques dans 3% des cas, et une érythroblastopénie initiale dans 29% des cas. Le test de Coombs est de type complément

isolé dans 24% des cas, et IgG/IgG+c dans 76% des cas révélant souvent un terrain dysimmunitaire. Dans l'expérience française de plus de 300 patients, une infection est documentée au diagnostic dans 10-15% des cas (EBV, mycoplasme, CMV, parvovirus), et les AHA sont secondaires à un déficit immunitaire génétiquement identifié ou un lupus dans 4% des cas, associées à des anomalies immunologiques diverses dans 60% des cas, et d'allure primitive dans 60% des cas. Pour environ 10% des enfants, une prédisposition génétique peut être suspectée.

Des manifestations dysimmunitaires peuvent apparaître à tout moment de l'évolution, parfois plusieurs années après à l'âge adulte : autres maladies auto-immunes, hypogammaglobulinémie, lymphoprolifération non maligne ou granulomes. Le contexte d'hémopathie maligne sous-jacente de l'adulte n'est pas retrouvé chez l'enfant. La fréquence et la gravité des AHA de nourrissons renforcent l'hypothèse d'une pathologie constitutionnelle génétique. L'association d'une AHA avec une hépatite à cellules géantes définit une forme spécifique de cet âge, très rare et sévère.

La corticothérapie est le traitement urgent de première intention des AHA de l'enfant. L'obtention d'une rémission complète en 2 à 4 semaines permet la diminution progressive des posologies sur 2 à 3 mois pour les formes avec TC-c, et 9-12 mois pour les formes avec TC-IgG/IgG+c. Une transfusion en culot globulaire est nécessaire dans plus de 80% des cas, pour passer le cap d'une déglobulisation brutale et profonde.

Dans 30 à 40% des cas, une corticorésistance, une corticodépendance de haut niveau, ou des rechutes sont constatées. Une centaine d'observations pédiatriques témoignent d'une réponse au rituximab dans 80% de ces cas. La splénectomie a permis d'obtenir une survie sans rechute de 60% à 2 ans dans une étude rétrospective de 16 enfants atteints d'AHA isolée, mais au prix d'un risque infectieux majoré. L'azathioprine, la ciclosporine ou le mycophénolate mofétil sont régulièrement utilisés, mais aucun traitement n'a réellement fait la preuve de sa supériorité. L'évolution prolongée justifie souvent la poursuite d'une surveillance spécialisée.

Syndrome d'Evans (SE)

La fréquence du SE est d'environ 30% de celle de l'AHA et moins de 1% de celle du PTI. L'étude de près de 200 cas de SE de l'enfant montre

■ Auteurs



Nathalie ALADJIDI
Hématologue, PH.

Expertise :
membre de la SHIP, du conseil scientifique et du comité de pilotage de la filière MaRIH. Médecin coordonnateur du centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant (CEREVANCE). CIC 1401, INSERM CICP.

Correspondance :
unité d'hémo-oncologie pédiatrique, Hôpital des Enfants-Pellegrin. Place Amélie Raba Léon. 33000 Bordeaux. nathalie.aladjidi@chu-bordeaux.fr

Coécrit avec :

Yves PÉREL
Hématologue, PU-PH.

Liens d'intérêts :
les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

MOTS CLÉS

PÉDIATRIE,
CYTOPÉNIES AUTO-IMMUNES,
AHA,
PTI,
SYNDROME D'EVANS.

■ Contacts & site web

Retrouvez l'actualité du CEREVANCE et l'ensemble des informations sur la prise en charge des cytopénies auto-immunes de l'enfant (recours, diagnostics, recommandations de prise en charge...) sur notre site internet : www.cerevance.org

■ Comment demander un avis d'expertise ?

Les médecins comme les particuliers peuvent adresser une demande d'avis au CEREVANCE avec les informations suivantes :

- l'histoire médicale du patient,
- les problèmes posés (+ le degré d'urgence),
- les derniers bilans biologiques, radiologiques et/ou génétiques,
- coordonnées afin que nous puissions vous contacter.

Par courrier : Dr. Nathalie Aladjidi CEREVANCE - Groupe Hospitalier Pellegrin - Hôpital des Enfants Place Amélie Raba Léon 33076 Bordeaux CEDEX.

Par fax au 05 57 82 02 79 (À l'attention du Docteur Nathalie Aladjidi.)

Par e-mail à nathalie.aladjidi@chu-bordeaux.fr

qu'il débute par l'association d'une AHAI et d'un PTI dans 30% des cas, un PTI isolé dans 30% des cas, une AHAI isolée dans 30% cas, avec un délai médian entre les 2 cytopénies de 2,5 ans (0,1 à 11). Une neutropénie immunologique s'y associe dans 25% des cas.

Plus souvent encore que l'AHAI, le SE de l'enfant peut s'associer à tout moment de l'évolution, à des affections immunologiques hétérogènes, qui peuvent apparaître après plusieurs mois ou années. En 2016, un déficit immunitaire primitif peut être caractérisé dans 10% des cas, et ce pourcentage devrait augmenter dans les années qui viennent, grâce au réseau constitué de cliniciens et de chercheurs, et aux nouveaux outils de diagnostic génétique.

Le taux de mortalité du SE de l'enfant est encore de 9% dans la cohorte française, dû à des complications hémorragiques létales de la thrombopénie ou à des complications infectieuses. Une ou plusieurs secondes lignes de traitement ont été nécessaires pour 70% des patients, de façon prolongée. La splénectomie est clairement moins efficace que dans le cas d'un PTI ou d'une AHAI isolés. L'efficacité du rituximab, du mycophénolate mofétil, de la ciclosporine, de l'azathioprine a été rapportée dans de très petites séries rétrospectives. Malgré les contraintes et les risques des traitements immunosuppresseurs et le caractère imprévisible des poussées, la qualité de vie des patients reste le plus souvent préservée.

■ Références

1. Provan et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Jan 14;115(2).
2. Neunert et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011 Apr 21;117(16).
3. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) PTI et AHAI de l'adulte et de l'enfant. Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte (B. Godeau), centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant (Y. Perel), Octobre 2009.
4. Aladjidi et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica*. 2011 May; 96(5).
5. Aladjidi N et al. Evans Syndrome in Children: Long-Term Outcome in a Prospective French National Observational Cohort. *Front Pediatr*. 2015;3.
6. Moulis G et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 2014;124(22).



Présentation du CEREVANCE

Le Centre de Référence National des Cytopénies Auto-immunes de l'Enfant, CEREVANCE, est coordonné à Bordeaux et s'adosse sur les équipes d'hématologie pédiatrique des CHU de chaque région.

Ce centre de référence est un centre multisite :

- Site coordonnateur : CHU Bordeaux, Pr Pérel, Dr Aladjidi.
- Site n° 2 : Hôpital Armand Trousseau (AP-HP) : Pr Leverger.
- Site n° 3 : Hôpital Necker (AP-HP) : Pr Fischer, Dr Picard, Dr Rieux-Laucat.
- Site n° 4 : Hôpital Robert-Debré (AP-HP), Dr Leblanc.
- Site n° 5 : CHU Montpellier, Dr Jeziorski.

Les missions du centre sont :

- Coordination du réseau de soins national : suivi partagé des patients avec le centre de compétence régional de leur lieu de résidence, via leur enregistrement dans la cohorte prospective nationale de suivi OBS/CEREVANCE (cette cohorte rassemble en 2016 les données de plus de 1 200 patients).

- Expertise : les demandes d'avis diagnostiques ou thérapeutiques sont gérées sous forme d'avis donnés par téléphone ou courrier électronique par les membres experts du CMR. Les cas les plus difficiles sont discutés au niveau national sous forme de RCP téléphoniques ou électroniques ou lors de la journée annuelle.
- Valorisation : participation du CRMR à la recherche médicale sur ces maladies : recherche clinique via la base de données OBS/CEREVANCE; biothèque pour 208 patients (INTS, Paris, PHRC 2005); immunogénétique avec les laboratoires de diagnostic et de recherche des Pr Picard (CEDI, Necker) et Dr Rieux-Laucat (Institut IMAGINE); et thérapeutique (financement ANSM 2013 pour étudier la balance bénéfice risque des traitements).
- Formation : cours de DES, DU, DIU, EPU. Articles didactiques. Coordination de la rédaction de documents consensus d'aide au diagnostic/recommandations thérapeutiques, et de leur diffusion.
- Communication : organisation de réunions de formation et d'information centrées sur les études en cours, l'actualité bibliographique et les dossiers difficiles.
- Partenariat étroit avec l'association de patients O'CYTO centré sur les besoins de patients et familles (<http://www.o-cyto.org>) : documents pratiques (livret « PTI et sport »), organisation de journées et week end de rencontres.



Prise en charge des cytopénies auto-immunes de l'adulte : actualités et perspectives

Les principales cytopénies auto-immunes de l'adulte prises en charge par le centre de référence labellisé des cytopénies auto-immunes de l'adulte sont le purpura thrombopénique immunologique, les anémies hémolytiques auto-immunes et le syndrome d'Evans. Cet article est centré sur l'actualité de la prise en charge de ces pathologies et met en exergue l'apport du centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte qui, par ses travaux de recherche translationnelle et de recherche clinique, a largement contribué à l'amélioration des connaissances.

Les principales cytopénies auto-immunes (CAI) prises en charge au sein du réseau labellisé du centre de référence des CAI de l'adulte sont le purpura thrombopénique immunologique (PTI), les anémies hémolytiques auto-immunes (AHA) et le syndrome d'Evans qui associe les deux pathologies précédentes et parfois également une neutropénie auto-immune. Grâce aux travaux de recherche menés au cours des deux dernières décennies et auxquels le centre de référence a très largement contribué, nous connaissons maintenant beaucoup mieux l'épidémiologie de ces pathologies et des progrès considérables ont été obtenus dans la compréhension de leur physiopathologie. L'avènement de nouvelles voies thérapeutiques au premier rang desquelles on retiendra les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (TPO-RA) et le rituximab, a profondément modifié leur prise en charge thérapeutique même si la splénectomie, qui était jusqu'ici la pierre angulaire du traitement des formes chroniques sévères, garde encore toute sa place. L'enrichissement de l'arsenal thérapeutique rend la prise en charge paradoxalement plus complexe car il n'existe pas de consensus clair sur l'ordre dans lequel les différents traitements disponibles doivent être utilisés. Le traitement doit donc être personnalisé. Ces difficultés justifient pleinement l'existence du centre de référence qui regroupe des hématologues et des médecins internistes, et dont l'un des rôles consiste à offrir l'expertise nécessaire à la prise en charge des patients atteints des formes les plus complexes et les plus sévères. Le centre a également pour responsabilité de proposer une stratégie de prise en charge consensuelle, ce qui justifie que les protocoles nationaux de diagnostic et de soins du PTI et des AHA, qui ont été rédigés en 2009 sous l'égide de la haute autorité de santé, soient actuellement en cours de révision (publications prévues début 2017). Enfin, il faut souligner l'importance des associations de malades dans la prise en charge des pathologies chroniques qui facilitent les échanges entre les patients et les équipes médicales et contribuent à la diffusion d'une information pertinente et adaptée auprès des patients et de leur entourage. À ce titre, la création récente de l'association O'CYTO⁽¹⁾ et de l'association AMAPTI⁽²⁾ sont d'un apport important.

Purpura thrombopénique immunologique

Les travaux épidémiologiques menés au plan international, et en particulier en France, montrent que le PTI touche toutes les tranches d'âge^(3,4). L'âge moyen du diagnostic est supérieur à 50 ans avec une prédominance féminine observée uniquement avant l'âge

de 60 ans. Il faut souligner que la prise en charge des formes gériatriques est plus difficile tant au plan diagnostique, avec le risque de méconnaître un syndrome myélodysplasique, qu'au plan thérapeutique en raison d'un risque hémorragique plus important et de la fréquence des co-morbidités⁽⁵⁾. Il est bien démontré que, contrairement aux formes pédiatriques, le PTI de l'adulte passe très fréquemment à la chronicité (définie par une durée d'évolution supérieure à 1 an) et avec une probabilité de guérison spontanée qui devient alors très faible à ce stade, ce qui peut alors justifier la réalisation d'une splénectomie.

Au plan thérapeutique, bien que n'ayant pas d'AMM dans cette indication mais alors qu'il bénéficie d'une recommandation temporaire d'utilisation en cours de révision, le rituximab fait désormais partie intégrante de l'arsenal thérapeutique et les travaux menés, notamment par le centre de référence, ont montré que le taux de réponse initial est de 60% avec 40% de réponse à 2 ans⁽⁶⁾. Malheureusement, il n'existe pas à ce jour de facteur prédictif de réponse clairement établi et le risque de rechute à long terme est élevé. Une étude rétrospective multicentrique internationale à laquelle le centre de référence a participé montre qu'à 5 ans, le pourcentage de répondeur n'est plus que de 20% chez l'adulte⁽⁷⁾. Le registre multicentrique prospectif actuellement en cours en France ayant inclus près de 250 malades permettra d'avoir une appréciation plus précise de la réponse à long terme et permettra peut-être d'identifier des facteurs prédictifs de réponse⁽⁶⁾. Plusieurs jeunes chercheurs appartenant au réseau du centre de référence ont conduit des travaux de recherche translationnelle du plus grand intérêt qui permettent de mieux comprendre à la fois les raisons de l'absence de réponse à ce traitement chez certains patients et également les mécanismes qui sous-tendent la rechute chez les patients qui répondent initialement⁽⁸⁻¹⁰⁾. Ces travaux, qui ont porté sur l'étude des populations lymphocytaires et plasmocytaires à potentiel auto-réactif de la rate, suggèrent que l'association du rituximab avec d'autres traitements tels que la dexaméthasone ou le bélimumab pourrait augmenter significativement à la fois le taux de réponse et sa durée. La tolérance de ces associations et notamment le risque potentiel d'induire une hypogammaglobulinémie devra cependant être vérifié dans le cadre d'essais cliniques qui devraient débuter en 2017 (étude RITUX-PLUS dans le cadre d'un projet d'ANR translationnelle). Les TPO-RA sont la seconde voie thérapeutique qui a contribué à modifier considérablement la prise en

■ Auteurs



Bertrand GODEAU
PU-PH.
www.pti-ahai.fr

Expertise :
médecine interne, cytopénies auto-immunes de l'adulte.

Liens d'intérêts :
activités d'expertise rémunérées pour les laboratoires AMGEN, ARGENX, LFB, Novartis/GSK et Roche.
Il a reçu des fonds pour la recherche de la part du laboratoire Roche.

Correspondance :
centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte, Service de Médecine Interne, APHP, UPEC
CHU Henri Mondor, 94010 Créteil cedex.
bertrand.godeau@aphp.fr

Coécrit avec :

Marc MICHEL
PU-PH.

Expertise :
médecine interne, cytopénies auto-immunes de l'adulte.

Liens d'intérêts :
orateur pour des symposia pour les laboratoires Amgen Novartis et Roche, missions d'expertise pour le laboratoire Novartis

Correspondance :
marc.michel2@aphp.fr

MOTS CLÉS

PURPURA THROMBOPÉNIQUE IMMUNOLOGIQUE, ANÉMIES HÉMOlyTIQUES AUTO-IMMUNES, SYNDROME D'EVANS, RITUXIMAB, SPLÉNECTOMIE, AGONISTES DU RÉCEPTEUR DE LA THROMBOPOÏÉTINE.



charge du PTI. Ils sont disponibles en France depuis 7 ans et ont obtenu récemment une extension de leur indication par les autorités de santé avec la possibilité de les prescrire désormais avant splénectomie.

Ces traitements, qui augmentent la production de plaquettes mais qui, en théorie, ne devraient pas modifier la réponse immunologique, sont remarquablement efficaces avec un taux de réponse initial de plus de 80% et une réponse soutenue dans plus de 50% des cas tant que le traitement est maintenu. Deux agonistes sont actuellement commercialisés, le romiplostim et l'eltrombopag. Les travaux menés par le centre de référence ont permis de montrer qu'en cas d'inefficacité ou d'intolérance de l'un des traitements, un alternance ou « switch » pour l'autre TPO-RA permet d'obtenir une réponse dans plus de 50% des cas⁽¹¹⁾. Nos travaux ont permis également de montrer que, de manière surprenante, une rémission prolongée peut persister chez des patients répondeurs en dépit de l'arrêt du traitement par TPO-RA⁽¹²⁾. Un PHRC national va démarrer prochainement (étude STOPAGO) pour confirmer ces données. Une étude rétrospective multicentrique menée par le centre de référence a également permis de mettre en évidence qu'en cas de PTI sévère multiréfractaire, l'association d'un TPO-RA et d'un immunosuppresseur semble être la stratégie thérapeutique la plus efficace⁽¹³⁾. Les limites d'utilisation des TPO-RA tiennent à leur coût très élevé et aux interrogations qui demeurent concernant leur toxicité à long terme, mais en soulignant que les données de sécurité à court et moyen terme sont très rassurantes. Un risque de thrombose qui n'apparaissait pas dans les études pivotales menées contre placebo dans des populations sélectionnées émerge, notamment lorsque le traitement est utilisé chez des patients à risque de thrombose (patients âgés, présence d'anticorps anti-phospholipides, etc...). Malgré le développement de ces nouvelles voies thérapeutiques, la splénectomie reste un traitement d'actualité au cours du PTI. Les travaux menés par le centre de référence ont néanmoins confirmé que la splénectomie est associée à la survenue d'infections à germes encapsulés, même à très long terme, et également à un risque accru de thrombose veineuse ou artérielle, y compris très à distance de la splénectomie⁽¹⁴⁾. Ce surrisque de thrombose doit désormais être pris en compte et prévenu en cas de situation thrombogène (immobilisation chirurgie, etc...). Enfin, les « vieux » traitements du PTI ne doivent pas être oubliés (immunosuppresseurs, danatrol, dapsonne...) et un PHRC national est actuellement en cours (étude DAPS-ITP) visant à comparer en ouvert la dapsonne à un traitement standard en 2^{ème} ligne chez des patients atteints de PTI nouvellement diagnostiqué ou persistant qui rechutent après un traitement de première ligne.

Anémies hémolytiques auto-immunes

Les AHAI sont 8 à 10 fois plus rares que le PTI, ce qui explique probablement pourquoi nous disposons malheureusement de beaucoup moins de données dans la littérature et qu'il est plus difficile de conduire des essais thérapeutiques. On oppose les AHAI à auto-anticorps « chauds » (2/3 des cas), aux AHAI à anticorps « froids », représentées principalement par la maladie des agglutinines froides (MAF), qui est une maladie clonale et dont la classification dans le groupe des AHAI est contestable.

Un travail monocentrique mené par le centre de référence a permis de préciser les caractéristiques des AHAI à anticorps chauds et a confirmé que, contrairement au PTI, elles sont associées à une autre pathologie dans plus de la moitié des cas, et en particulier à une hémopathie lymphoïde ou une connectivite (Lupus, Sjögren)⁽¹⁵⁾. Comme au cours du PTI, le rituximab, bien que n'ayant pas d'AMM, a désormais toute sa place dans l'arsenal thérapeutique et un essai prospectif contre placebo, mené par le centre de référence, a montré que ce traitement, comparé à la seule corticothérapie, augmentait le taux de rémission à 1 et 2 ans⁽¹⁶⁾. Le rituximab est également intéressant lorsque l'AHAI est associée à un lupus⁽¹⁷⁾ ou lorsqu'elle complique l'évolution d'un déficit immunitaire commun variable⁽¹⁸⁾.

Au cours de la MAF, le rituximab en monothérapie est relativement décevant car les rechutes sont quasi constantes au-delà de 1 an. Dans ce cas, le rituximab peut être associé à un autre immunosuppresseur tel que la fludarabine ou la bendamustine mais au prix d'un risque d'infection grave nettement majoré qui doit faire réserver ces associations aux formes les plus graves. Au cours des AHAI à autoanticorps froids, l'hémolyse, qui peut être en partie intravasculaire, fait intervenir l'activation du complément. Le développement actuel d'inhibiteurs du complément dans cette indication ouvre des perspectives prometteuses⁽¹⁹⁾.

Syndrome d'Evans

Il s'agit d'une pathologie exceptionnelle. La survenue d'une AHAI à autoanticorps chauds et d'un PTI n'est pas forcément synchrone. Au cours du syndrome d'Evans de l'adulte, l'AHAI apparaît plus grave et plus difficile à prendre en charge que le PTI. Comme au cours des AHAI à autoanticorps chauds, une étude internationale conduite par le centre de référence a montré que le syndrome d'Evans est fréquemment associé à une autre pathologie (hémopathie lymphoïde, connectivites, déficit immunitaire)⁽²⁰⁾. Le pronostic reste sévère avec une mortalité nettement plus élevée qu'au cours du PTI. La prise en charge thérapeutique rejoint celles adoptées au cours du PTI et des AHAI, et le syndrome d'Evans devrait bénéficier des progrès obtenus au cours de ces deux pathologies. Une nette amélioration du pronostic peut donc être espérée.

Conclusion

La prise en charge des CAI a clairement bénéficié des résultats de la recherche translationnelle et des études cliniques permettant ainsi de mieux comprendre la physiopathologie de ces maladies et assurant le développement de nouvelles voies thérapeutiques. L'effort de recherche doit cependant être maintenu et la rareté de ces pathologies rend indispensable la conduite de travaux coopératifs, notamment pour préciser la meilleure stratégie de 2^{ème} ligne dans le PTI en fonction du profil du patient. Les travaux menés par le centre de référence depuis la labellisation, qui remonte à 2005, confirment l'intérêt du regroupement des forces et du travail en réseau. Les liens avec les associations de malades et l'ouverture d'un site internet sous l'égide de la filière MaRIH devrait faciliter la diffusion de l'information et des connaissances permettant ainsi que les travaux de recherche réalisés profitent au plus grand nombre.

