



Scannez-moi

Focus sur les associations de patients

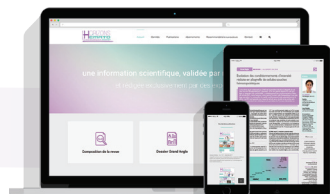