■ Ce qu'il faut retenir

- La meilleure connaissance de l'épidémiologie et de la physiopathologie des cytopénies auto-immunes, grâce à la conduite de travaux de recherche clinique et translationnelle, a permis des avancées significatives dans la prise en charge thérapeutique.
- Le rituximab est largement indiqué dans le traitement des cytopénies auto-immunes et les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine constituent un des piliers du traitement du purpura thrombopénique immunologique. Malgré ces avancées, la splénectomie reste indiquée dans les formes les plus sévères.
- Le travail en réseau facilité par la labélisation du centre de référence et la création d'associations de malades ont largement contribué à améliorer la prise en charge des patients.

■ Références

1. Association O'CYTO. <http://www.o-cyto.org/>
2. Association AMAPTI. <http://www.amapti.org/>
3. Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 2014;124:3308-15.
4. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M et al. Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. *Haematologica*. 2016 ; 101:1039-45.
5. Mahévas M, Michel M, Godeau B. How we manage immune thrombocytopenia in the elderly. *Br J Haematol*. 2016;173:844-56.
6. Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood*. 2014 ;124:3228-36.
7. Patel VL, Mahévas M, Lee SY et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012; 119:5989-95.
8. Audia S, Samson M, Guy J et al. Immunologic effects of rituximab on the human spleen in immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;118:4394-400.
9. Audia S, Samson M, Mahévas M et al. Preferential splenic CD8(+) T-cell activation in rituximab-nonresponder patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013;122:2477-86.
10. Mahévas M, Patin P, Huetz F et al. B cell depletion in immune thrombocytopenia reveals splenic long-lived plasma cells. *J Clin Invest*. 2013;123:432-42.
11. Khellaf M, Viallard JF, Hamidou M et al. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2013;98:881-7.
12. Mahévas M, Fain O, Ebbo M, et al. The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study. *Br J Haematol*. 2014;165:865-9.
13. Mahévas M, Gerfaud-Valentin M, Moulis G et al. Characteristics, outcome, and response to therapy of multirefractory chronic immune thrombocytopenia. *Blood*. 2016;128:1625-30.
14. Thai L, Mahévas M, Roudot-Thoraval F et al. Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia. *Medicine*, 2016 in press.
15. Roumier M, Loustau V, Guillaud C. Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients. *Am J Hematol*. 2014;89:E150-5.
16. Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F et al. A Randomized and Double-Blind Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Rituximab for Warm Auto-Immune Hemolytic Anemia in Adults (the RAIHA study). *Am J Hematol*. 2016, in press.
17. Serris A, Amoura Z, Terrier B et al. Can Rituximab be Useful for Treating SLE-Associated Immune Cytopenias ? Results from a Retrospective Multicentre Study on 62 Patients. Oral communication, 58th annual congress of ASH, San Diego, USA, december 2016.
18. Gobert D, Bussel JB, Cunningham-Rundles C et al. Efficacy and safety of rituximab in common variable immunodeficiency-associated immune cytopenias: a retrospective multicentre study on 33 patients. *Br J Haematol*. 2011;155:498-508.
19. Risitano AM, Marotta S. Therapeutic complement inhibition in complement-mediated hemolytic anemias: Past, present and future. *Semin Immunol*. 2016; 28:223-40.
20. Michel M, Chanet V, Dechartres et al. A The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood*. 2009;114:3167-72.



Connaître et Combattre les Myélodysplasies

L'association CCM (Connaître et Combattre les Myélodysplasies) et le Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) organisent le samedi 25 mars 2017 la 6^{ème} Journée Nationale d'Information sur les myélodysplasies. Cette journée est destinée aux patients et leurs proches et leur permettra de rencontrer les meilleurs spécialistes de la maladie et d'échanger entre eux à Annecy, Avignon,

Besançon, Bordeaux, Caen, Clermont Ferrand, Lille, Limoges, Lyon, Marseille, Nancy, Nantes, Nice, Paris, Perpignan, Rennes, Rouen, Strasbourg, Toulouse et Tours.

La participation à cette journée est gratuite mais l'inscription est obligatoire sur <http://www.journeemyelodysplasies.org/>

Des invitations sont disponibles auprès des professionnels de santé dans les services d'hématologie ou sur demande au 06 77 99 01 01.



Centre de référence de l'histiocytose Langerhansienne

L'histiocytose Langerhansienne est une maladie rare qui touche les patients à tout âge de la vie et peut atteindre virtuellement tous les organes. Sa présentation clinique et son pronostic sont très variables. Sa prise en charge thérapeutique, bien codifiée chez l'enfant, s'est bien structurée chez l'adulte. La découverte de la présence de la mutation BRAFV600E dans 50% des lésions ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques.

L'histiocytose Langerhansienne (HL) est une maladie rare d'étiologie indéterminée, caractérisée par l'infiltration des organes atteints par des cellules exprimant le CD1a et/ou la langerine (CD207), le plus souvent organisées en granulomes.

Épidémiologie

L'HL est particulièrement rare, cosmopolite et survient de façon sporadique. Elle peut se déclarer à tout âge de la vie, du nouveau-né aux sujets âgés. Son incidence est de 4,6/million chez les enfants de moins de 15 ans avec un âge médian au diagnostic d'environ 2 ans⁽¹⁾. En France, sa fréquence est d'environ 200 nouveaux cas/an. Chez l'adulte, le pic de survenue est entre 20 et 40 ans.

Présentation clinique (figure 1)

Elle est très hétérogène et réalise des tableaux cliniques très divers, de sévérité variable^(1,3). L'HL peut atteindre pratiquement tous les organes. Les formes cliniques sont classées selon le nombre et le type d'organes atteints. L'HL mono-tissulaire touche avant tout l'os (« granulome éosinophile »), le poumon chez l'adulte, et parfois la peau chez l'enfant. L'HL systémique touche 2 organes ou plus, de façon variable l'os, la peau, la tige pituitaire, le poumon, les ganglions, plus rarement le système nerveux central. L'atteinte de certains organes dits « à risque » (foie, rate atteinte hématologique), réalise un tableau clinique aigu sévère (« Letterer-Siwe ») qui s'observe surtout chez l'enfant de moins de 2 ans, plus rarement chez les patients âgés. L'HL systémique représente 40% des cas de l'enfant et 30% chez l'adulte.

- L'atteinte osseuse (50-80% des cas, uni- ou pluri-focale), entraîne une lyse osseuse à l'emporte-pièce et concerne le squelette axial et céphalique : crâne, mâchoires, vertèbres, bassin, côtes, clavicules, partie proximale des os longs. Elle peut s'étendre aux tissus mous ou aux structures adjacentes.

- L'atteinte cutanée (30% des cas chez l'enfant) est très polymorphe et s'observe surtout dans les formes systémiques de l'HL. Elle touche électivement le tronc, la face, le cuir chevelu et les plis cutanés. L'atteinte des muqueuses génitales (anale ou vulvaire) souvent invalidante est plus fréquente chez l'adulte.

- L'atteinte de la tige pituitaire entraîne un diabète insipide (25% des cas) révélé par un syndrome polyuropolydipsique. Il peut s'y associer une atteinte de l'antéhypophyse.

- L'atteinte pulmonaire peut s'observer dans une forme systémique d'HL à tous âges ou être isolée chez l'adulte, électivement chez le sujet jeune fumeur. Elle peut se compliquer de pneumothorax.

- L'atteinte ganglionnaire concerne surtout les ganglions cervicaux et axillaires, exceptionnellement le médiastin chez l'adulte.

- L'atteinte hépatique peut être aiguë avec hépatomégalie, prendre un aspect pseudo-tumoral, ou réaliser une cholangite sclérosante chronique.

- Une splénomégalie peut être présente. L'atteinte hématologique, (formes sévères du nourrisson < 2 ans), peut concerner toutes les lignées, et nécessiter des transfusions répétées.

- L'atteinte neurologique centrale est rare : la forme tumorale granulomateuse est responsable de tableaux déficitaires et ou d'épilepsie en fonction de la localisation des lésions ; la forme neuro-dégénérative, sans infiltration par des cellules CD1a, peut compliquer l'évolution d'une HL avec diabète insipide et donner lieu à des tableaux cérébelleux et neuropsychiques invalidants.

Pathogénie

En 2010, une équipe américaine a montré l'activation constante de la voie des MAPKineses (MAPK) dans les lésions d'HL⁽⁴⁾ (figure 2). La moitié des lésions, quel que soit l'organe atteint, présente une mutation de l'oncogène BRAF (mutation BRAF^{V600E}), entraînant une activation spontanée de la voie des MAPK. Cette découverte a conduit à revoir la classification des histiocytoses⁽⁵⁾. En particulier, plus de 50% des lésions de la maladie d'Erdheim-Chester (qui peut s'associer à une HL) portent la mutation de



■ Auteur



Abdellatif TAZI
Pneumologue, PU-PH.

Expertise :
coordonnateur du Centre de Référence de l'Histiocytose Langerhansienne (HL).
Recherche clinique académique (histoire naturelle, prise en charge, pronostic, traitement).
Recherche translationnelle sur la voie des MAPK.

Correspondance :
service de Pneumologie
Hôpital Saint Louis
1 av. Claude Vellefaux –
75475 PARIS CEDEX 10.
abdellatif.tazi@aphp.fr

Liens d'intérêts :
l'auteur déclare ne pas
avoir de liens d'intérêts.

MOTS CLÉS

HISTIOCYTOSE,
VOIE DES MAPKINESES,
MUTATION BRAFV600E,
APPROCHE
MULTIDISCIPLINAIRE.

Figure 1 : principales atteintes de l'HL. Atteintes osseuses A) Crâne (lyse osseuse : flèche) ; B) Fémur ; C) Panoramique dentaire (perte dentaire) ; D) Atteinte cutanée d'un nourrisson dans une forme systémique sévère ; E) Atteinte cutanée du cuir chevelu de l'adulte ; F) Scanner thoracique haute résolution d'une atteinte pulmonaire kystique prédominante de l'adulte (noter le pneumothorax bilatéral : flèches) ; G) Coupe coronale IRM d'une atteinte de la tige pituitaire épaissie.



BRAF^{V600E}, ainsi que d'autres mutations de la voie des MAPK⁽⁵⁾.

Chez l'enfant, la mutation BRAF^{V600E} dans les lésions d'HL est associée à un risque de rechute plus important et est présente dans ≈ 95 % des lésions des formes systémiques sévères du nourrisson⁽⁶⁾. Dans ces formes, la mutation a aussi été identifiée dans les cellules myéloïdes / monocytaires circulantes et les précurseurs médullaires.

D'autres mutations sont présentes dans l'HL, et expliquent, au moins en partie, l'activation de la voie des MAPK, en l'absence de la mutation BRAF^{V600E}^(5,7).

Maladie clonale, l'HL est une néoplasie myéloïde inflammatoire non maligne caractérisée par la présence de mutations de la voie des MAPK (notamment BRAF^{V600E}) à des stades différents de la différenciation des cellules dendritiques myéloïdes.

Diagnostic

Il repose en règle sur la biopsie du site le plus facilement accessible, montrant l'infiltration du tissu par de nombreuses cellules exprimant CD1a et/ou la langerine (CD207), associée à des cellules inflammatoires. Un marquage PS100 est habituel mais non spécifique et ne suffit pas au diagnostic.

La recherche de mutations BRAF^{V600E} par biologie moléculaire et/ou immunohistochimie est systématique. Les laboratoires du centre de référence effectuent aussi la recherche des autres mutations de la voie des MAPK. La congélation des prélèvements biopsiques est à privilégier pour la recherche.

Diagnostiques différentiels

Étant donné l'hétérogénéité de l'HL et les âges variés auxquels elle peut survenir, les diagnostics différentiels à envisager sont nombreux. Par exemple, une atteinte ganglionnaire isolée doit faire rechercher des stigmates associés d'un lymphome notamment Hodgkinien qui peuvent être au second plan.

Bilan d'une HL

Un bilan systématique doit être réalisé pour évaluer l'extension de la maladie^(1,2). Il repose sur l'interrogatoire qui recherche des signes évocateurs d'autres localisations, un examen clinique complet et minutieux, y compris stomatologique, des examens biologiques usuels (NFS plaquettes, CRP, ionogramme sanguin, urée créatininémie, biologie hépatique, EPP, radiographies de squelette entier incluant un panoramique dentaire et radiographie de thorax). D'autres examens sont réalisés en fonction des points d'appel clinique (osmolarité des urines du matin et IRM hypophysaire et cérébrale en cas de diabète insipide, scanner thoracique en haute résolution en cas d'atteinte pulmonaire...). Chez l'adulte, la TEP-TDM corps entier apparaît utile en cas de forme systémique⁽⁸⁾.

Prise en charge pratique

Elle est variable, multidisciplinaire, allant de l'abstention thérapeutique initiale à une chimiothérapie⁽¹⁻³⁾. Un nombre significatif de cas régresse spontanément. Un score d'activité de la maladie a été élaboré, permettant de guider l'approche thérapeutique et le suivi des patients⁽¹⁾.

Une atteinte osseuse unifocale peut régresser spontanément, être guérie par un curetage osseux ou une

injection locale de corticoïdes. L'atteinte pulmonaire de l'adulte relève souvent dans un 1^{er} temps du sevrage tabagique. Les atteintes endocriniennes nécessitent une hormonothérapie substitutive. Les formes systémiques nécessitent de recourir à une chimiothérapie associant vinblastine et corticoïdes qui est la 1^{ère} ligne chez l'enfant (et en France chez l'adulte). L'évaluation de la réponse est à faire à la fin de la phase d'induction de 6 semaines. L'absence de réponse est de mauvais pronostic. La cladribine est la 2^{ème} ligne le plus souvent utilisée, associée à la cytarabine dans les rares formes réfractaires avec organes à risque du petit enfant. La vinblastine n'est pas efficace dans l'atteinte pulmonaire qui peut s'améliorer après cladribine⁽³⁾. Le vémurafénib (inhibiteur de BRAF) donne des résultats très encourageants dans les formes sévères de l'enfant⁽⁹⁾.

Pronostic

Il dépend de l'atteinte d'organes à risque et de la réponse précoce au traitement. L'HL évolue par poussées et plusieurs rechutes peuvent survenir chez un même patient au cours du suivi. Dans les formes systémiques, le risque de rechute est de 40 % à 5 ans après une première ligne de traitement⁽¹⁰⁾. La qualité de vie est aussi conditionnée par les séquelles (hypophysaire, troubles de croissance, orthopédiques, plus rarement respiratoire, hépatique, neurocognitive, etc.). En France, la survie globale de l'HL chez l'enfant est de 92% à 100%, selon l'atteinte ou non d'organes à risque⁽¹⁰⁾.

Le centre de référence de l'histiocytose Langerhansienne

Labellisé dans le cadre du 1^{er} PNMR, il regroupe toutes les formes d'HL de l'enfant et de l'adulte. Il comprend un site pédiatrique (service d'hématologie pédiatrique de l'hôpital Trousseau : Dr Jean Donadieu responsable de l'animation du réseau pédiatrique, en lien avec les services de pédiatrie de Nantes, Dr Caroline Thomas et Montpellier, Dr Eric Jeziorski). Le service de Pneumologie de l'hôpital Saint Louis (Pr Abdellatif Tazi, coordonnateur du CNMR) est le centre adulte qui prend en charge les formes pulmonaires et non pulmonaires.

Depuis sa labellisation, le centre a évolué pour devenir

Consultation de recours

Contacts :

- Pédiatrie : Dr Jean Donadieu, jean.donadieu@aphp.fr

- Adulte :

Pr Abdellatif Tazi :

abdellatif.tazi@aphp.fr,

Dr Gwenaël Lorillon :

gwenael.lorillon@aphp.fr

- Erdheim-chester :

Pr Julien Haroche :

julien.haroche@aphp.fr,

Dr Fleur Cohen :

fleur.cohen@aphp.fr

- Neurologie :

Pr Khe Hoang Xuan khe :

khe.hoang-xuan@aphp.fr et

Dr Ahmed Idbah :

ahmed.idbah@aphp.fr

RCP du centre

Une fois/mois, en général le premier lundi de chaque mois (cf. contacts pour présenter un dossier). Agenda : ww.marih.fr et www.histiocytose.org

Association de patients

L'association de patients Histiocytose France (www.histiocytose.org) soutient les patients et leur entourage, développe l'information sur l'histiocytose, assure un lien étroit avec les médecins et contribue à soutenir la recherche.

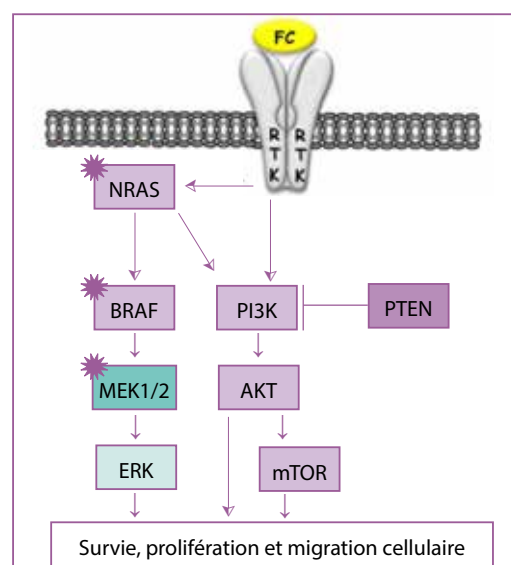


Figure 2 : représentation schématique de la voie des MAPK. Principales mutations identifiées dans l'HL (Pr Mourah). FC = facteur de croissance ; RTK = récepteur de tyrosine kinase.

* mutations. NB : les mutations NRAS^{G61} ont été décrites uniquement dans la forme pulmonaire de l'adulte (réf. 7).

le centre de référence des histiocytoses. À l'hôpital Pitié Salpêtrière, le service de médecine interne (Pr Julien Haroche) a une expertise reconnue dans la maladie d'Erdheim-Chester et le service de neurologie (Pr Khe Hoang Xuan) pour les atteintes neurologiques des histiocytoses.

Le Pr Jean-François Emile anime le réseau expert de pathologistes (laboratoire d'anatomie pathologique hôpital Ambroise Paré) et assure une part significative de l'analyse moléculaire du centre. L'étude des mutations de la voie des MAPK est aussi réalisée par le laboratoire de pharmacologie

biologique de l'hôpital Saint-Louis (Pr Samia Mourah).

Le centre dispose du registre des histiocytoses (Dr Donadieu) labellisé « registre maladies rares » qui regroupe les enfants et les adultes et assure une vision épidémiologique nationale.

Outre les avis téléphoniques et en ligne, il organise une RCP nationale mensuelle. Il travaille en étroite collaboration avec l'association de patients Histiocytose France. Il est à l'origine du réseau européen «eurohisto.net » et membre de la demande de labellisation de l'ERN « Euroblood.Net ».

■ Ce qu'il faut retenir

- L'HL est très hétérogène dans son expression clinique et son pronostic, ce qui implique une approche multidisciplinaire.
- La prise en charge va de l'abstention thérapeutique à la chimiothérapie dans les formes systémiques.
- L'HL évolue par poussées avec des rechutes fréquentes et un risque de séquelles non négligeable.
- La mise en évidence de mutations (notamment BRAF^{V600E}) dans la voie des MAPkinases dans les lésions d'HL, offre de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les formes sévères de la maladie.

■ Références

1. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(2):175-184.
2. de Menthon M, Meignin V, Mahr A, Tazi A. Histiocytose à cellules de Langerhans de l'adulte. *Presse Med*. 2016.
3. Lorillon G, Meignin V, Tazi A. Histiocytose Langerhansienne pulmonaire de l'adulte. *Presse Med*. 2016.
4. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010;116(11):1919-1923.
5. Emile JF, Abila O, Freitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672-2681.
6. Heritier S, Emile JF, Barkaoui MA, et al. BRAF Mutation Correlates With High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis and Increased Resistance to First-Line Therapy. *J Clin Oncol*. 2016.
7. Mourah S, How-Kit A, Meignin V, et al. Recurrent NRAS mutations in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir J*. 2016;47(6):1785-1796.
8. Obert J, Vercellino L, Van Der Gucht A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in the management of adult multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016.
9. Heritier S, Jehanne M, Leverger G, et al. Vemurafenib Use in an Infant for High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis. *JAMA Oncol*. 2015;1(6):836-838.
10. Rigaud C, Barkaoui MA, Thomas C, et al. Langerhans cell histiocytosis: therapeutic strategy and outcome in a 30-year nationwide cohort of 1478 patients under 18 years of age. *Br J Haematol*. 2016; 174(6):887-98.



Le 15 octobre dernier s'est tenue la 11^{ème} Journée Nationale d'information sur le Myélome (JNM) organisée par l'AF3M en partenariat avec l'Intergroupe Francophone de Myélome (IFM). Organisée dans 25 villes de France métropolitaine elle a rassemblé plus de 2 400 personnes et a rencontré à nouveau un vif succès.

La 11^{ème} JNM s'est déroulée simultanément dans 25 villes et pour la première fois à Avignon ; hormis la Corse toutes les régions françaises étaient représentées. La participation a été à nouveau en hausse avec +20% de croissance par rapport à 2015. L'ambition de l'AF3M a été de renforcer les capacités des malades du myélome multiple et de leurs proches à se déterminer de façon autonome sur les questions liées à la maladie et, plus largement, à leur santé, et de faire en sorte que cette Journée Nationale soit un temps privilégié de rencontres et d'échanges entre malades et proches avec les professionnels de santé. Eu égard au fait que l'AF3M est partenaire, associée ou impliquée dans de

nombreux projets visant à améliorer l'accompagnement des malades tout au long de leurs parcours de soins (programmes d'ETP dédiés au myélome, formation de patients ressources, développement de référentiel de compétences, lancement d'un programme d'accompagnement dédié aux malades du myélome), cette journée a permis de présenter les projets et d'aborder les attentes et besoins des malades en matière d'accompagnement.

Tous les indicateurs étaient au vert, alors qu'un participant sur deux était présent pour la première fois : 85% se sont déclarés satisfaits, soit une progression de plus de 10 points par rapport à 2015. Il en est de même quant à la satisfaction vis-à-vis des thèmes abordés, des vidéos présentées, des exposés des professionnels (hématologues, psychologues, infirmières) présents à la tribune : supérieure à 75% quel que soit le thème.

Nous vous donnons rendez-vous pour la 12^{ème} édition qui se tiendra le samedi 14 octobre 2017 : une édition toute particulière dans la mesure où l'AF3M fêtera aussi ses 10 ans d'existence.

Le président Bernard Delcou.



Microangiopathies thrombotiques

Les microangiopathies thrombotiques (MAT) définissent un syndrome associant une anémie hémolytique mécanique, une thrombopénie périphérique et des défaillances d'organe de sévérité variable. Il s'agit de pathologies graves mettant en jeu le pronostic vital, ce qui nécessite de savoir les reconnaître rapidement et d'organiser une prise en charge en urgence. Cet article décrit les principales formes de MAT et les principes de base de leur prise en charge.

Le terme de microangiopathie thrombotique (MAT) définit un syndrome associant une anémie hémolytique mécanique, caractérisée par des schizocytes sur le frottis sanguin (figure 1a), une thrombopénie périphérique et des défaillances d'organe de sévérité variable en rapport avec des thrombi plaquettaires au sein des vaisseaux de la microcirculation (figure 1b). Les MAT regroupent différentes entités caractérisées par leur gravité mettant en jeu le pronostic vital, ce qui nécessite de savoir les reconnaître rapidement et d'organiser une prise en charge en urgence. Les deux formes de MAT les plus classiques sont le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU). Cependant, un syndrome de MAT peut également s'observer au cours des situations suivantes : cancers et chimiothérapies, greffe de cellules souches hématopoïétiques, infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), hypertension artérielle maligne, grossesse et HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzyme, Low Platelet count) syndrome.

Purpura thrombotique thrombocytopénique

Le PTT se caractérise par un déficit sévère en ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin-1-like motifs, treizième membre de la famille), qui est l'enzyme clivant le facteur Willebrand. Ce déficit peut être congénital (syndrome d'Upshaw-Schulman), avec un mode de transmission autosomique récessif ; les patients présentent alors souvent des rechutes à répétition. Il s'observe dans 50% des PTT pédiatriques, alors que chez l'adulte il ne s'observe qu'au cours de la grossesse (25% des PTT de la grossesse ; 50% s'il s'agit d'une première grossesse). Dans le PTT acquis, le déficit en ADAMTS13 résulte d'anticorps anti-ADAMTS13 de type IgG. Il survient plus souvent chez la femme (deux tiers des cas), au cours de la quatrième décennie. Les sujets noirs sont plus exposés. Sa prévalence est évaluée à 4 cas par million d'habitants et par an. L'épisode de PTT est de début brutal et peut se manifester par une défaillance multiviscérale. L'atteinte peut concerner le système nerveux central (déficit moteur, aphasie, baisse de l'acuité visuelle, céphalées, confusion, épisode convulsif...), le rein, le cœur, le pancréas et les surrénales.

Un PTT acquis s'observe également plus souvent au cours de l'infection par le VIH. Un PTT peut typiquement révéler une infection par le VIH jusqu'à alors asymptomatique ; il est donc nécessaire de rechercher une

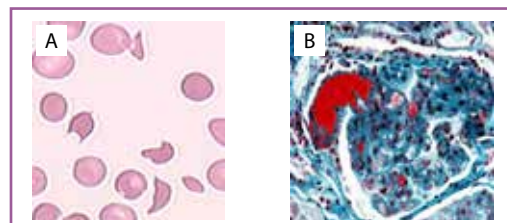
infection par le VIH chez un patient ayant un PTT de diagnostic récent. Un PTT s'observe aussi au cours de la grossesse, d'un cancer, et chez les patients traités par ticlopidine.

Le traitement repose sur la réalisation d'échanges plasmatiques quotidiens associés à une corticothérapie (forme acquise) ou de perfusions de plasma seules (forme héréditaire) jusqu'à la guérison. Dans les formes acquises, le rituximab permet désormais de limiter la durée du traitement par échanges plasmatiques. L'utilisation d'une protéine ADAMTS13 recombinante, en cours de développement, devrait prochainement transformer la prise en charge de cette maladie. Le taux de survie est de plus de 85%. Des rechutes s'observent chez plus de la moitié des malades, et peuvent être prévenues par un traitement préemptif, le plus souvent du rituximab.

Il est important de souligner que les principales causes de décès à l'heure actuelle dans cette maladie sont le retard diagnostique et/ou un traitement inadapté ; à l'inverse, un diagnostic rapide et un traitement optimal permettent, dans presque tous les cas, de guérir sans séquelles. Compte tenu de la rareté de la maladie, il est indispensable que les cliniciens amenés à pouvoir faire ce diagnostic soient sensibilisés et sachent en reconnaître rapidement les éléments caractéristiques pour évoquer le diagnostic rapidement : anémie hémolytique mécanique, cytopénies d'allure périphérique avec défaillances d'organe, bicytopénie ne répondant pas en quelques jours à une corticothérapie standard. Cette problématique représente un enjeu important pour notre centre de référence.

Syndrome hémolytique et urémique

Le SHU est caractérisé par une insuffisance rénale sévère. Chez l'adulte, il est plus fréquent chez la femme alors que chez l'enfant, le sex ratio est proche de 1. Deux formes de SHU sont individualisées. La première se caractérise par son association à une bactérie sécrétrice de shigatoxine (STX) (SHU STX+). Cette forme s'observe surtout chez l'enfant et survient au décours



■ Auteurs



Paul COPPO
Hématologue, PU-PH.
Expertise :
fondateur et responsable
du centre de référence
des microangiopathies
thrombotiques (CNR-
MAT). Microangiopathies
thrombotiques, les
hémopathies lymphoïdes
et pathologies
immuno-hématologiques.

Correspondance :
Service d'Hématologie,
Hôpital Saint-Antoine,
AP-HP, Paris.
paul.coppo@aphp.fr

Coécrit avec :
Agnès VEYRADIER
Biologiste, PU-PH
Expertise :
hémostase biologique et
clinique, en particulier
le purpura thrombotique
thrombocytopénique et la
maladie de Willebrand.

Correspondance :
Agnès Veyradier, service
d'Hématologie Biologique,
Hôpital Lariboisière,
AP-HP, Paris
agnes.veyradier@aphp.fr

Liens d'intérêts :
les auteurs déclarent ne pas
avoir de liens d'intérêts.

MOTS CLÉS

MICROANGIOPATHIE
THROMBOTIQUE,
SYNDROME HÉMOLYTIQUE
ET URÉMIQUE,
PURPURA THROMBOTIQUE
THROMBOCYTOPÉNIQUE,
ADAMTS13,
COMPLÉMENT,
ANTICORPS MONOCLONAUX.

Figure 1a : frottis sanguin montrant des schizocytes (désignés par les flèches), témoignant du caractère mécanique de l'anémie hémolytique.

Figure 1b : thrombi (en rouge) au sein des capillaires et des artérioles des organes (ici un glomérule rénal), caractéristiques d'un syndrome de microangiopathie thrombotique.

■ Personnes à contacter

Paul Coppo
01.49.28.26.21 ou 22
paul.coppo@aphp.fr

Elise Corre
01.49.28.26.21 ou 22
elise.corre@aphp.fr

Laboratoire ADAMTS13 :

Agnès Veyradier
01.49.95.64.11
agnes.veyradier@aphp.fr

Alain Stépanian
01.49.95.64.11
alain.stepanian@aphp.fr

Bérangère Joly
01.49.95.64.17
berangere.joly@aphp.fr

Laboratoire complément :

Véronique Frémeaux-Bacchi
01.56.09.39.47
veronique.fremaux-
Bacchi@aphp.fr

Site internet :
www.cnr-mat.fr

d'un épisode de diarrhée sanglante. La bactérie la plus souvent isolée est *Escherichia coli* (et plus particulièrement la souche O157:H7). La deuxième forme est le SHU atypique, qui s'observe chez l'enfant comme chez l'adulte. Dans près de 50% des cas, le SHU atypique s'associe à des mutations d'une ou plusieurs protéines de la voie alterne du complément : facteur H et protéines proches (complement factor H related [CFHR] proteins), facteur I, CD46/MCP (membrane cofactor protein), thrombomoduline, facteur B, et fraction C3. Des SHU atypiques ont été associés à des anticorps anti-facteur H, en particulier chez l'enfant. Ceux-ci sont associés à une délétion des gènes CFHR 1 et 3⁽⁴⁾. L'activité d'ADAMTS13 est normale ou modérément diminuée dans le SHU.

Le SHU atypique peut compliquer différentes situations comme une infection par le VIH (typiquement au stade SIDA), une maladie auto-immune, un cancer ou une chimiothérapie, ou un contexte de greffe. Des formes exceptionnelles de SHU ont été associées à des mutations du gène DGKE (diacylglycerol kinase ξ), ou à des anomalies du métabolisme de la vitamine B12 (acidémie méthyl-malonique) chez de très jeunes enfants (dans les premiers mois de vie).

Le traitement du SHU STEC+ est symptomatique et repose sur une expansion volémique, une correction des troubles hydro-électrolytiques et des séances de dialyse. Le traitement du SHU atypique est désormais basé sur l'utilisation de bloqueurs du complément (éculizumab), qui sont à poursuivre pour une durée encore indéterminée. Leur efficacité remarquable a permis de transformer le pronostic rénal et vital historiquement mauvais des patients atteints de SHU atypique, et d'améliorer ainsi leur qualité de vie.

Actuellement, les enjeux importants dans le domaine du SHU atypique sont l'identification des meilleurs candidats à un traitement par éculizumab en première intention, et la définition de critères qui permettraient d'envisager l'interruption du traitement par éculizumab.

MAT au cours des cancers et des chimiothérapies

Les localisations les plus fréquentes des cancers dans ce contexte sont l'estomac, le sein, puis le poumon, la prostate et le pancréas. Le cancer est classiquement métastatique, avec un envahissement médullaire fréquent. Le traitement le plus efficace de ce type de MAT est celui du cancer. Cette efficacité est le plus souvent transitoire, et le pronostic global à court terme très péjoratif (> 90% décès dans l'année). Des chimiothérapies peuvent également déclencher un syndrome de MAT, comme la mitomycine C ou la gemcitabine. Le tableau de MAT s'observe en général plusieurs semaines après la fin du traitement. Des tableaux proches du SHU ont été décrits au cours de traitements par anti-VEGF (vascular endothelium growth factor).

MAT au cours des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques

Les facteurs favorisants sont souvent multiples : conditionnement, infections, inhibiteurs de calcineurine et maladie du greffon contre l'hôte. Elles sont de mauvais pronostic et le traitement standard est décevant, avec un taux de mortalité de 70%. Les bloqueurs du complément pourraient se révéler intéressants et sont actuellement en cours d'évaluation.

MAT et grossesse

Différents syndromes de MAT peuvent se rencontrer au cours de la grossesse ou du post-partum : PTT, SHU atypique, ou HELLP syndrome. Les PTT congénitaux au cours de la grossesse et de mauvais pronostic fœtal sont importants à diagnostiquer car une récurrence au cours des grossesses suivantes peut être prévenue avec une plasmathérapie prophylactique dont l'efficacité est remarquable. Le HELLP syndrome est important à distinguer d'un PTT car il nécessite une extraction fœtale.

■ Ce qu'il faut retenir

- Les microangiopathies thrombotiques représentent des pathologies graves nécessitant un diagnostic et une prise en charge rapides pour que leur pronostic soit favorable.
- Leur diagnostic repose sur l'association d'une anémie hémolytique mécanique, une thrombopénie périphérique et des défaillances d'organe de sévérité variable.
- Leur traitement inclut de plus en plus des thérapeutiques ciblées comme des anticorps monoclonaux capables de dépléter les lymphocytes B (rituximab) ou d'inhiber le complément (éculizumab). Prochainement, des protéines recombinantes (rADAMTS13) devraient encore enrichir l'arsenal thérapeutique de ces pathologies.

■ Références

1. Coppo P, Froissart A. French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;637-43. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura beyond therapeutic plasma exchange.
2. Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M et al. French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2012;119:5888-97.
3. Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R et al. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. Nat Rev Nephrol. 2011;7:23-35.
4. Coppo P, Corre E, Rondeau E et al. Centre de référence des microangiopathies thrombotiques. Telemedicine in thrombotic microangiopathies: A way forward in rare diseases requiring emergency care. Rev Med Interne. 2016;37:514-20.



Déficits immunitaires primitifs chez l'enfant

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) représentent un groupe de pathologies génétiques rares, caractérisées par une atteinte qualitative et/ou quantitative du système immunitaire pouvant toucher les enfants mais aussi de nombreux adultes. La classification des DIP a été récemment mise à jour par un comité international d'experts [IUIS, 2015]⁽¹⁾. Plus de 300 DIP (associés à plus de 250 gènes différents) sont actuellement décrits. 55 % des DIP affectent les lymphocytes B, 30 % les lymphocytes T et environ 15 % l'immunité innée (neutrophiles, macrophages, cellules dendritiques ou les protéines du complément). Les DIP sont des pathologies rares nécessitant une approche multidisciplinaire (cliniciens spécialistes et généralistes, infirmières, kinésithérapeutes, laboratoires d'analyses médicales de ville ou spécialisés). La précocité de la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la maladie permet de prévenir les complications irréversibles (notamment broncho-pulmonaires) et d'améliorer de façon significative la survie et la qualité de vie des patients.

Les patients atteints de DIP ont une susceptibilité accrue aux infections grevant le pronostic de ces patients. Elles sont causées soit par des agents infectieux dits « opportunistes » (*Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus*, *Nocardia asteroides*, *Serratia* spp, *Mycobactéries* atypiques, *Cryptosporidies*), soit par des micro-organismes habituels mais causant des infections répétées ou inhabituellement sévères (germes encapsulés ou pyogènes tels que *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*,...).

Certains DIP récemment décrits ont la particularité d'exposer les patients à un spectre très étroit d'agents infectieux (pneumocoques et asplénie, mycobactéries et déficit sur l'axe interféron (IFN) gamma-Interleukine (IL)-12, herpès et déficit en UNC93B,...).

Les infections récurrentes des voies respiratoires de l'enfant représentent un motif fréquent de consultation pédiatrique. La plupart du temps, cette situation se rencontre chez des enfants sains dont le système immunitaire se développe normalement et présente un retard simple de maturation. Parfois, elle fait suspecter une pathologie sous-jacente et notamment un déficit immunitaire héréditaire devant une fréquence et une susceptibilité accrue aux infections. Orientés par l'anamnèse et l'examen clinique,

quelques examens complémentaires devront être réalisés. Leur interprétation est parfois délicate car elle dépend, entre autres, de l'âge, du statut vaccinal, des antécédents infectieux. Un diagnostic doit être réalisé, et ce, de manière la plus précise possible afin d'éliminer un déficit immunitaire sévère. Ces enfants peuvent nécessiter une prise en charge dans un milieu spécialisé.

Quand suspecter un déficit immunitaire ?

L'âge de survenue (notamment âge <6 mois) et la présence de signes associés (candidoses oropharyngées répétées, diarrhée intense, eczéma sévère) sont des arguments forts pour évoquer et rechercher un déficit immunitaire, soit acquis (infection par le virus de l'immunodéficience humaine), soit primitif (DIP) (table 1). Le diagnostic, et surtout la prise en charge de tels patients, seront confiés à un centre spécialisé, car le pronostic vital peut être engagé à court terme en l'absence de thérapeutique adaptée. Une documentation microbiologique devrait être réalisée autant que possible afin d'orienter le diagnostic des DIP : recherche de germes encapsulés ou pyogènes causant des infections répétées (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*) ou de germes responsables d'infections

■ Auteur



Nizar MAHLAOU
Pédiatre, Praticien Hospitalier.

Expertise :
Immunologie-Hématologie, Necker-Enfants malades. Responsable du CEREDIH, sous la direction du Pr Alain Fischer. Responsable du registre européen des déficits immunitaires primitifs (ESID). Vice-Président du comité médical de l'association internationale des patients DIP (IPOPI).

Correspondance :

1. Centre de Référence Déficits Immunitaires Héréditaires (CEREDIH), Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris.
2. Unité d'Immunologie-Hématologie et Rhumatologie pédiatrique, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris.
nizar.mahlaoui@aphp.fr

Liens d'intérêts :

l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

MOTS CLÉS

DÉFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIF, HYPOGAMMAGLOBULINÉMIE, DÉFICIT IMMUNITAIRE COMBINÉ SÉVÈRE (DICS), CEREDIH, CENTRE DE RÉFÉRENCE MALADIE RARE

- Des infections récurrentes des voies respiratoires hautes et basses :
 - plus de 8 otites par an (pendant l'automne et l'hiver) chez les moins de 4 ans ;
 - plus de 4 otites par an (pendant l'automne et l'hiver) chez les plus de 4 ans.
- Plus de 2 pneumonies par an ou plus de 2 sinusites par an.
- Des infections sévères avec des germes de type pneumocoque, *Haemophilus*, *Neisseria* : un seul épisode de méningite ou sepsis se doit d'être exploré. Des infections à bactéries pyogènes récurrentes (cutanée, invasive, tissulaire, etc.).
- Des infections récurrentes avec le même type de pathogène.
- Des infections inhabituelles et/ou d'évolution inhabituelle (p. ex. infection par un germe opportuniste, diarrhée infectieuse persistante, muguet ou candidose cutanée récidivante).
- Une cassure de la courbe staturo-pondérale et/ou une diarrhée persistante.
- Antécédents familiaux de déficits immunitaires ou de signes cliniques similaires.

Table 1 : signes cliniques d'alerte d'un déficit immunitaire primitif chez l'enfant (tiré de www.ceredih.fr).

opportunistes (*Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus fumigatus*, *Nocardia asteroides*, *Serratia* spp, Cytomégalovirus, Mycobactéries atypiques).

Quelles explorations immunologiques réaliser ?

L'immunité humorale (immunité dépendante des lymphocytes B) assure la protection immunitaire contre les agents infectieux à l'origine de la plupart des infections respiratoires communes. Elle est assurée par les anticorps (Ac) ou immunoglobulines (Ig) G, A et M. Les déficits de l'immunité humorale représentent 50 à 60% des DIP et regroupent une grande variété de situations différentes. Contrairement au déficit de l'immunité cellulaire (immunité dépendante des lymphocytes T), les infections révélatrices d'un déficit de l'immunité humorale débutent de manière retardée dans la première année de vie (peu fréquentes avant 7-9 mois), grâce à la persistance des IgG maternelles présentes au cours des premiers mois de vie, jusqu'à l'âge de 3 à 4 mois de vie où elles atteignent leur nadir. Il existe une susceptibilité accrue aux infections à répétition avec des bactéries encapsulées et pyogènes à développement extracellulaire. En dehors de cas spécifiques, il n'y a pas de prédisposition pour les infections fongiques ou virales. Cliniquement, les aires ganglionnaires sont hypoplasiques et le thymus est normal. Les localisations infectieuses peuvent être respiratoires, ORL, digestive, cérébro-méningée (entérovirose chronique) ou articulaire. Il est nécessaire de rechercher un déficit de l'immunité cellulaire associé⁽³⁾.

Les traitements prophylactiques

Une antibiothérapie préventive des (sur)infections bactériennes, essentiellement des voies aériennes supérieures et inférieures est souvent réalisée en cas d'hypogammaglobulinémie modérée.

Si celle-ci est profonde ou complète, ou si elle s'accompagne d'infections persistantes malgré une prophylaxie antibiotique bien menée, une substitution par immunoglobulines polyvalentes sera nécessaire.

Les traitements curatifs

En cas de SCID ou de DIP sévère, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est indiquée. Le patient doit donc être confié à une équipe experte dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique de tels patients et de telles greffes car les enjeux sont tout à fait spécifiques.

Dans certains cas tout à fait particuliers à l'heure actuelle, une thérapie génique dans le cadre d'un protocole de recherche peut être indiquée (SCID, syndrome de Wiskott-Aldrich, granulomatose septique chronique).

Vaccination chez les patients atteints de déficiences immunitaires primitives

Se reporter au site du CEREDIH et aux recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique, disponibles sur www.ceredih.fr.

Conclusion

Les DIP de l'enfant se révèlent souvent par des infections respiratoires récidivantes. Une anamnèse précise et idéalement une documentation microbiologique permettront d'orienter les explorations. La majorité du temps, un bilan sanguin simple comprenant notamment le dosage des immunoglobulines G, A et M ainsi que les sérologies post vaccinales (dont *Haemophilus influenzae b* et pneumocoque) permet de rechercher et d'éliminer un déficit immunitaire. En cas de doute, ces enfants seront confiés à un centre spécialisé pour avis. Les déficiences immunitaires les plus fréquents affectent l'immunité humorale médiée par les lymphocytes B. Ils se manifestent volontiers par des épisodes d'infections bronchopulmonaires répétés, parfois associés à des infections ORL. Plus rarement, cette situation fera découvrir un déficit de l'immunité cellulaire médiée par les lymphocytes T (s'accompagnant d'un défaut de l'immunité humorale), un défaut affectant les polynucléaires neutrophiles, les protéines du complément ou la fonction splénique.

■ Informations

« Comment demander un avis d'expertise ».
« Contacts & site web ».
« Agenda ».
« Où trouver un spécialiste dans votre région ».
Toutes les informations sont disponibles sur : www.ceredih.fr

■ Ce qu'il faut retenir

- Les signes cliniques d'alerte d'un déficit immunitaire primitif chez l'enfant.
- Le tableau clinique oriente souvent vers le type de déficit immunitaire.
- Le plus sévère des DIP de l'enfant est le DICS (déficit immunitaire combiné sévère) : il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique absolue.
- La greffe de cellules souches hématopoïétiques (ou la thérapie génique — encore réservée à des protocoles de recherche actuellement) est la seule thérapeutique curative.

■ Références

1. Picard C et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015 Nov;35(8):696-726.



Le Centre de Référence Déficiences Immunitaires Héritaires (CEREDIH) a été créé en novembre 2005 dans le cadre du Plan National Maladies Rares 2005-2008 (PNMR), inscrit dans la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004. Son objectif principal est d'« assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge » des personnes souffrant d'une maladie rare. La création du CEREDIH vise donc à améliorer la qualité et l'homogénéité de la prise en charge des DIH. Pour réaliser ces objectifs, l'action du CEREDIH s'est déroulée à trois niveaux. Premièrement, un réseau clinique regroupant des services pédiatriques et adultes a été mis en place sur l'ensemble du territoire. Les centres de ce réseau sont actuellement en cours de labellisation pour devenir centres de compétence. De façon concomitante, un réseau national de laboratoires d'immunologie a été constitué.

Deuxièmement, l'autre mission des centres de référence était d'améliorer les données épidémiologiques disponibles pour les maladies concernées. Le CEREDIH a donc créé un registre national visant à enregistrer l'ensemble des patients vivants et décédés atteints de DIH et suivis dans les hôpitaux universitaires. Des études cliniques ont été développées en prenant appui sur ce registre. Enfin, le CEREDIH souhaitait mettre à disposition de l'ensemble des professionnels de santé des documents visant à encadrer les différents aspects du diagnostic, de la prise en charge, au suivi.

CEREDIH
Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades - 149, rue de Sèvres
75743 Paris cedex 15
Correspondance : <https://www.ceredih.fr/> Facebook.com/CEREDIH @CEREDIH



Déficits Immunitaires chez l'adulte

Les adultes pris en charge pour un déficit immunitaire sont dans 3 situations possibles : ils avaient un déficit immunitaire diagnostiqué pendant l'enfance et sont devenus adultes, ils ont développé un déficit immunitaire à l'âge adulte, avec des symptômes parfois précoces, ou ils ont développé un déficit immunitaire après le traitement d'une maladie qui justifiait en particulier l'utilisation d'immunothérapie. Nous traiterons ici des deux premières situations.

Les défauts de production d'anticorps, déficits immunitaires les plus fréquents chez l'adulte

Le défaut complet de production d'IgA est le plus fréquent des déficits immunitaires chez l'adulte en Europe (1/600 en France) mais n'est pas toujours symptomatique. Il est classiquement associé à des maladies auto-immunes (lupus érythémateux systémique, thyroïdite d'Hashimoto, maladie de Biermer, vitiligo), et à de rares complications infectieuses, du tractus ORL, et digestif (*Giardia intestinalis*).

Des infections plus sévères (pneumopathie, méningite), évoquant un déficit immunitaire plus profond, justifient d'explorer plus avant, en réalisant un dosage pondéral des immunoglobulines, éventuellement de sous classes d'IgG, des réponses vaccinales et un phénotypage lymphocytaire. La découverte d'un déficit en sous classe d'IgG, associé au déficit complet en IgA, surtout s'il y a une réponse vaccinale inefficace et une anomalie du phénotypage lymphocytaire B, est un pas supplémentaire vers le diagnostic de Déficit Immunitaire Commun Variable (DICV).

Définition, symptômes, atteintes hématologiques

Le déficit commun variable est défini par un début des symptômes après l'âge de 2 ans, un défaut de production d'anticorps (-2DS) qui n'est pas secondaire, un défaut de réponse vaccinale ou une absence d'allohémagglutinines⁽¹⁾. Le défaut de production d'anticorps est associé à un tableau clinique riche (infections le plus souvent bactériennes, lymphoprolifération, pathologie digestive, autoimmunité), et à des anomalies fréquentes mais inconstantes des phénotypes lymphocytaires T et B (défaut de cellules B mémoire switchées, CD27 pos IgD neg, défaut de cellules T CD4 ou CD8 naïves, CD45RApos, CCR7pos).

Le DICV a des manifestations hématologiques fréquentes, qui précèdent parfois les infections bactériennes : auto-immunes avec un PTI ou une AHAI, plus rarement neutropénie, mais aussi prolifératives, splénomégalie, adénomégalies sièges d'une hyperplasie folliculaire lymphoïde ou de granulomatose⁽²⁾. Enfin une présentation inhabituelle de lymphome agressif doit faire évoquer un déficit immunitaire et réaliser une électrophorèse des protides (lymphome

extranodal, associé à l'EBV, présence d'une hémophagocytose, complications infectieuses inhabituelles des chimiothérapies).

Les progrès récents de la génétique

Comme dans d'autres spécialités, les progrès des techniques génétiques ces dernières années ont permis de revisiter le diagnostic de DICV, de comprendre certains phénotypes cliniques et immunologiques et de baser les traitements sur une physiopathologie plus exacte de la maladie.

Les défauts complets du complexe CD19 (mutations des gènes codant pour CD19, CD20, CD21, CD81) rendent compte de tableaux cliniques presque purement infectieux, avec peu d'auto-immunité. Le diagnostic du déficit immunitaire est habituellement précoce (avant l'âge de 10 ans).

Les défauts hétérozygotes d'IKAROS (codé par IKZF1) rendent compte d'un tableau particulier de déficit immunitaire humoral avec des infections bactériennes à répétition chez des patients qui vont perdre leur lymphocytes B au cours du temps, et dans la première cohorte de patients, 2/29 individus ont développé un LAL B.

Les défauts des molécules de la famille du TNFRécepteur TACI et BAFF récepteurs sont plus difficiles à interpréter : les défauts homozygotes ou hétérozygotes composites de ces récepteurs sont probablement responsables du défaut de production d'anticorps retrouvés, tandis que les mutations hétérozygotes, plus fréquentes (10% des cohortes de patients suivis pour un DICV), sont parfois également retrouvées chez des individus contrôlés ; leur seule implication dans la genèse du déficit immunitaire humoral des patients avec un DICV est plus discutable.

Des mutations hétérozygotes de gènes codant pour le complexe PI3Kinase (p110delta et p85alpha codée par PIK3R1), responsables d'une activation constitutive et pathologique de la voie de signalisation AKT / mTOR, sont responsables d'un tableau de DICV un peu particulier : début précoce, maladie pulmonaire sévère, tumeur EBV induite, infection chronique par le CMV, parfois hyperIgM pour les mutations de p110delta⁽³⁾, et pour les mutations hétérozygotes de PIK3R1, responsables d'un défaut d'inhibition de l'activation de p110 delta, un tableau similaire sur le plan immunologique, mais également un tableau endocrinien (diabète, lipotrophie) et une dysmorphie faciale (SHORT syndrome). Des mutations aboutissant à un défaut d'expression de CTLA4 en surface des lymphocytes T activés et des T régulateurs ont été décrites en 2015⁽⁴⁾. Les défauts

■ Auteur



Claire FIESCHI
PU-PH en immunologie clinique.

Expertise :
déficit immunitaire commun variable, déficit immunitaire héréditaire de l'adulte.

Correspondance :
Unité d'Immunopathologie Clinique (Service du Pr Oksenhendler), hôpital Saint-Louis, Paris.
Coordonnateur cohorte DEFIGENE.
claire.fieschi@aphp.fr
eric.oksenhendler@aphp.fr

Liens d'intérêts :
l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêts.

MOTS CLÉS

DÉFICIT IMMUNITAIRE,
ADULTE,
TRANSITION ENFANT
ADULTE,
AKT,
CTLA4.

complets de LRBA, petite molécule impliquée dans le recyclage de CTLA4 et son maintien en surface en quantité suffisante et des défauts hétérozygotes du gène codant pour CTLA4 (CD152), rendent compte d'un tableau similaire avec granulomatose diffuse, maladie digestive, infiltration par des lymphocytes T CD4 (notamment cérébrale)⁽⁵⁾. Chez ces patients les cytopénies auto-immunes sont fréquentes. Enfin, des défauts complets d'un des composants de NFκB (p52 codé par NFKB2) ont été décrites, et sont responsables d'un tableau de déficit immunitaire combiné (déficit de l'immunité cellulaire avec infections opportunistes), débutant dans l'enfance.

Les déficiences immunitaires, une pathologie chronique rare, justifiant d'une prise en charge multidisciplinaire, et l'intervention de multiples acteurs de soins : l'intérêt d'une filière de soins spécifiques aux maladies rares immuno-hématologiques

La transition enfant adulte, étape clé pour une prise en charge sur mesure : faire précocement le diagnostic d'un déficit immunitaire est fondamental pour une prise en charge adaptée à la physiopathologie. Il faut aussi se donner les moyens que l'ancien enfant arrive dans une équipe adulte, s'y sente bien, et puisse continuer à être pris en charge, en gagnant progressivement une forme d'autonomie. L'étude en cours de la filière MaRIH sur la transition enfant adulte, quelque soit la pathologie concernée, est un point clé de la réussite de cette transition. Elle vise à faire le point sur les pratiques des centres participants, sans préjuger du diagnostic de l'enfant malade.

Les déficiences immunitaires primitives sont des maladies chroniques justifiant d'une prise en charge sociale adaptée, en liaison avec la maison des handicaps. Les associations de patients sont également fondamentales dans le lien patients/médecins/acteurs sociaux mais bien sûr aussi entre patients.

Les conséquences thérapeutiques des diagnostics génétiques des patients ayant un DICV

Diagnostiquer une hypogammaglobulinémie à l'âge adulte justifie d'une supplémentation en Immunoglobulines polyvalentes si cette

hypogammaglobulinémie s'accompagne d'infections répétées ou invasives (pneumopathie, méningite, septicémie). Cette supplémentation n'est pas systématique s'il n'y a pas d'infections. Il faut également discuter d'antibioprophylaxie avant la supplémentation en Ig polyvalentes, mais aussi de façon concomitante, surtout s'il y a une pathologie bronchique chronique : azithromycine, cotrimoxazole, amoxicilline peuvent être alternativement utilisés chez les patients.

Le diagnostic de mutations aboutissant à une activation de la voie PI3Kinase/ AKT/mTOR, permet d'utiliser les inhibiteurs de mTOR (sirolimus) mais doit faire également discuter des traitements par idelalisib (inhibiteur p110 delta), permettant de diminuer le syndrome lymphoprolifératif (et peut être le surrisque de lymphomes?).

Le diagnostic de mutations de LRBA ou de CTLA4, qui diminuent l'expression de CTLA4 en surface des lymphocytes T, justifient de l'utilisation de plaquénil (qui diminue l'activation lysosomale, donc le recyclage de CTLA4), mais aussi des protéines de fusion CTLA4 belatacept ou d'abatacept, pour améliorer la balance de CTLA4 avec ses ligands⁽⁵⁾.

Coordonner la recherche sur les déficiences immunitaires chez l'adulte : cohorte DEFI/ DEFIGENE

Faire un diagnostic de déficit immunitaire est fondamental. Essayer de collecter des données pour fédérer la recherche, améliorer la précision du diagnostic et faire des groupes homogènes de patients est également important pour la prise en charge de ces patients.

La cohorte DEFI a débuté en 2004 et a collecté les données cliniques et biologiques des patients qui ont un défaut de production d'anticorps, avec une définition assez large (DICV, mais aussi défaut de production d'IgA, défaut de sous classes d'IgG et défauts associés, hypogammaglobulinémie et Thymome (syndrome de Good). Cette étude est multicentrique, en région et en Ile de France, et, grâce à 47 centres investigateurs, a permis le recueil de données pour plus de 600 patients. Elle a généré des études cliniques et immunologiques (elle a été possible grâce à un financement maladies rares puis un PHRC). Un second PHRC est en cours pour compléter les données, inclure des patients qui ont des apparentés au 1^{er} degré atteints, et faire un travail de génétique plus poussé, qui fait suite au travail de recherche clinique réalisé avec DEFI.^(2, 6-10)

■ Ce qu'il faut retenir

- Les déficiences humorales sont les plus fréquentes chez l'adulte.
- Les progrès actuels de la génétique permettent de proposer des traitements basés sur la physiopathologie.
- La prise en charge des déficiences immunitaires est multidisciplinaire.
- La recherche clinique et les cohortes permettent d'améliorer les connaissances de ces maladies rares.

■ Références

1. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015 Nov;35(8):696-726.
 2. Boursiquot JN, Gérard L, Malphettes M, et al. Granulomatous disease in CVID: retrospective analysis of clinical characteristics and treatment efficacy in a cohort of 59 patients. *J Clin Immunol.* 2013 Jan;33(1):84-95.
 3. Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase syndrome: A large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Jul 16. pii: S0091-6749(16)30623-6.
 4. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science.* 2014 Sep 26;345(6204):1623-7.
 5. Lo B, Zhang K, Lu W, et al. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science.* 2015 Jul 24;349(6246):436-40.
 6. Malphettes M, Gérard L, Carmagnat M, et al. Late-onset combined immune deficiency: a subset of common variable immunodeficiency with severe T cell defect. *Clin Infect Dis.* 2009 Nov 1;49(9):1329-38.
 7. Boileau J, Mouillot G, Gérard L, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: correlation with lymphocyte phenotype in the French DEFI study. *J Autoimmun.* 2011 Feb;36(1):25-32.
 8. Gouilleux-Gruart V, Chapel H, Chevret S, et al. Efficiency of immunoglobulin G replacement therapy in common variable immunodeficiency: correlations with clinical phenotype and polymorphism of the neonatal Fc receptor. *Clin Exp Immunol.* 2013 Feb;171(2):186-94.
 9. Sève P, Bourdillon L, Sarrot-Reynaud F, et al. Autoimmune hemolytic anemia and common variable immunodeficiency: a case-control study of 18 patients. *Medicine (Baltimore).* 2008 May;87(3):177-84.
 10. Bertinchamp R, Gérard L, Boutboul D, et al. Exclusion of Patients with a Severe T-Cell Defect Improves the Definition of Common Variable Immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016 Nov - Dec;4(6):1147-1157.
- Site internet DEFI/DEFIGENE: marih.fr
Le service d'immunopathologie clinique est un des 4 Centres constitutifs du CEREDIH (Centre de Référence des Déficiences Immunitaires Héritaires).



Neutropénies chroniques : registre national des neutropénies et Centre expert

Le registre français des neutropénies chroniques inclut en France les neutropénies chroniques d'origine génétique et non génétique, afin de définir l'histoire naturelle de la maladie, et de déterminer les soins optimaux. En association avec des laboratoires médicaux et de recherche, elle contribue à la détermination de nouveaux gènes, à la compréhension des mécanismes physiopathologiques, et à la promotion de nouvelles approches thérapeutiques. Autour de la base de données épidémiologique, un réseau de diagnostic et de soins s'est constitué qui est candidat pour obtenir la qualification de centre de référence.

Les neutropénies sont des déficits quantitatifs des neutrophiles. On considère qu'il existe une neutropénie si, sur une prise de sang, le chiffre de neutrophiles est inférieur à $1500/\text{mm}^3$ (ou 1.5 G/l selon l'unité), et celle-ci est sévère si elle est inférieure à $500/\text{mm}^3$. La chronicité est définie par une durée supérieure à 3 mois. Le regard médical, formé à travers le cursus médical initial, connaît principalement les neutropénies secondaires à une prise médicamenteuse et tout particulièrement les neutropénies secondaires à la chimiothérapie. Pourtant, sur le plan épidémiologique, la présence d'une neutropénie est fréquente (1% chez les personnes à peau claire, entre 5 et 10% chez les personnes à peau noire, près de 8% chez les nouveau-nés), bien au-delà des neutropénies médicamenteuses (moins de 0.1%). Cependant, la très grande majorité des neutropénies sont de découverte fortuite, n'ont pas de retentissement sur la santé et ne font pas l'objet d'investigations poussées. Et ce n'est qu'une petite partie de ces neutropénies non médicamenteuses qui sont des entités morbides à connaître⁽¹⁾. Cette reconnaissance en France a été largement aidée par un registre de patients. Le registre des neutropénies a vu le jour en 1993 pour répondre à une question de pharmacovigilance : est-ce que le G-CSF peut favoriser - lors de son administration au long cours chez des patients porteurs d'une neutropénie chronique - l'apparition de leucémies ? Pour répondre à cette question, il a été nécessaire de « défricher » la terminologie médicale, d'avoir une classification appropriée des neutropénies, mais aussi d'accumuler des « données » à travers les réseaux de soins. Produit de ce chemin, le registre - à travers des publications et des rapports annuels - a donné de la visibilité à ce sujet, a permis sa reconnaissance comme problème de santé - tout en apportant des solutions aux patients, mais aussi aux médecins qui s'en occupent. Pour répondre à son objet premier, le registre a dû aller au-delà d'une simple description « épidémiologique » des neutropénies - ce registre s'est donc mêlé de soin, de diagnostic - et donc de génétique - et offre enfin un outil de recherche sur la physiologie de ces maladies. Les travaux du registre ont répondu à cette question en 2005⁽²⁾, un an avant ceux du registre international⁽³⁾, et ont conclu qu'à haute dose, le G-CSF favorise le risque leucémogène. Mais chemin faisant, le registre a constitué un retour d'expérience pour chacun des intervenants et des personnes concernées par le

caractère exceptionnel de ces maladies qu'on désigne sous le terme de neutropénies chroniques.

Ce registre est donc profondément inséré dans la pratique de soins et dans les dispositifs maladies rares qui ont vu le jour lors des « plans maladies rares » successifs. Il fait partie de la filière Maladies rares immuno-hématologiques, et nous espérons que l'équipe qui le coordonne puisse obtenir bientôt un label de centre de référence.

Faire un diagnostic

De nombreuses publications et arbres de décisions, en particulier dans la rubrique pas à pas de la société française de pédiatrie (<http://pap-pediatrie.fr/immunoinfectioparasito/neutrop%C3%A9nie> et <http://pap-pediatrie.fr/hematologie/prise-en-charge-d%E2%80%99une-neutrop%C3%A9nie-f%C3%A9brile-hors-chimioth%C3%A9rapie>) offrent une approche raisonnée de la démarche diagnostique. Partant de la découverte d'une neutropénie, il importe soit d'exclure le caractère chronique de la neutropénie, soit de l'affirmer et d'approfondir le diagnostic étiologique.

On distingue schématiquement 2 groupes de neutropénies chroniques :

- Les neutropénies congénitales qui sont des neutropénies secondaires à un événement génétique constitutionnel. Dans un tel cas, plusieurs gènes sont impliqués et le tableau 1 fournit la liste des gènes décrits jusqu'à récemment⁽⁴⁾. Toutes ces pathologies associent dans des proportions variées 3 éléments phénotypiques : une susceptibilité aux infections bactériennes et aux lésions stomatologiques, des associations morbides d'autres organes et enfin un risque leucémique (tableau 1).
- Les neutropénies chroniques de l'enfant et de l'adulte d'origine NON génétique.

Chez l'enfant la cause principale est la neutropénie auto-immune, définie usuellement par la présence d'auto anticorps anti neutrophiles. Chez l'adulte, le diagnostic est celui de neutropénie idiopathique⁽⁵⁾, dont le diagnostic repose sur les critères suivants :

- Absence de pathologies auto-immunes avérées (LEAD, connectivite mixte...), absence de déficit immunitaire humoral.
- Neutropénie $< 500/\text{mm}^3$ sur au moins 3 NFS dans une période de 3 mois ou $< 1000/\text{mm}^3$ avec des infections stomatologiques à répétition et/ou une infection profonde.

■ Auteurs



Jean DONADIEU

Pédiatre, hémato oncologue et épidémiologiste.

Expertise : neutropénies chroniques et histiocytoses.

Correspondance : Service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter F 75012 Paris jean.donadieu@trs.aphp.fr

Coécrit avec :

Blandine Beaupain
Master en sciences, Monitorice d'étude et Data Manager du registre des neutropénies chroniques.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

MOTS CLÉS

NEUTROPÉNIE CHRONIQUE, NEUTROPÉNIE CONGÉNITALE, DIAGNOSTIC, ÉPIDÉMIOLOGIE.



■ Ce qu'il faut retenir

- Les neutropénies chroniques : une famille de plusieurs maladies génétiques ou idiopathiques comportant une neutropénie chronique.
- Elles comportent 3 éléments phénotypiques (en proportion variable selon le diagnostic précis) : un risque d'infection bactérienne, des atteintes simultanées de nombreux organes et un risque leucémique.
- La prise en charge infectieuse associée au cas par cas une prophylaxie antibiotique, l'utilisation du G-CSF, voire une transplantation médullaire.
- Un registre national des patients existe et permet de suivre à la fois l'épidémiologie, la prise en charge thérapeutique et les complications que présentent les patients.

Améliorer le soin

Il est difficile de résumer la prise en charge des neutropénies chroniques en peu de mots. On ne peut donc parler que des principes élémentaires pour cette prise en charge :

- il s'agit de pathologies chroniques, donc d'emblée, l'organisation d'un suivi au long cours doit être envisagée;
- la prise en charge individuelle ne peut être qu'individuelle. Le risque infectieux est, par exemple, à chiffre égal de neutrophile, très variable. Dès lors les mesures de prophylaxie doivent être adaptées à chaque patient, allant d'une prise en charge au cas par cas des infections, en passant par une prophylaxie par antibiotique (souvent Cotrimoxazole) ou l'utilisation du G-CSF, pour arriver parfois à la transplantation médullaire;
- la prise en charge est pluridisciplinaire;
- au minimum, la prise en charge bucco-dentaire et stomatologique doit être envisagée, mais selon les maladies, de nombreuses autres prises en charge au sein d'autres spécialités sont indispensables. On peut citer la prise en charge gastro-entérologique pour la maladie de Shwachman et plusieurs autres neutropénies comportant des troubles digestifs associés comme une maladie de Crohn, ou la prise en charge en neurologie pour les difficultés intellectuelles et neurologiques observées au premier plan dans la maladie de Cohen, et également très fréquentes dans la maladie de Shwachman;
- il faut, dans tous les cas, anticiper et prévenir le risque leucémique.

Améliorer la connaissance pour améliorer le soin

L'intérêt d'un enregistrement de ces patients est aussi de contribuer à la connaissance de l'histoire naturelle

de leur maladie et à l'étude de la corrélation génotype-phénotype, ainsi que la détermination des facteurs de risque des complications létales⁽⁶⁾. Ce travail de registre permet également de mieux définir les phénotypes des formes rares dont le génotype n'est pas connu à ce jour dans la perspective d'une recherche de nouveaux gènes impliqués dans ces maladies, comme en 2014 où il a été décrit JAGUNAL 1 un nouveau gène dans les neutropénies congénitales⁽⁷⁾. Depuis 4 ans, le registre est associé à une bibliothèque qui réalise l'étude de biomarqueurs de ces maladies, offrant ainsi une base clinico-biologique qui permet à la fois des recherches cliniques et des recherches fondamentales.

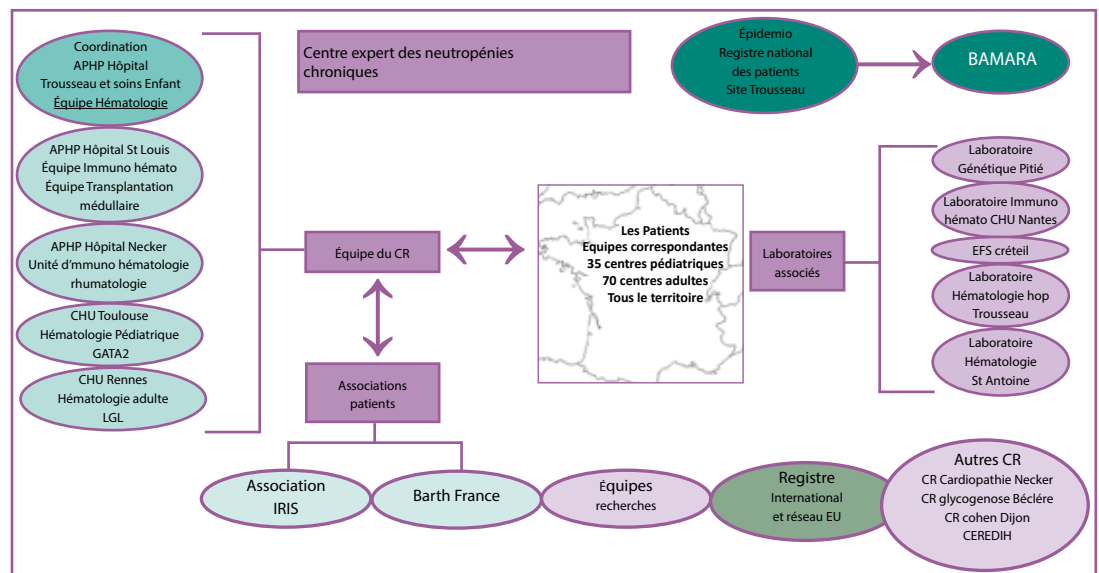
Ainsi, le registre porte à la fois sur des missions de surveillance sanitaire de cette population, et sur des missions de recherche à la fois sur les bases moléculaires de ces maladies et sur le suivi moléculaire de ces patients pour anticiper le risque leucémique et permet, si ce n'est des soins, mais au moins permet d'établir des recommandations.

Enfin, nous voyons actuellement arriver des nouvelles molécules dans ce domaine, comme une nouvelle forme de G-CSF pegylée ayant des paramètres de cinétique adaptés aux neutropénies congénitales, et un inhibiteur du récepteur CXCR4, potentiellement actif sur la leucopénie du syndrome WHIM, mais aussi dans de nombreuses autres neutropénies.

Organiser la prise en charge des patients sur le territoire

Ce projet est celui des différents acteurs du registre et du centre expert actuel, en espérant qu'il pourra obtenir une labellisation par les tutelles. La structure fonctionnelle du centre expert actuel est mentionnée dans la figure 1.

Figure 1 : structure fonctionnelle du centre expert.



■ Références

1. Donadieu J, Beaupain B, Mahlaoui N et al. Epidemiology of congenital neutropenia. *Hematol.Oncol.Clin.North Am.* 2013;27:1-17.
2. Donadieu J, Leblanc T, Bader MB et al. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica* 2005;90:45-53.
3. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 2006;107:4628-4635.
4. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B et al. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet.J.Rare.Dis.* 2011;6:26.
5. Sicre De Fontbrune F, Moignet A, Beaupain B et al. Severe chronic primary neutropenia in adults: report on a series of 108 patients. *Blood* 2015;126:1643-1650.
6. Skokowa J, Steinemann D, Katsman-Kuipers JE et al. Cooperativity of RUNX1 and CSF3R mutations in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis. *Blood* 2014;123:2229-2237.
7. Boztug K, Jarvinen PM, Salzer E et al. JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia. *Nat.Genet.* 2014;46:1021-1027.

Sous type de neutropénies	Nom de la pathologie et référence	Code OMIM	Anomalies hématologiques associées	Anomalies extra hématopoïétiques	Transmission	Localisation du gène	Gène (alias)	Fonction normale du gène
Neutropénie congénitale sans manifestations extra hématopoïétiques	Neutropénie congénitale sévère/ Neutropénie cyclique	202700 162800	Neutropénie profonde et permanente OU neutropénie intermittente voire cyclique Blocage de maturation si la neutropénie est permanente, autrement aspect variable dans le temps	Non	Dominant	19q13.3	ELANE	Activité Protease Antagonisme de l'alpha 1 antitrypsine
	Neutropénie congénitale sévère par mutation du récepteur au G-CSF	202700	Neutropénie sévère et permanente Blocage de maturation Pas de réponse au G-CSF	Non	Inconnu	1p35- p34.3	CSF3R	Récepteur transmembranaire Signalisation intra cellulaire
Neutropénie congénitale avec autres atteintes de l'immunité innée	Neutropénie congénitale sévère	202700	Neutropénie profonde et permanente Parfois blocage de maturation	Surdité (dans le modèle de souris) Lymphopénie	Dominant	1p22	GFI1	Transcription factor Regulation of oncoprotein
	Neutropénie congénitale sévère	301000	Neutropénie profonde et permanente Blocage de maturation	Monocytopénie	X Linked	Xp11.4- p11.21	WAS	Cytoskeleton homeostasis
	WHIM	193670	Neutropénie profonde Pas de blocage de maturation Myélokathexis	Lymphopénie Monocytopénie Tétralogie de Fallot	Dominant	2q21	CXCR4	Récepteur d'une chemokine (CXCL12)
	GATA2		Neutropénie modérée Dysgranulopoïèse	Monocytopénie Macrocytose Verrues Lymphoedème Surdité	Dominant	3q21.3	GATA2	Régulation de la transcription
Neutropénie congénitale avec manifestations extra hématopoïétiques	Maladie de Kostmann	202700	Blocage de maturation	Atteinte du système nerveux	Récessive	1q21.3	HAX1	Anti-apoptotic protein located in mitochondria and in the cytosol
	Maladie de Shwachman-Bodian-Diamond	260400	Neutropénie modérée Dysgranulopoïèse et dysmégacacypopoïèse	Pancréas : déficit pancréas exocrine Os : dysplasie métaphysaire System nerveux central : retard mental Coeur : cardiomyopathie Co arctation de l'aorte	Récessive	7q11.22	SDBS	Protéine ribosomale Régulation de la traduction
	Evere congenital neutropenia	202700	Blocage de maturation mais parfois aspect normal voire myelokathexis	Peau : réseau veineux superficiel visible Coeur : défaut Atrial : CIA Uropathie malformative	Récessive	17q21	G6PC3	Glucose 6 -phosphatase complex : Catalytic unit
	Maladie de Barth	302060	Pas de blocage de maturation	Cardiomyopathie dilatée	X Linked	Xq28	TAZ (G4.5)	Tafazzin : Phospholipid membrane homeostasis
	Syndrome d'Hermansky - Pudlak type 2	608233	Pas de blocage de maturation	Peau. Albinisme. Thrombopénie	Récessive	5q14.1	AP3B1	Cargo protein/ ER trafficking with ELANE interaction
	Neutropenia with AP14 mutation		Pas de blocage de maturation	Peau : albinisme	Récessive	1q21	AP14	Lysosome packaging
	Poikiloderme type clericuzio	604173	Pas de blocage de maturation Dysgranulopoïèse	Peau : poikiloderme	Récessive	16q13	16ORF57	
	Glycogénose type Ib	232220	Pas de blocage de maturation	Hypoglycémie, intolérance au jeûne surcharge en glycogène du foie	Récessive	11q23.3	SLC37A4	Glucose 6 -phosphatase complex: Trans ER Transporter
	Maladie de Cohen	216550	Pas de blocage de maturation	Retard psychomoteur, microcéphalie Dysmorphie faciale, hyperlaxité rétinite pigmentaire	Récessive	8q22- q23	VPS13B	Sorting and transporting proteins in the ER
	Neutropénie congénitale sévère		Blocage de maturation/ myélofibrose	Neutropénie. Néphromégalie. Hépatospénomégalie. Atteinte neurologique.	Récessive	1q21.2	VPS45	Vesicle mediated protein sorting plays an important role in segregation of intracellular molecules into distinct organelles
	Neutropénie congénitale sévère		Variable. Pas de blocage de maturation	Anomalies osseuses	Récessive		Jagunal 1	RE protein
	CLPB		Blocage maturation Anomalie métabolique	Retard mental acidurie 3 méthyl glucaconique	Récessive			
Maladies non usuellement assimilées à une neutropénie congénitale	STK4/MTS1		Neutropénie modérée	Lymphopénie Verrues.	Dominant	20q11.2- q13.2	STK4	Serine/threonine-protein kinase 4
	Déficit en IRAK4	606883	Neutropénie modérée, mais infections bactériennes sévères Pas d'anomalie de maturation	Non	Récessive	12q12	IRAK4	Mediators of Toll-like receptor signal transduction
	Maladie de Charcot Marie Tooth type 2	602378	Pas d'anomalie de maturation	Neuropathie axonale type Charcot Marie Tooth Cataracte congénitale	Dominant	19p13.2- p12	DNM2	GTPases Regulation of the actin cytoskeleton
	Cartilage-hair hypoplasia	250250	Pas d'anomalie de maturation	Nanisme. Dysplasie métaphysaire. Cheveux anormaux. Lymphopénie Mégacolon.	Récessive	9p21- p12	RMRP	Endoribonuclease

Tableau 1 : maladie génétique mono génique comportant une neutropénie chronique - liste sept 2016.



Mastocytoses : démarche diagnostique et thérapeutique

Les mastocytoses résultent de la prolifération clonale de mastocytes anormaux s'accumulant dans divers tissus. La classification OMS 2008 a une relevance pronostique en distinguant les mastocytoses indolentes des agressives, la leucémie à mastocytes et l'association ou non à une hémopathie clonale non mastocytaire (AHNMD). La prise en charge vise à améliorer la qualité de vie des patients indolents et la survie des patients agressifs et avec AHNMD.

Approche physiopathologique

Le mastocyte est une cellule d'origine hématopoïétique dont la survie, la différenciation, la migration et l'activation dépendent du récepteur KIT à activité tyrosine kinase. La mutation D816V est la plus fréquente des mutations activatrices du gène KIT, caractérisant près de 90% des mastocytoses de l'adulte, authentique syndrome myéloprolifératif clonal⁽¹⁾.

Les mastocytoses sont constituées d'un ensemble hétérogène d'affections caractérisées par la prolifération anormale de mastocytes, leur accumulation dans les tissus (principalement peau, organes hématopoïétiques, tube digestif) et leur activation autonome et non contrôlée responsable de la libération inappropriée, dans le sang circulant, de divers médiateurs mastocytaires (dégranulation).

Manifestations tumorales, critères diagnostiques et classification OMS

Lorsqu'elles sont présentes, les différentes formes de lésions cutanées observées au cours des mastocytoses sont de nature infiltrative mais n'ont pas de potentiel d'agressivité en dehors d'une très rare forme strictement pédiatrique dite mastocytose cutanée diffuse à risque d'évolution bulleuse et de retentissement systémique. Dans la très grande majorité des cas, il s'agit de lésions maculaires, anciennement dénommées urticaire pigmentaire (figure 1a), plus ou moins étendue et réactive sous la forme du classique signe de Darier (réactivité au frottement d'une lésion) (figure 1b). Mais on peut aussi observer chez l'adulte la forme télangiectasique ou TMEP (Telangiectasia Macularis Eruptiva Perstans) (figure 1c) et chez l'enfant le mastocytome (figure 1d).

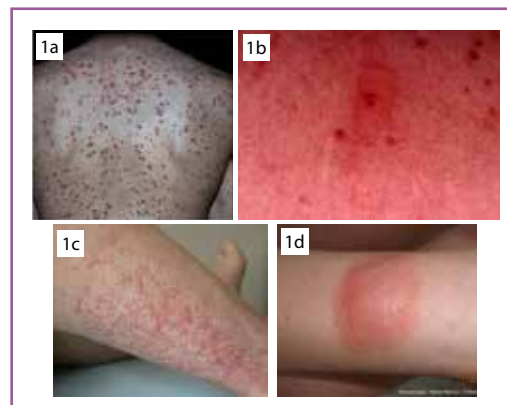
Outre la peau, l'infiltration mastocytaire peut toucher tous les autres organes en particulier moelle osseuse, foie, intestin, définissant ainsi la forme systémique de la maladie. Le diagnostic sera confirmé via le prélèvement d'un tissu infiltré par des mastocytes tumoraux selon des critères morphologiques (atypies cellulaires et regroupement en amas), phénotypiques (expression aberrante du CD2 et/ou CD25) et moléculaires (mutation de KIT, D816V dans près de 90% des cas) (figure 2)^(1,2).

Cette infiltration tumorale extra-cutanée ne génère pas toujours d'hypertrophie ni de défaillance d'organe, situation la plus fréquente, correspondant à la mastocytose systémique (MS) indolente (MSI). Ce n'est qu'en présence d'au moins 2 signes témoignant d'une prolifération mastocytaire majorée mais sans défaillance

d'organe ou « B-findings » (figure 3) que l'on parle de MS smouldring ou latente (MSS). Par contre, toute dysfonction d'organe (même isolée) liée à l'infiltration tumorale, ou « C-findings » (figure 3), définit la forme agressive de mastocytose (MSA)^(1,2). Enfin, la leucémie à mastocytes, entité exceptionnelle en incidence (<1%)⁽²⁾, est définie par une infiltration du myélogramme par plus de 20% de mastocytes immatures.

Associated Haematological Non Mast cell Disease (AHNMD)

De façon non fortuite, une hémopathie clonale non mastocytaire (AHNMD), plus souvent myéloïde (>80%) que lymphoïde, peut être associée à la mastocytose (SM-AHNMD). Cette occurrence est plus fréquente en cas de forme agressive de mastocytose (MSA et leucémie à mastocytes) puisque observée jusque dans 75% des cas dans ces formes. Cela en aggrave le pronostic vital⁽³⁾. Il s'agit le plus souvent de syndromes myéloprolifératifs et/ou myélodysplasiques et de leucémie aiguë myéloblastique^(1,2). Le substratum moléculaire de cette association est supporté par la présence de mutations somatiques additionnelles notamment de gènes impliqués dans la régulation épigénétique de l'ADN, la transcription ou la signalisation intracellulaire. Parmi ces gènes, on retiendra surtout TET2, SRSF2, ASXL1, RUNX1, JAK2, RAS⁽⁴⁾. En dehors de l'allogreffe de moelle osseuse, il n'y a pas, à ce jour, de traitement efficace à la fois sur la mastocytose et sur l'AHNMD. Pourtant, il n'est pas rare de devoir traiter spécifiquement, de façon concomitante ou séquentielle mais rapprochée, les deux hémopathies.



Auteurs



Marie-Olivia CHANDESRI
Interniste, hématologue, PH.

Expertise :
prise en charge diagnostique et thérapeutique, recherche clinique et essais thérapeutiques dans le domaine des mastocytoses. Membre de la SFH et SNFMI.

Correspondance :
centre de référence des Mastocytoses (CEREMAST). Service d'hématologie adulte hôpital Necker-Enfants Malades Paris. olivia.chandesris@aphp.fr

Liens d'intérêts :
l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Coécrit avec :

Olivier HERMINE
Hématologue, PU-PH.

Correspondance :
hôpital Necker-Enfants Malades 149 rue de Sèvres 75015 Paris. ohermine@gmail.com

Liens d'intérêts :
co-fondateur, consultant et Président du conseil scientifique AB Science. Support de Recherche Novartis et Lipomed.

MOTS CLÉS

MASTOCYTOSES,
LÉSIONS MACULAIRES,
SYNDROME D'ACTIVATION
MASTOCYTAIRE,
KIT^{D816V},
INHIBITEURS DE
TYROSINE KINASE.

Figure 1 : atteintes cutanées des mastocytoses.
Figure 1a : lésions maculaires.
Figure 1b : signe de Darier au frottement.
Figure 1c : TMEP : Telangiectasia Macularis Eruptiva Perstans.
Figure 1d : mastocytome.



Figure 2 : critères diagnostiques OMS 2008 des Mastocytoses Systémiques ⁽¹⁾.

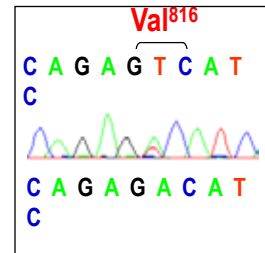
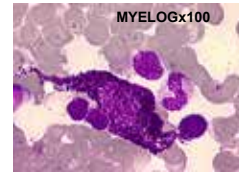
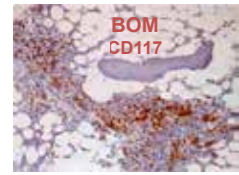
Si 1 critère majeur et 1 critère mineur ou 3 critères mineurs sont remplis, le diagnostic de mastocytose systémique est retenu

Critères majeurs

Infiltrats denses multifocaux de mastocytes (>15 mastocytes agrégés) sur une BOM et/ou sur tout autre organe extra-cutané atteint.

Critères mineurs

- Plus de 25% de cellules fusiformes dans la BOM ou dans tout organe extra-cutané atteint ou plus de 25% de mastocytes atypiques sur l'ensemble des mastocytes observés sur un frottis de myélogramme.
- Mutation du codon 816 du gène c-kit dans la moelle ou les autres organes extra-cutanés analysés.
- Détection de mastocytes Kit+ exprimant CD2 et/ou CD25.
- Tryptase sérique contrôlée > 20 ng/ml en dehors d'une autre hémopathie associée.



Séquence c-Kit mutée

Symptômes d'activation mastocytaire/ Syndrome d'activation mastocytaire (SAMA)

Il n'y a pas de parallélisme entre le degré d'infiltration mastocytaire et l'intensité des symptômes d'activation mastocytaire. On observe, en effet, très souvent une discordance anatomo-clinique illustrée d'une part par l'absence ou l'extrême rareté des symptômes d'activation mastocytaire au cours des formes agressives très tumorales, d'autre part, par le syndrome d'activation mastocytaire (SAMA), entité marquée par d'importantes plaintes fonctionnelles subjectives induites par les médiateurs mastocytaires mais sans infiltration mastocytaire objectivable histologiquement⁽²⁾. Infiltration et activation mastocytaires peuvent donc être dissociées ou associées mais avec un poids relatif et un retentissement très différent.

Les médiateurs mastocytaires sont extrêmement nombreux et impliqués dans de nombreuses fonctions physiologiques de l'organisme permettant d'expliquer beaucoup des symptômes fonctionnels des mastocytoses⁽⁵⁾ : réponses immunitaires (manifestations allergiques et inflammatoires), hémodynamique (malaises avec variations tensionnelles et rythmiques), métabolisme osseux (démérialisation), hémostasie (hémorragies), implications dans le fonctionnement du système nerveux central (douleurs, troubles cognitifs et neuropsychiques).

Les symptômes d'activation mastocytaire sont donc extrêmement divers et peuvent concerner tous les organes avec, de façon plus caractéristique : choc anaphylactique, angioedème, flush, prurit, diarrhée, douleurs abdominales, maux de tête, pollakiurie, congestion nasale, fatigue, en particulier coups de pompe⁽⁵⁾.

Leur intensité est très variable selon les individus et chez un même individu en fonction du contrôle ou non des facteurs favorisants identifiés et des traitements avec un retentissement potentiel plus ou moins important sur la qualité de vie⁽⁶⁾ pouvant justifier une reconnaissance de handicap (RQTH avec dossier MDPH).

Atteintes osseuses

Certains médiateurs mastocytaires tel que l'histamine ont un effet RANK-ligand et activent donc l'ostéoclastose de façon excessive. L'ostéoporose des mastocytoses est typiquement trabéculaire (rachis) et peut se compliquer de tassements vertébraux survenant le plus souvent en cascade, y compris chez des hommes et chez des sujets jeunes (< 30 ans). Le dépistage et le suivi, au minimum tous les 5 ans, par ostéodensitométrie sont donc indispensables pour prévenir et traiter cette complication observée chez 30% des patients⁽⁷⁾. Certains patients présentent aussi des lésions osseuses lytiques et/ou condensantes qui témoignent de l'infiltration mastocytaire mais qui ne sont qu'exceptionnellement symptomatiques (fracture pathologique). Ainsi l'atteinte osseuse n'est très habituellement pas un critère d'agressivité même si elle est encore réputée telle selon les critères OMS (figure 3).

Diagnostiques différentiels

En l'absence de lésions cutanées, de syndrome tumoral hémato-poïétique, d'infiltration mastocytaire médullaire, a fortiori si le taux de tryptase est normal (< 20 ng/ml) et qu'il n'y a pas de mutation D816V de KIT, les symptômes fonctionnels doivent faire éliminer d'autres diagnostics^(2,5). Ainsi, l'association flush, malaise, diarrhée, épigastalgies, doit notamment faire rechercher une tumeur carcinoïde, un phéochromocytome, un cancer médullaire de la thyroïde, un gastrinome. De même, les troubles digestifs doivent faire éliminer une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) qui peut aussi s'associer à une mastocytose. Enfin, une expertise allergologique préalable est aussi utile ainsi que la recherche de déficit quantitatif ou qualitatif en C1inhibiteur en cas d'angioedème.

Pronostic

La mastocytose cutanée la plus courante de l'enfant peut régresser et guérir spontanément et complètement



à l'adolescence. Cependant, on ignore encore les facteurs prédictifs et le pourcentage précis de guérison, justifiant de maintenir une certaine vigilance, en particulier osseuse, même après disparition des lésions cutanées. En l'absence de guérison complète, le pronostic rejoint habituellement celui de l'adulte atteint de MSI.

Chez l'adulte, la mastocytose cutanée pure est probablement très rare, ce diagnostic étant souvent retenu par défaut lorsque le bilan médullaire n'a pas été fait (non indispensable au diagnostic en cas d'UP et à la prise en charge des formes indolentes) ou a été non contributif du fait des seuils de sensibilité des outils diagnostiques, insuffisants pour détecter une très faible infiltration mastocytaire⁽²⁾. Ainsi, les formes indolentes, qui représentent plus de 70% des mastocytoses de l'adulte, sont principalement représentées par la MSI (pas de B- ni de C-Findings). Elles ne menacent pas la vie (hormis en cas de choc anaphylactique) mais peuvent altérer la qualité de vie (handicap fonctionnel) du fait des conséquences de l'activation mastocytaire non régulée^(3,6). Au contraire, la MSA (au moins 1 C-Finding), avec ou sans AHNMD, est beaucoup plus rare (environ 15% des patients) mais engage le pronostic vital à court terme et est toujours une urgence thérapeutique⁽³⁾. La MSS (au moins 2 B-Findings, pas de C-Findings), bien que faisant partie des formes indolentes selon l'OMS, est aussi associée à une réduction de survie et peut aussi parfois justifier un traitement anti-tumoral. Le pronostic vital de la leucémie à mastocytes reste excessivement sombre (< 6 mois) mais pourrait être modifié par les récentes innovations thérapeutiques⁽⁶⁾ comme cela est observé pour la MSA.

Démarche thérapeutique

Il n'y a pas de traitement curatif reconnu des mastocytoses. Le traitement aura pour objectif d'améliorer d'une part la survie des patients atteints de formes agressives via la réduction/résolution des B- et C-Findings, et d'autre part la qualité de vie des patients indolents via la réduction de scores de handicap fonctionnel (scores d'asthénie, de prurit, de flush, de diarrhée, de mictions). Le traitement sera donc adapté au type de mastocytose et à l'historique thérapeutique de chaque patient⁽²⁾. On notera que les mêmes traitements peuvent être utilisés quel que soit le type de mastocytose sous réserve de bien peser le rapport bénéfice/risque en cas d'utilisation de

traitements cytoréducteurs dans les formes indolentes avec handicap sévère.

Les étapes du traitement (figure 4) sont :

- **L'éviction stricte des facteurs** identifiés par chaque patient donné comme **amplificateurs d'activation mastocytaire**. Les évictions ne se font donc pas a priori mais seulement en fonction des réactions observées. Pour aider à l'éducation thérapeutique des patients, un « Livret 100 questions – 100 réponses sur les Mastocytoses » est accessible, en ligne, en format PDF via l'adresse : <http://hopital-necker.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/14/files/2013/11/livret-sur-la-mastocytose.pdf>.
- **Le traitement symptomatique anti-dégranulant et antagoniste des médiateurs mastocytaires** à base d'antihistaminiques de type 1 et 2, stabilisateurs de membrane du mastocyte (cromoglycate de sodium), anti-leucotriènes (montelukast). L'échec d'un tel traitement ne pourra être considéré qu'à condition d'une parfaite observance, de façon suffisamment prolongée et à doses optimales.
- **Le traitement cytoréducteur visant à réduire l'infiltration mastocytaire**. Il sera instauré d'emblée et le plus souvent exclusivement dans les formes agressives pour faire face à l'urgence vitale et faire régresser les C-Findings. Il pourra aussi être discuté et proposé dans les formes indolentes avec handicap sévère résistant au traitement symptomatique bien conduit. Les molécules ayant fait la preuve d'une action anti-tumorale significative sont : le midostaurin, un inhibiteur de tyrosine kinase capable de bloquer efficacement la forme D816V mutée la plus fréquente de KIT, avec un taux de réponse globale de 60% majoritairement de type majeure incomplète (45%) et une amélioration de la survie chez des patients atteints de MSA et leucémie à mastocytes, sous réserve du contrôle de l'AHNMD^(8,9); la cladribine (2CDA), un analogue de purine, génère un taux de réponse de 50% (37,5% de réponse majeure) dans le groupe de patients agressifs mais se révèle aussi efficace dans le contrôle de l'activation mastocytaire avec 92% de réponses (56% de réponse majeure) dans les formes indolentes⁽¹⁰⁾. D'autres molécules n'ont pas pu bénéficier d'études sur de larges cohortes mais sont associées à un avis d'expert favorable : l'interféron alpha se révélant plus anti-dégranulant qu'anti-tumoral⁽¹¹⁾; les inhibiteurs de mTor tel que la rapamycine dans les formes indolentes ou l'association temsirolimus – aracytine en cas de forme agressive sous réserve de la présence de la

■ Ce qu'il faut retenir

- La diagnostic de mastocytose systémique impose l'identification d'une infiltration pathologique extra-cutanée par des mastocytes tumoraux selon des critères morphologiques (atypies cellulaires, regroupement en amas), phénotypiques (expression du CD2 et/ou CD25) et moléculaires (mutation de KIT D816V).
- Les formes agressives de mastocytose sont rares mais menacent la vie à court terme. Elles imposent une prise en charge spécialisée et un traitement cytoréducteur. Les molécules dont l'activité anti-tumorale a été validée sont le midostaurin et la cladribine.
- La présence d'une hémopathie clonale non mastocytaire associée à la mastocytose n'est pas fortuite. Le plus souvent myéloïde et accompagnée de mutations additionnelles (TET2, ASXL1, JAK2), elle péjore le pronostic et peut justifier un traitement spécifique y compris une allogreffe de moelle.
- Les formes indolentes de mastocytose peuvent altérer la qualité de vie et générer une ostéoporose fracturaire. Elles justifient un suivi spécialisé, une éducation thérapeutique et une prise en charge pluridisciplinaire, y compris psycho-sociale, adaptés au degré de handicap fonctionnel de chaque patient.

Signes B = infiltration mastocytaire majorée sans dysfonction organique

- **Importante infiltration mastocytaire** : infiltration > 30% sur la BOM et taux de tryptase sérique >200ng/ml.
- **Dysmyélopoïèse** : hyper-cellularité médullaire avec perte de cellules lipidiques. Discrets signes de myélo-dysplasie ou de myéloprolifération mais insuffisants pour porter un diagnostic d'AHNMD avec NFS normale ou discrètement altérée et sans aggravation progressive.
- **Organomégalie** : hépatomégalie palpable sans ascite ou autre signe d'altération des fonctions hépatiques et/ou adénopathies palpables ou retrouvées à l'échographie ou au scanner et/ou splénomégalie sans hypersplénisme.

Signes C = dysfonction organique

- **Insuffisance médullaire** avec PNN <1000/mm³ et/ou Hb <10g/dl et/ou Plq <100000/mm³ non reliés à une AHNMD.
- **Atteinte hépatique** : hépatomégalie palpable avec insuffisance hépatique, ascite et/ou hypertension portale.
- **Atteinte splénique** : splénomégalie palpable avec hypersplénisme.
- **Atteinte du tractus digestif** : syndrome de malabsorption avec hypo-albuminémie et perte de poids liée à l'infiltration mastocytaire.
- **Atteinte osseuse** : ostéolyse et/ou ostéoporose sévère avec fractures pathologiques.)

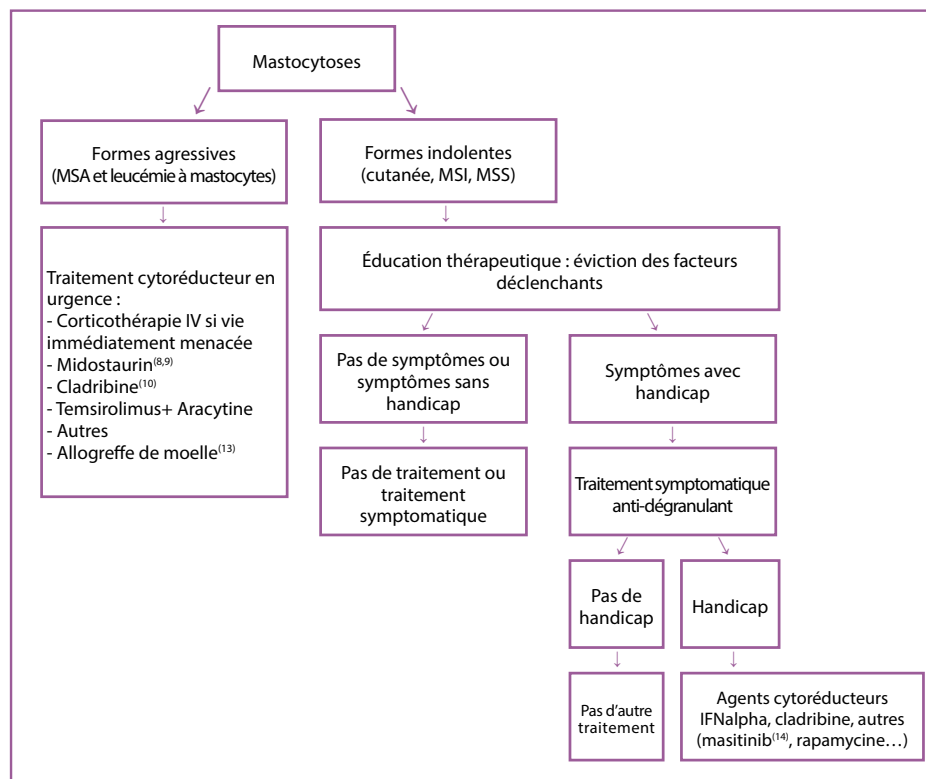
Figure 3 : critères de classification des Mastocytoses Systémiques selon l'OMS 2008^(1,2).

mutation D816V; le thalidomide⁽¹²⁾; le mylotarg sous réserve de l'expression du CD33 par les mastocytes.

• **Les traitements complémentaires** : de l'AHNMD lorsque indiqué (chimiothérapie, agent hypométhylant, allogreffe)⁽¹³⁾; de l'ostéoporose a fortiori en

cas de tassement vertébral (calcium - vitamine D, biphosphonate, anticorps anti-RANK ligand); des réactions anaphylactiques (adrénaline, désensibilisation, omalizumab); des douleurs; des troubles anxio-dépressifs.

Figure 4 : démarche thérapeutique.



Références

- Horny AC, Metcalfe DD, et al. Mastocytosis. In: Swerdlow S, Campo E, Lee Harris N. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In: Press I, ed. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon; 2008:53-63.
- Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol 2016; 91: 1146-1159.
- Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. Blood 2009; 113: 5727-36.
- Jawhar M, Schwaab J, Schnittger S, et al. Additional mutations in SRSF2, ASXL1 and/or RUNX1 identify a high-risk group of patients with KIT D816V(+) advanced systemic mastocytosis. Leukemia 2016; 30: 136-143.
- Valent P, Akin C, Arock M, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. Int Arch Allergy Immunol 2012; 157: 215-25.
- Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS et al. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. PLoS One 2008; 3(5): e2266.
- Barete S, Assous N, de Gennes C, et al. Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients. Ann Rheum Dis 2010; 69: 1838-41.
- Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. N Engl J Med 2016; 374: 2530-2541.
- Chandesris MO, Damaj G, Canioni D, et al. Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. N Engl J Med 2016; 374: 2605-7.
- Barete S, Lortholary O, Damaj G, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. Blood 2015; 126: 1009-1016.
- Casassus P, Caillat-Vigneron N, Martin A, et al. Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon-alpha: results of a multicentre phase II trial on 20 patients. Br J Haematol 2002; 119: 1090-1097.
- Gruson B, Lortholary O, Canioni D, et al. Thalidomide in systemic mastocytosis: results from an open-label, multicentre, phase II study. Br J Haematol 2013; 161: 434-442.
- Ustun C, Reiter A, Scott BL, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. J Clin Oncol 2014; 32: 3264-3274.
- Lortholary O, Chandesris MO, Bulai Livideanu C, et al. Masitinib in Severe Indolent or Smoldering Systemic Mastocytosis. Lancet 2016; Sous presse.

Le CEREMAST (Centre National de Références des Mastocytoses) : organisation, missions, contacts



Le CEREMAST a été créé en 2008 et fait partie de la filière MaRiH depuis 2015. Dans le cadre du réseau national « Maladies rares » dédiée « Mastocytoses », 23 centres de compétence lui sont affiliés de sorte à assurer pour chaque patient une prise en charge de proximité et de qualité homogène sur l'ensemble du territoire, en particulier l'accès aux outils et innovations diagnostiques et thérapeutiques, à la recherche clinique et aux essais thérapeutiques. Une RCP nationale pluridisciplinaire dédiée « Mastocytoses » de rythme mensuel a été instaurée en ce sens. Les demandes de présentation de cas en RCP sont à adresser via l'adresse mail : avis.ceremast@nck.aphp.fr, de même que toutes autres demandes d'avis émanant des professionnels de santé, des patients et des familles. Dans chaque centre, une équipe de compétence pluridisciplinaire permet, lorsque nécessaire, la prise en charge de chacune des manifestations spécifiques de la maladie (dermatologue, gastro-

entérologue, rhumatologue, psychiatre, etc). L'organigramme de compétence et la plaquette du CEREMAST avec l'ensemble des contacts, ainsi que les modalités de prise de RDV de consultation sont accessibles via la page de l'hôpital Necker-Enfants Malades qui liste les centres de référence du site : <http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/liste-des-centres-de-referencemaladies-rares-chroniques-a-necker/>. À visée épidémiologique et de recherche clinique, le CEREMAST œuvre activement à l'incrémentation des Bases de Données Nationales et Européennes des mastocytoses dans le cadre de sa participation à l'European Competence Network on Mastocytosis (ECNM). Il participe aussi, entre autres études cliniques, au projet EGR2 de suivi des grossesses au cours des maladies rares. Enfin, il promeut tout essai thérapeutique de sorte à favoriser le développement et l'accès à des traitements innovants tel que le midostaurin, désormais disponible en ATU de cohorte pour les mastocytoses agressives⁽⁹⁾.



Amylose AL et autres maladies par dépôts d'immunoglobulines monoclonales

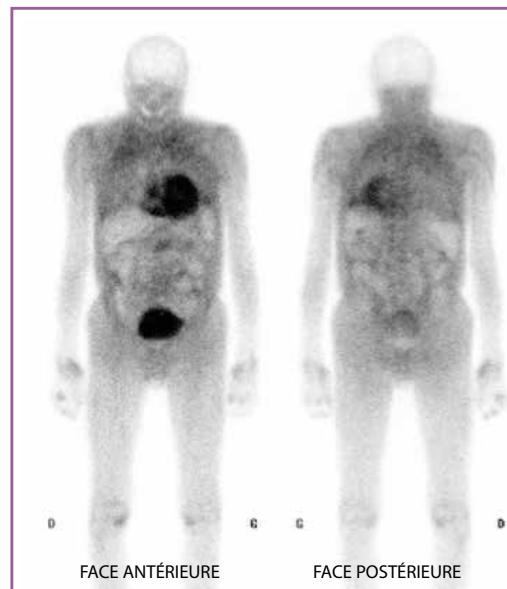
Notre centre de référence s'intéresse aux pathologies liées à des immunoglobulines monoclonales pathogènes associées à des hémopathies, en général sans masse tumorale importante, dont la principale est l'amylose AL. Le centre regroupe les services d'hématologie du CHU de Limoges et de néphrologie du CHU de Poitiers, associés à 21 centres de compétence répartis sur l'ensemble du territoire français.

Notre centre de référence prend en charge un ensemble de pathologies liées à des immunoglobulines monoclonales pathogènes, le plus souvent associées à des hémopathies sans masse tumorale importante, MGUS (monoclonal gammopathy of unknown significance), myélome de stade I ou autres hémopathies B. Ce sont des MGCS (monoclonal gammopathy of clinical significance)⁽¹⁾. La plus fréquente est l'amylose AL, systémique ou localisée. Beaucoup de ces pathologies s'accompagnent d'atteinte rénale liée à des dépôts, organisés ou non, d'immunoglobulines monoclonales ou de leurs fragments : amylose AL, syndrome de Randall, cryoglobuline de type I ou II non associée à une infection virale, syndrome de Fanconi, glomérulonéphrite à dépôts de C3, GOMMID, PGNMID. Le syndrome POEMS fait également partie des pathologies dont s'occupe notre centre même s'il n'est pas réellement une maladie de dépôts, il pose les mêmes problèmes de diagnostic et de prise en charge.

Pathologies prises en charge

L'amylose AL est une pathologie liée aux dépôts dans différents organes de chaînes légères (exceptionnellement de chaînes lourdes) d'immunoglobulines monoclonales sous forme de fibrilles. Dans les amyloses systémiques, ces dépôts peuvent intéresser tous les organes sauf le système nerveux central. L'atteinte la plus grave est l'atteinte cardiaque, réalisant une cardiopathie hypertrophique restrictive responsable d'une insuffisance cardiaque progressive et de troubles du rythme et de la conduction. Elle touche environ 60% des patients au diagnostic. L'atteinte la plus fréquente est l'atteinte rénale, présente chez 2/3 des patients au diagnostic, le plus souvent sous forme d'atteinte glomérulaire avec syndrome néphrotique. Le foie, le système nerveux périphérique, les tissus mous et le système digestif sont atteints chez environ 20% des patients. Les cellules B responsables de la production des chaînes légères amyloïdogènes sont dans 90% des cas plasmocytaires, le plus souvent sans myélome évolutif. La médiane de plasmocytes dans la moelle est de 7% ; 40% des patients environ ont plus de 10% de plasmocytes médullaires et donc un myélome, le plus souvent de stade I. Dans moins de 10% des cas l'immunoglobuline monoclonale est une IgM et la prolifération plutôt lymphoplasmocytaire ou lymphomateuse. Le

diagnostic nécessite une biopsie, le plus souvent non invasive des glandes salivaires accessoires ou de graisse sous-cutanée, une coloration au Rouge Congo pour faire le diagnostic d'amylose puis un typage pour différencier une amylose AL d'une autre forme, en particulier héréditaire, particulièrement quand existe une atteinte cardiaque et neurologique, une amylose par mutation du gène de la transthyrétine (TTR) doit être recherchée. Chez un homme âgé avec une atteinte cardiaque isolée il est indispensable d'éliminer une amylose par dépôts de TTR non mutée, de plus en plus souvent diagnostiquée, par une scintigraphie au DPD (scintigraphie osseuse) (figure 1), la fixation cardiaque étant beaucoup plus importante dans cette forme⁽²⁾. Une fois le diagnostic établi, une évaluation des organes atteints doit être faite, en particulier du cœur avec un dosage des marqueurs sanguins d'atteinte cardiaque, BNP ou NT-proBNP et troponine. Ces marqueurs permettent de classer les patients en différents stades suivant si aucun, un ou deux de ces marqueurs sont élevés (Mayo Clinic staging⁽³⁾) avec des pronostics très différents (figure 2). Les patients de stade III B avec un NT-proBNP supérieur à 8500 ont un pronostic très péjoratif. Tout doit être fait pour que le diagnostic soit fait rapidement avant la constitution d'atteintes sévères, en particulier cardiaques.



■ Auteurs



Arnaud JACCARD
Hématologue, PU-PH.

Expertise :
amylose, myélome multiple.
Syndrome POEMS.

Correspondance :
service d'hématologie
et de thérapie cellulaire,
CHU de Limoges.
Arnaud.Jaccard@chu-limoges.fr

Liens d'intérêts :
conférences rémunérées :
Janssen, Celgene, Amgen.

Coécrit avec :

Fank BRIDOUX
Néphrologue, PU-PH.

Expertise :
amylose, gammopathies
monoclonales de
signification rénale.

Correspondance :
service de néphrologie
et transplantation,
CHU de Poitiers.
Frank.BRIDOUX@chu-poitiers.fr

Liens d'intérêts :
conférences rémunérées :
Janssen, Celgene, Amgen.

MOTS CLÉS

AMYLOSE AL,
SYNDROME DE RANDALL,
CRYOGLOBULINE,
GOMMID,
PGNMID,
SYNDROME POEMS.

Figure 1 : scintigraphie au
DPD : amylose cardiaque à
TTR sauvage.



Les traitements visent à éradiquer le clone B, le plus souvent plasmocytaire, par des protocoles de chimiothérapie dérivés de ceux du myélome. Les inhibiteurs du protéasome ont une efficacité particulière dans cette maladie, liée au stress des plasmocytes induit par les chaînes légères amyloïdogènes. Le traitement doit être adapté au pronostic de chaque patient et surtout à la réponse jugée sur l'évolution du taux sérique de chaînes légères libres. Le but est d'atteindre au moins une très bonne réponse partielle (VGPR) définie par une différence entre le taux plasmatique de la chaîne légère monoclonale et de la polyclonale (dFLC) inférieure à 40 mg/L⁽⁴⁾. La survie est directement fonction de la réponse hématologique dans cette maladie. Nous avons défini un algorithme de prise en charge basé sur la sévérité de l'atteinte cardiaque et la réponse (figure 3). Les traitements intensifs avec autogreffe de cellules souches sont réservés, depuis notre essai comparatif⁽⁵⁾, à des patients sans atteinte cardiaque sévère et résistants à au moins 2 lignes de traitement ayant comporté un inhibiteur du protéasome et un IMiD.

Le traitement spécifique doit s'accompagner de mesures symptomatiques visant à améliorer les atteintes d'organes, en particulier cardiaques et rénales (diurétiques, anti-arythmiques, stimulateurs cardiaques, etc.).

Une nouvelle forme d'approche thérapeutique est actuellement testée dans l'amylose AL, elle ne cherche pas à éliminer les cellules produisant des chaînes légères amyloïdogènes, mais la substance amyloïde elle-même à l'aide d'anticorps ciblant les dépôts et recrutant des macrophages pour les éliminer. Il s'agit d'anticorps conformationnels dirigés contre les fibrilles d'amylose, l'un d'entre eux le NEOD001 est actuellement testé en phase II et III, ou d'anticorps ciblant la SAP présente dans les dépôts et dont l'injection est précédée d'un traitement par le CPHPC, molécule capable d'éliminer complètement la protéine SAP du sérum.

Syndrome de Randall (LCDD, HCDD et LHCCD) : dans le syndrome de Randall les chaînes légères monoclonales ou les chaînes lourdes plus rarement se déposent dans les organes sans être organisées en fibrilles comme dans les amyloses. Elles ont une affinité pour les membranes basales, en particulier au niveau des

glomérules et des tubules rénaux. L'atteinte rénale est pratiquement constante dans cette pathologie qui peut également atteindre d'autres organes (cœur, foie, poumons ...) mais de façon moins fréquente que les amyloses AL. Le traitement vise à éradiquer le clone B responsable par des chimiothérapies de myélome le plus souvent. En cas d'insuffisance rénale terminale, l'indication d'un traitement repose sur l'existence d'autres atteintes d'organes et sur la possibilité d'une transplantation rénale⁽⁶⁾.

Cryoglobulines de type I et II non associées à une infection virale : les cryoglobulines de type I et II sont des immunoglobulines monoclonales (type I) ou des complexes immuns formés d'une IgM monoclonale à activité facteur rhumatoïde et d'IgG polyclonales (type II), capables de précipiter au froid. La symptomatologie et la gravité sont très variables et les prises en charge allant d'une simple surveillance à des chimiothérapies intensives.

Syndrome de Fanconi et histiocytose cristalline de surcharge : ces pathologies rares sont liées à la précipitation sous forme de cristaux de chaînes légères monoclonales, le plus souvent kappa, dans les cellules tubulaires proximales (figure 4) ou dans des macrophages retrouvés dans différents tissus. La conséquence du syndrome de Fanconi est une tubulopathie proximale responsable d'une acidose tubulaire, d'une hypophosphorémie et souvent d'une ostéomalacie. Les proliférations B responsables sont en général peu évolutives.

Autres néphropathies liées à des immunoglobulines monoclonales : glomérulonéphrite à dépôts de C3, PGNMID et GOMMID : ce sont des pathologies rares responsables de néphropathies glomérulaires de mécanismes complexes. La microscopie électronique est un outil important pour un diagnostic précis. Le traitement est discuté, le plus logique paraissant être l'éradication du clone producteur de l'immunoglobuline monoclonale.

Syndrome POEMS : le syndrome POEMS est une pathologie rare et complexe liée à une hémopathie B le plus souvent plasmocytaire conduisant à la production de chaînes légères lambda monoclonales codées par

Adresse site interne : <http://www.unilim.fr/cr-amylose-al/>

Agenda :

- Vendredi 2 février 2017 : réunion annuelle centre de référence, Paris.
- Vendredi 9 juin 2017 : réunion commune avec le réseau amylose Mondor portant sur toutes les formes d'amylose, Paris.
- 27-28 avril 2017 : IKMG (International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group) : Third International Meeting, New Orleans, Louisiana.

Protocoles en cours :

- Amydara, protocole de phase II chez les patients déjà traités et en réponse insuffisante.
- Vital : protocole de phase III testant le NEOD001 (anticorps conformationnel dirigé contre les fibrilles amyloïdes) associé au VCD chez les patients naïfs.
- Pronto : protocole de phase II randomisé testant le NEOD001 chez les patients traités en bonne réponse hématologique avec une cardiopathie amyloïde symptomatique persistante.

- Score Mayo classique :
 - Stade 1 : NT-proBNP et troponine normaux
 - Stade 2 : seulement 1 élevé
 - Stade 3 : les 2 élevés
- Score modifié (Europe) :
 - Idem pour 1 and 2
 - Stade 3a : NT-proBNP <8500ng/l
 - Stade 3b : NT-proBNP >8500ng/l
- Nouveau score Mayo :
 - Médiane NT-proBNP, dFLC, troponine
 - 1, 2, 3 or 4 au dessus du seuil

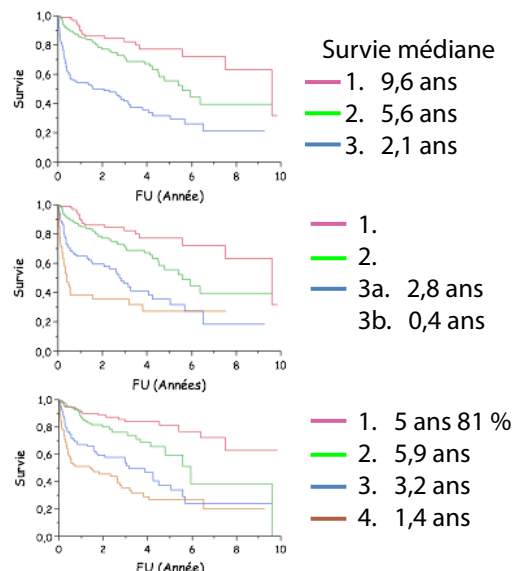


Figure 2 : survie en fonction des différents scores pronostiques de 517 patients traités en France.



2 gènes de sous groupe de variabilité lambda (01-40 et 01-44). Cela entraîne, par un mécanisme non encore connu, la sécrétion de quantité importante de vascular endothelial growth factor (VEGF) qui va être responsable d'un grand nombre de signes cliniques dont le principal est une polyneuropathie souvent sévère, de multiples autres signes étant souvent présents : mélanodermie, angiomes multiples, accrosyndrome, hypertrichose, atteintes endocriniennes multiples, HTAP, thromboses artérielles et veineuse, thrombocytémie et polyglobulie. Le diagnostic est souvent tardif et repose sur un ensemble de critères⁽⁷⁾. Le syndrome POEMS est associé dans la plupart des cas à un myélome peu évolutif, les lésions osseuses sont souvent condensantes. Le traitement repose sur l'irradiation de lésions osseuses isolées sans atteinte médullaire ou sur les traitements intensifs avec autogreffe de cellules souches quand elle est possible. Les IMiD, du fait de leur action sur le VEGF et sur les plasmocytes, semblent particulièrement efficaces⁽⁸⁾.

Organisation du centre de référence

L'amylose AL et les autres MGCS sont des pathologies pouvant toucher pratiquement tous les organes. Leur prise en charge demande une approche multidisciplinaire. Les 2 centres coordinateurs sont le service d'hématologie clinique du CHU de Limoges et le service de néphrologie du CHU de Poitiers. Ils s'appuient sur les laboratoires d'immunologie des 2 CHU où existe une longue tradition de recherche sur les maladies liées aux immunoglobulines

monoclonales et sur le service d'anatomopathologie du CHU de Poitiers pour le diagnostic de ces pathologies complexes, notamment grâce à une grande expertise dans l'utilisation de la microscopie électronique.

Ces différentes pathologies sont le plus souvent traitées par chimiothérapie avec des venues régulières et rapprochées dans les centres de traitement, peu compatibles avec une prise en charge centralisée. Nous avons donc choisi de fonctionner en réseau avec actuellement 21 centres de compétence répartis sur l'ensemble du territoire, permettant une prise en charge optimale des patients près de chez eux.

Dans les 2 centres coordinateurs et dans les centres de compétence, la prise en charge est multidisciplinaire et implique de nombreux spécialistes : cardiologues, néphrologues, hématologues, neurologues, etc.

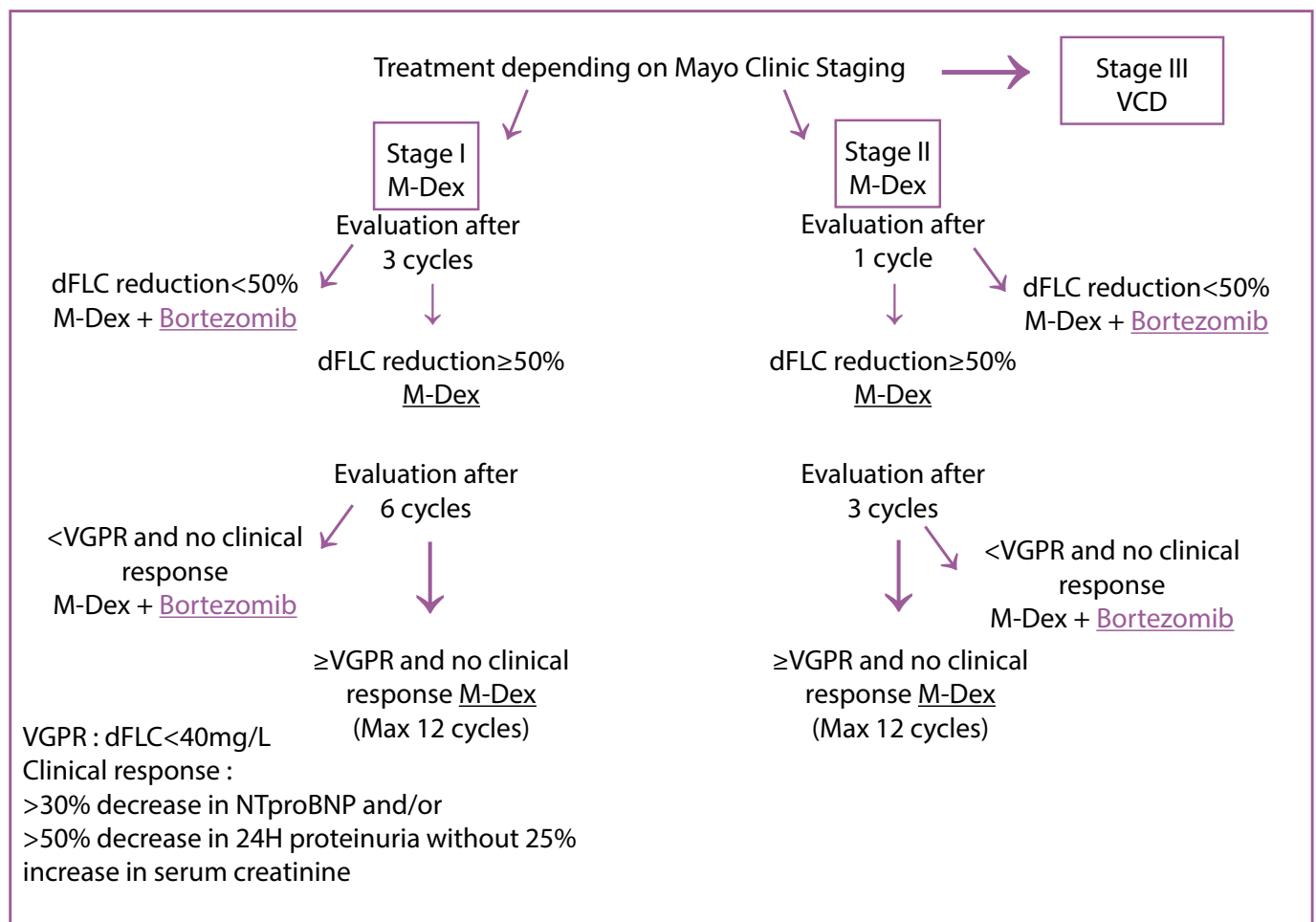
Deux réunions multidisciplinaires sont organisées par an permettant de définir des recommandations qui sont diffusées grâce au site internet :

<http://www.unilim.fr/cr-amylose-al/> où se trouvent également tous les renseignements pour prendre un avis ou demander une relecture anatomopathologique. Des RCP par téléconférence et internet sont organisées de façon mensuelle.

Une base de données a été constituée avec plus de 1200 patients.

Plusieurs protocoles prospectifs sont en cours, nationaux ou internationaux, pour définir la meilleure prise en charge de ces pathologies complexes.

Figure 3 : consensus pour le traitement des amyloses AL systémiques non IgM.



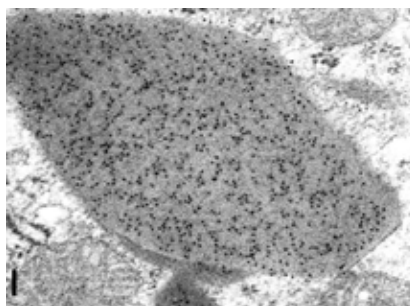
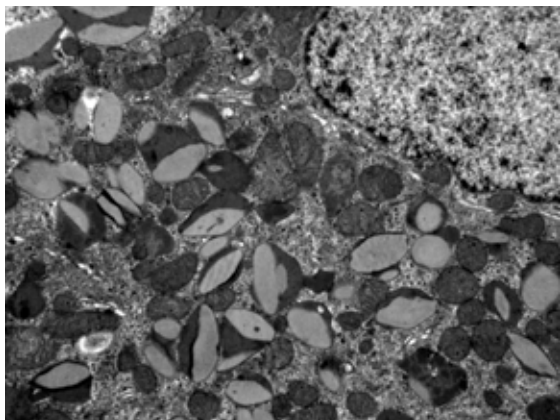


Figure 3 : syndrome de Fanconi, cristaux dans les cellules tubulaires proximales, immunogold : marquage avec un anticorps anti-kappa.

■ Références

1. Fermand JP. From monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) to monoclonal gammopathy of clinical significance. 2nd World Congress on Controversies in Multiple Myeloma. Paris, France; April 28–30, 2016. <http://comy2016.cmecongresses.com/Sites/319/Editor/Documents/Fermand%20abstract.pdf>.
2. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-12.
3. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004;22:3751–7.
4. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol*.2012;30(36):4541-9.
5. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;357(11):1083-93.
6. Fermand JP(1), Bridoux F, Kyle RA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood*. 2013;122(22):3583-90.
7. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2011;86(7):591–601.
8. Royer B, Merlusca L, Abraham J, et al. Efficacy of lenalidomide in POEMS syndrome: a retrospective study of 20 patients. *Am J Hematol*. 2013;88(3):207–212.

BULLETIN D'ABONNEMENT



Abonnez-vous !

Vous êtes :

Raison sociale :

M., M^{me} :

Prénom :

Pratique : Hospitalière
 Libérale
 Autre

Email :

(indispensable pour profiter de nos services
 Internet : archives, newsletter...)

Adresse postale :

Ville :

Code postal :

Pays :

Tél. :

Fax :

Déductible de vos frais professionnels (vous recevrez une facture à l'adresse indiquée, cette facture pourra vous servir de justificatif pour votre accréditation de FMC). Conformément à la loi informatique et liberté du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données en adressant un courrier à Intercom Santé (en attente d'un décret d'application).

Votre tarif pour un an d'abonnement (4 numéros plus suppléments)

- | | |
|---|---|
| France/DOM-TOM/Europe :
(cochez la case qui vous correspond) | Étranger (autre que Europe) :
(cochez la case qui vous correspond) |
| <input type="checkbox"/> Collectivité : 60 € TTC | <input type="checkbox"/> Collectivité : 80 € TTC |
| <input type="checkbox"/> Particulier : 50 € TTC | <input type="checkbox"/> Particulier : 70 € TTC |
| <input type="checkbox"/> Étudiant : 30 € TTC* | <input type="checkbox"/> Étudiant : 50 € TTC* |

*Joindre la copie de la carte d'étudiant

Règlement

Vous réglez par (cochez) :

Carte bancaire, Visa, Eurocard/Mastercard
 N°

Expire le

N° CVV (trois chiffres au dos de votre carte bancaire)

Signature : Date : (obligatoire)

- Chèque à l'ordre de Intercom Santé
 Virement bancaire à réception de facture (réservé aux collectivités)

Bulletin à retourner accompagné de votre règlement à :

Intercom Santé – Service abonnement
 3 avenue Molière – 92600 Asnières-sur-Seine
www.intercomsante.com





Le Réseau Eosinophile

Le Réseau Eosinophile est un réseau national de soin dédié aux syndromes hyperéosinophiliques et maladies systémiques rares à éosinophiles apparentées (hors vascularites). Coordonné par les équipes de l'hôpital Foch (Suresnes) et du CHRU de Lille, le Réseau Eosinophile offre une expertise dans les explorations et la prise en charge thérapeutique des hyperéosinophilies inexpliquées de l'adulte et de l'enfant.

Le syndrome hyperéosinophilique, une maladie systémique

Une hyperéosinophilie sanguine peut rester asymptomatique de nombreuses années avant l'apparition des premiers symptômes. Le SHE peut se révéler à tout âge par des manifestations cutanéomuqueuses, pulmonaires, digestives, articulaires, cardiaques, neurologiques, et parfois des thromboses artérielles ou veineuses⁽²⁾.

Les manifestations cutanéomuqueuses sont très variables, pouvant aller du prurit isolé à l'érythrodermie en passant par de l'urticaire ou des lésions eczématiformes plus ou moins étendues. Des angioedèmes épisodiques hyperéosinophiliques non allergiques du visage, des extrémités ou de la sphère abdominale peuvent constituer le syndrome de Gleich en cas d'augmentation associée des IgM sériques.

Les atteintes pulmonaires sont également peu spécifiques et peuvent prendre la forme d'une pneumopathie aiguë ou chronique à éosinophiles, d'un asthme ou d'une bronchite asthmatiforme, d'une pleurésie à éosinophiles.

Les atteintes digestives peuvent toucher l'ensemble du tractus et les différentes composantes de la paroi digestive (muqueuse, musculaire muqueuse ou séreuse). Les manifestations cliniques dépendent de la topographie et de la profondeur des lésions, mais peuvent être des douleurs abdominales, des nausées et vomissements, des ballonnements, des diarrhées et une ascite⁽³⁾. Les atteintes pancréatiques, hépatiques et biliaires sont plus rares.

Les atteintes cardiaques regroupent des péricardites aiguës parfois sévères nécessitant un drainage, des myocardites aiguës, des cardiomyopathies dilatées et la fibrose endomyocardique. Une évaluation complète au diagnostic doit comprendre un électrocardiogramme (ECG), un dosage de troponine sérique, une échographie transthoracique (ETT) et une IRM cardiaque. En l'absence d'anomalie et si l'hyperéosinophilie persiste, une réévaluation annuelle par ECG, dosage de troponine et ETT est souhaitable.

Le syndrome hyperéosinophilique : quelle démarche diagnostique ?

Un interrogatoire et un examen clinique minutieux, un scanner thoraco-abdomino-pelvien, des sérologies parasitaires et un traitement antiparasitaire d'épreuve (qu'il faut savoir répéter) doivent permettre d'éliminer les principales causes médicamenteuses, infectieuses, inflammatoires et néoplasiques⁽⁴⁾. Face à une hyperéosinophilie chronique inexpliquée, il convient alors de rechercher :

- Une maladie clonale à éosinophiles, anciennement dénommée SHE « myéloïde », qui sera suspectée en cas d'anomalie associée à l'hémogramme (anémie, thrombopénie, basophilie, monocytose), d'augmentation de la tryptase ou de la B12 sériques, de splénomégalie ou de corticorésistance⁽⁵⁾. Dans ce cas, on recherchera un transcrite du gène de fusion FIP1L1-PDGFR (retrouvé quasi-exclusivement chez les hommes), une mutation de JAK2, puis des arguments pour des réarrangements des gènes PDGFRA, PDGFRB et FGFR1 en FISH et/ou sur un caryotype médullaire. En cas d'enquête négative chez des patients sélectionnés sur les critères ci-dessus, il semble y avoir une place pour le screening par séquençage haut-débit de mutations de gènes mutés dans les syndromes myéloprolifératifs/myélodysplasiques.
- Un SHE dit « lymphoïde » qui se caractérise par la présence d'un clone T sanguin et tissulaire, identifié en cytométrie flux grâce à un phénotype aberrant CD3-CD4+, plus rarement CD3+CD4+CD7- ou CD3+CD4-CD8-TCRαβ+, responsable d'une hyperéosinophilie secondaire par production d'interleukine 5^(6,7).

En l'absence d'argument pour une maladie clonale ou un SHE lymphoïde, on retiendra le diagnostic de SHE idiopathique.

Les traitements des syndromes hyperéosinophiliques

En dehors des hyperéosinophilies clonales, les hyperéosinophilies asymptomatiques, sans retentissement viscéral, notamment cardiaque, ne sont pas traitées. Dans la leucémie clonale à éosinophiles FIP1L1-PDGFR+, l'imatinib à faible dose est d'une efficacité remarquable. Dans les autres éosinophilies clonales, on peut proposer d'autres inhibiteurs de tyrosine kinases ou l'hydroxyurée.

Dans les SHE lymphoïdes ou idiopathiques, le traitement de première intention sera la corticothérapie orale ou les corticoïdes locaux en cas d'atteinte cutanée ou digestive modérée. Les traitements d'épargne cortisonique peuvent être l'interféron-α, l'hydroxyurée et la ciclosporine. Un nouvel essai thérapeutique est en cours pour confirmer l'efficacité et la parfaite tolérance du mépolizumab dans la prévention des rechutes dans les éosinophilies non clonales (voir encart ci-dessous). De nouvelles biothérapies ciblant l'interleukine-5 ou son récepteur devraient aussi faire l'objet d'évaluations dans les années à venir (figure 1).

■ Auteurs



Jean-Emmanuel KAHN
Interniste, PH.

Expertise :
syndromes hyperéosinophiliques et maladies systémiques rares à éosinophiles (hors vascularites).
Coordonnateur du Réseau Eosinophile.
Membre du LIRIC.

Correspondance :
Réseau Eosinophile. Service de Médecine Interne, Hôpital Foch, Suresnes.
je.kahn@hopital-foch.org

Liens d'intérêts :
laboratoires GSK (expertise, consulting).

Coécrit avec :

Guillaume LEFÈVRE
Immunologiste, MCU-PH.

Expertise :
syndromes hyperéosinophiliques et maladies systémiques rares à éosinophiles (hors vascularites). Co-responsable du Réseau Eosinophile.
Membre du LIRIC.

Correspondance :
Réseau Eosinophile. Institut d'Immunologie, Unité d'Immunologie Clinique, CHRU de Lille.
guillaume.lefevre@chru-lille.fr

Liens d'intérêts :
laboratoires GSK (soutien à la recherche) et AstraZeneca (consulting).

*LIRIC : Lille Inflammation Research International Center - U995, CHRU Lille - Inserm - Université Lille 2.

MOTS CLÉS

ÉOSINOPHILE,
HYPERÉOSINOPHILIE,
SYNDROME
HYPERÉOSINOPHILIQUE,
LEUCÉMIE CHRONIQUE
À ÉOSINOPHILES.

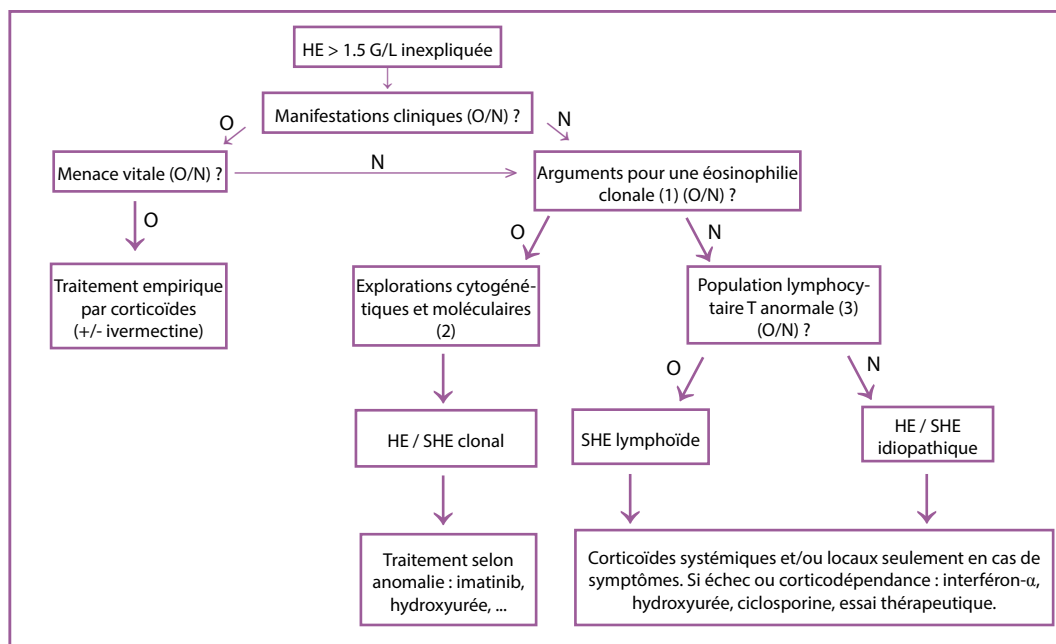


Figure 1 : prise en charge d'une hyperéosinophilie inexpliquée.

HE : hyperéosinophilie, SHE : syndrome hyperéosinophilique.

(1) élévation de la B12, tryptase sérique, splénomégalie, anémie, thrombopénie, cellularité > 80% sur BOM ou autres atypies en faveur d'un SMP, éosinophiles dysplasiques, corticorésistance.

(2) FIP1L1-PDGFR1, (hommes), caryotype médullaire, JAK2, panel mutationnel par NGS.

(3) population lymphocytaire CD3-CD4+, CD3+CD4+CD7-, CD3+CD4-CD8-TCRab (clonalité T classiquement retrouvée).

■ Ce qu'il faut retenir

- Le syndrome hyperéosinophilique se manifeste par une hyperéosinophilie sanguine et des atteintes d'organes liées à l'infiltrat tissulaire à éosinophiles.
- En cas d'hyperéosinophilie inexpliquée, la démarche diagnostique doit rechercher des arguments en faveur d'une clonalité de l'éosinophile et en faveur d'une forme secondaire, par exemple à un syndrome lymphoprolifératif.
- Le Réseau Eosinophile offre une aide à la démarche diagnostique et à la prise en charge thérapeutique des différentes formes de syndromes hyperéosinophiliques grâce à l'ensemble des centres associés et à une RCP nationale.

■ Références

- Valent P, Klion AD, Horny H-P, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:607-612.
- Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1319-1325.
- Pineton de Chambrun G, Gonzalez F, Canva J-Y, et al. Natural history of eosinophilic gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2011;9:950-956.
- Kahn JE, Charlanne H, Prin L. Eosinophilia. Diagnostic approach. *Rev Prat*. 20 2009;59:983-9.
- Legrand F, Renneville A, Macintyre E, et al. The Spectrum of FIP1L1-PDGFR-Associated Chronic Eosinophilic Leukemia: New Insights Based on a Survey of 44 Cases. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92: e1-e9.
- Lefèvre G, Copin M-C, Staumont-Sallé D, et al. The lymphoid variant of hypereosinophilic syndrome: study of 21 patients with CD3-CD4+ aberrant T-cell phenotype. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:255-66.
- Lefèvre G, Copin M-C, Roumier C, et al. CD3-CD4+ lymphoid variant of hypereosinophilic syndrome: nodal and extranodal histopathological and immunophenotypic features of a peripheral indolent clonal T-cell lymphoproliferative disorder. *Haematologica*. 2015;100:1086-95.
- Kahn J-E, Dutoit-Lefevre V, Duban-Deweert S, et al. Comparative proteomic analysis of blood eosinophils reveals redox signaling modifications in patients with FIP1L1-PDGFR-Associated chronic eosinophilic leukemia. *J Proteome Res*. 2011;10:1468-80.



Le Réseau Eosinophile est un réseau national de soin dédié aux syndromes hyperéosinophiliques et maladies systémiques rares à éosinophiles apparentées (hors vascularites). Coordonné par les équipes de l'hôpital Foch (Suresnes) et du CHRU de Lille, le Réseau Eosinophile offre une expertise dans les explorations et la prise en charge thérapeutique des hyperéosinophilies inexpliquées de l'adulte et de l'enfant.

Les dossiers peuvent être présentés en RCP ou faire l'objet d'une demande d'avis urgent (voir encart « Comment demander un avis ? »). Au sein du Réseau, les Laboratoires d'Immunologie, d'Hématologie et d'Anatomo-pathologie du CHRU de Lille mettent à disposition tous les outils requis pour la caractérisation du SHE.

Le Réseau Eosinophile intervient également dans l'enseignement, au travers du DIU

d'Immuno-Hématologie de l'Université Paris VII, des cours de DES et du DESC d'Immuno-Allergologie. La 1ère journée nationale du Réseau Eosinophile aura lieu en 2017 (lieu et date précise en cours de validation).

Enfin, le Réseau Eosinophile mène des projets de recherche clinique et transversaux, et fait progresser la connaissance sur les SHE grâce à des publications dans le domaine de la leucémie chronique à éosinophiles FIP1L1-PDGFR-^(5,8), du séquençage haut-débit des éosinophilies clonales FIP1L1-PDGFR- (article en préparation), des SHE lymphoïdes^(6,7), des manifestations viscérales rares (complications cardio-vasculaires, syndrome de Gleich) ou des traitements des SHE (interféron- α , mepolizumab) (articles en préparation). Le Réseau Eosinophile est aussi impliqué dans la mise en œuvre en France des essais thérapeutiques internationaux évaluant le mepolizumab dans le SHE.

■ Essai thérapeutique en cours dans les SHE non clonaux

L'essai HES200622 est un essai industriel multicentrique contrôlé qui va évaluer l'efficacité du mepolizumab dans la prévention des SHE non contrôlés par corticoïdes +/- immunosuppresseurs (investigateur coordonnateur pour la France : Dr J-Emmanuel Kahn). Les trois centres ouverts sont l'Hôpital Foch, le CHRU de Lille et le CHU de Nantes. Les inclusions débuteront en février 2017.

■ Comment demander un avis d'expert ?

Pour un avis et/ou une présentation de dossier en RCP, le contact peut être pris par mail :

reseau.eosinophile@chru-lille.fr,

je.kahn@hopital-foch.org,

guillaume.lefevre@chru-lille.fr

Ou par les secrétariats au 01.46.25.23.08 (Hôpital Foch) ou au 03.20.44.55.72 (CHRU Lille) en cas d'avis urgent.



Les leucémies à grands lymphocytes à grains

Les leucémies LGL de phénotype T ou NK représentent 2 à 5% des syndromes lymphoprolifératifs en Occident. Leur présentation clinique associe des cytopénies à des manifestations auto-immunes. La physiopathologie repose sur une activation constitutive de la voie Jak/STAT et sur une résistance à l'apoptose médiée par Fas. Les molécules immunosuppressives représentent actuellement la base du traitement avant l'avènement de thérapies ciblées.

Quelles sont les circonstances de découverte ?

La présentation clinique classique associe une neutropénie compliquée d'infections bactériennes. Les localisations infectieuses habituelles sont cutanées, ORL, bronchiques ou périnéales. Parfois il s'agit d'épisodes récurrents d'aphtose buccale. Les patients rapportent une fatigue et des signes généraux dans moins d'un tiers des cas. Le syndrome tumoral est dominé par la splénomégalie. L'âge médian de découverte est de 60 ans. Enfin, au diagnostic, environ un tiers des patients est asymptomatique⁽¹⁾.

De nombreuses pathologies sont associées aux leucémies LGL (tableau 1). La polyarthrite auto-immune est de loin la plus fréquemment décrite (10 à 18% selon les séries). (Annexe tableau 1.)

Une hyperlymphocytose entre 4 et 10 G/L associée à un excès de LGL entre 1 à 6 G/L est constatée chez la moitié des patients. Cependant, selon les séries, un faible excès de LGL (<1G/L) est décrit chez 10 à 36% des cas, renforçant l'intérêt du frottis sanguin lorsque le contexte clinique est évocateur. Les neutropénies sévères (<0,5 G/L) à modérées (< 1,5 G/L), sont observées entre 16 à 48% et 48 à 80% des cas. L'anémie nécessitant un support transfusionnel est rapportée dans 10 à 30% des cas et l'érythroblastopénie auto-immune dans 8 à 19%. Une thrombopénie modérée est décrite chez moins de 25% des patients⁽²⁾.

Deux mots de classification et d'épidémiologie

La dernière classification WHO 2016 mentionne trois catégories de syndromes lymphoprolifératifs LGL : les leucémies LGL-T, les lymphocytoses NK chroniques (qui partagent les mêmes caractéristiques clinico-biologiques) et les leucémies LGL-NK agressives liées à l'EBV, dont le pronostic est sombre. Le registre danois a rapporté récemment une incidence des leucémies LGL de 0,72/1 000 000 personne/an.

Comment poser le diagnostic de leucémie LGL ?

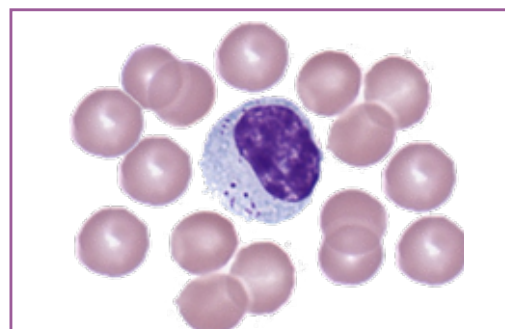
Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une prolifération (> 0,5G/L) de LGL, chronique (> 6 mois) et clonale.

• Cytologie : il s'agit de grands lymphocytes (15 à 18 um) arborant un large cytoplasme, des granulations azurophiles, un noyau arrondi ou réniforme avec une chromatine dense (figure 1).

• L'immunophénotypage permet de rechercher la signature cytotoxique de ces lymphocytes T ou NK. Les proliférations LGL-T sont classiquement CD3+, TCRαβ+, CD4-, CD5dim, CD8+, CD16+, CD57+, CD45RA+, CD45RO-, CD27-, CD28-. Les lymphocytes LGL NK sont CD2+, sCD3-, CD3ε+, TCRαβ-, CD8+, CD16+, CD56+. Le phénotype T est majoritaire, observé dans 85% des cas, les lymphocytoses NK et les formes agressives sont observées avec une fréquence de 10 et 5% respectivement.

• La clonalité peut être identifiée dans les proliférations LGL-T par l'aspect monotypique des chaînes du TCR

Pathologies associées	Fréquence
Maladies auto-immunes	15-40%
Polyarthrite rhumatoïde	11-36%
Goujerot-Sjögren	< 1%
Polymyosite	< 1%
Multinévrite	< 1%
Vascularite	< 1%
HTAP	< 1%
Endocrinopathies	< 1%
MICI	< 1%
Cytopénies auto-immunes	5-10%
Erythroblastopénie (PRCA)	5%
AHAI	< 2%
PTI	Rare
Néoplasie	< 10%
Hémopathies B	5-7%
Myélodysplasies	< 4%
Cancers solides	< 4%



■ Auteurs



Aline MOIGNET

CCA en hématologue clinique.

Expertise :
hématologie générale,
neutropénies chroniques de
l'adulte et leucémies LGL.

Correspondance :
CHU Pontchaillou
Service d'hématologie
clinique adulte
2 Rue Henri le Guilloux
35000 Rennes.
Aline.MOIGNET@chu-rennes.fr

Coécrit avec :

Thierry LAMY

Hématologue, PU-PH.

Expertise :
pathologies
lymphomateuses avec
une expertise particulière
au plan international pour
les leucémies LGL.

Correspondance :
CHU Pontchaillou
Service d'hématologie
clinique adulte
2 Rue Henri le Guilloux
35000 Rennes.
thierry.lamy.de.la.
chappelle@chu-rennes.fr

Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent ne pas
avoir de liens d'intérêts.

Tableau 1 : liste non exhaustive des principales pathologies associées aux leucémies LGL. HTAP = Hypertension artérielle pulmonaire, MICI = Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, AHAI = Anémie hémolytique auto-immune, PTI = Purpura thrombopénique idiopathique, LMC = leucémie myéloïde chronique. D'après Lamy et al, Blood 2011.

Figure 1 : photo d'un LGL, entouré d'hématies.

MOTS CLÉS

LEUCÉMIE LGL,
LARGE GRANULAR LYMPHOCYTE
LEUKEMIA, LEUCÉMIE À GRANDS
LYMPHOCYTES À GRAINS,
NEUTROPÉNIES CHRONIQUES,
PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE
ET THÉRAPEUTIQUE.

après amplification de la région CDR3. Elle peut être également étudiée en cytométrie de flux en analysant le répertoire V β . Pour les LGL-NK, l'analyse de la monoclonalité est rendue difficile par l'absence de TCR. Dans les proliférations clonales, il est observé une expression préférentielle de CD94/NKG2A et un répertoire KIR dominé par les récepteurs activateurs. Enfin en 2012, il a été mis en évidence une mutation de STAT3 chez 28 à 75% des leucémies LGL-T et 30 à 48% des leucémies LGL-NK. Les mutations sont, pour la majorité, localisées dans l'exon 20 et 21 au niveau de la région SH2 (Scr homology domain) qui permet la dimérisation et l'activation de STAT3. Quelques mutations en dehors du domaine SH2 ont été identifiées, suggérant l'intérêt d'un séquençage complet et systématique de STAT3.

• L'analyse médullaire n'est pas indispensable au diagnostic mais peut être utile lorsque les diagnostics différentiels (aplasie médullaire et syndromes myélodysplasiques) sont évoqués ou pour étayer l'hypothèse d'une érythroblastopénie. L'infiltration est le plus souvent discrète et l'analyse immuno-histo-chimique est nécessaire. La présence d'un cluster de 8 cellules CD8+, TiA+ ou 6 cellules gantzyme B+ est spécifique d'une localisation médullaire de LGL surtout lorsque celles-ci sont localisées de manière parasinusoidale. L'infiltration médullaire n'est pas corrélée au degré de neutropénie, en revanche il est fréquemment (50-60%) retrouvé une fibrose réticulinique de grade II-III.

Quelques mots de physiopathologie

Il a été supposé qu'une stimulation antigénique chronique virale pouvait être l'élément initiateur de la lymphoprolifération LGL, sans qu'un virus unique ait été identifié. L'expansion clonale est favorisée par la sécrétion de cytokines comme l'IL15 et le PDGF. La survie clonale est favorisée par une résistance intrinsèque à l'apoptose médiée par Fas et l'activation de différentes voies de survie (Ras-Raf1-MEK-ERK, PI3K/Akt). L'activation de STAT3 est constamment observée⁽³⁾ et des mutations de ce gène sont observées dans près de 40% des cas aussi bien dans les formes T que NK⁽⁴⁾.

Quelle prise en charge proposer ?

• Quand faut-il traiter les patients ?

Il s'agit d'une lymphoprolifération chronique considérée comme indolente. La majorité des patients sera traitée après une longue période de surveillance. La survie globale à 10 ans est de 70%. La principale cause de mortalité est infectieuse. Le traitement est justifié par une neutropénie sévère associée à des infections récurrentes, une anémie symptomatique ou dépendante des transfusions ou bien devant une pathologie auto-immune associée et symptomatique.

• Quelles sont les molécules disponibles ?

Le traitement de première ligne repose sur des molécules immunosuppressives telles que le méthotrexate (10mg/m²/semaine), le cyclophosphamide (100 mg/jour) ou encore la cyclosporine A (3mg/kg/jour). Récemment ont été publiés les résultats d'un essai prospectif évaluant l'efficacité du méthotrexate en première ligne, les patients non répondeurs étant rattrapés par du cyclophosphamide. Les 55 patients traités par méthotrexate affichent une réponse globale de 38% contre 64% pour le traitement de rattrapage⁽⁵⁾. Un essai prospectif comparant le méthotrexate au cyclophosphamide est actuellement en cours en France (cf. encart dédié PHRC LGL). Le traitement doit être maintenu au moins 4 mois avant d'être jugé inefficace. En cas de réponse, le méthotrexate est maintenu sur une longue période comme dans le traitement de polyarthrite rhumatoïde. Le cyclophosphamide est arrêté au bout de 8 à 12 mois. En cas d'échec aux traitements de première ligne, les analogues des purines peuvent être introduits. Les polychimiothérapies de type CHOP sont en revanche toxiques et peu efficaces. Elles doivent être réservées aux formes agressives. La splénectomie a été proposée en cas de splénomégalie symptomatique. La réponse est rarement maintenue dans le temps. Enfin, l'avenir se tourne vers les thérapies ciblées avec, par exemple, le tofacinib, inhibiteur spécifique de Jak3, qui a montré une réponse hématologique chez 6 patients sur 9 testés.

■ Comment demander un avis d'expert ?

Le centre de référence pour les leucémies LGL est le CHU de Rennes. En cas de besoin n'hésitez pas à contacter le Pr LAMY Thierry ou le Dr MOIGNET Aline par mail : thierry.lamy.de.la.chapelle@chu-rennes.fr, Aline.MOIGNET@chu-rennes.fr.

Nous colligeons les observations des dossiers de leucémies LGL donc, même en l'absence de difficultés diagnostiques ou de prise en charge, n'hésitez pas à nous contacter.

• PHRC national traitement de première ligne des leucémies LGL

Ce PHRC est destiné aux patients non préalablement traités et présentant une leucémie LGL requérant un traitement (neutropénie sévère < 0,5 G/L et/ou associée à des complications infectieuses, une anémie symptomatique, une pathologie auto-immune symptomatique). Les patients sont alors randomisés entre le méthotrexate ou le cyclophosphamide en traitement de première ligne.

De nombreux centres sont déjà ouverts et d'autres sont éligibles à l'inclusion en cas de patients candidats. N'hésitez pas à contacter les Dr MOIGNET et Pr LAMY pour discuter des inclusions possibles.

■ Ce qu'il faut retenir

- Leucémies LGL : prolifération chronique de LGL clonales.
- Neutropénie chronique secondaire avec des complications infectieuses récurrentes.
- Nombreuses pathologies auto immunes, néoplasiques associées.
- Prise en charge thérapeutique basée sur des molécules immunosuppressives.

■ Références

1. Loughran TP. Clonal diseases of large granular lymphocytes. *Blood* 1993; 82: 1-14.
2. Lamy T, Loughran TP. How I treat LGL leukemia. *Blood* 2011; 117: 2764-74.
3. Epling-Burnette PK, Liu JH, Catlett-Falcone R, et al. Inhibition of STAT3 signaling leads to apoptosis of leukemic large granular lymphocytes and decreased Mcl-1 expression. *J Clin Invest* 2001; 107: 351-361.
4. Koskela HLM, Eldfors S, Ellonen P, et al. Somatic STAT3 mutations in large granular lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2012; 366: 1905-13.
5. Loughran TP, Zickl L, Olson TL, et al. Immunosuppressive therapy of LGL leukemia: prospective multicenter phase II study by the Eastern Cooperative Oncology Group (E5998). *Leukemia* 2015; 29: 886-94.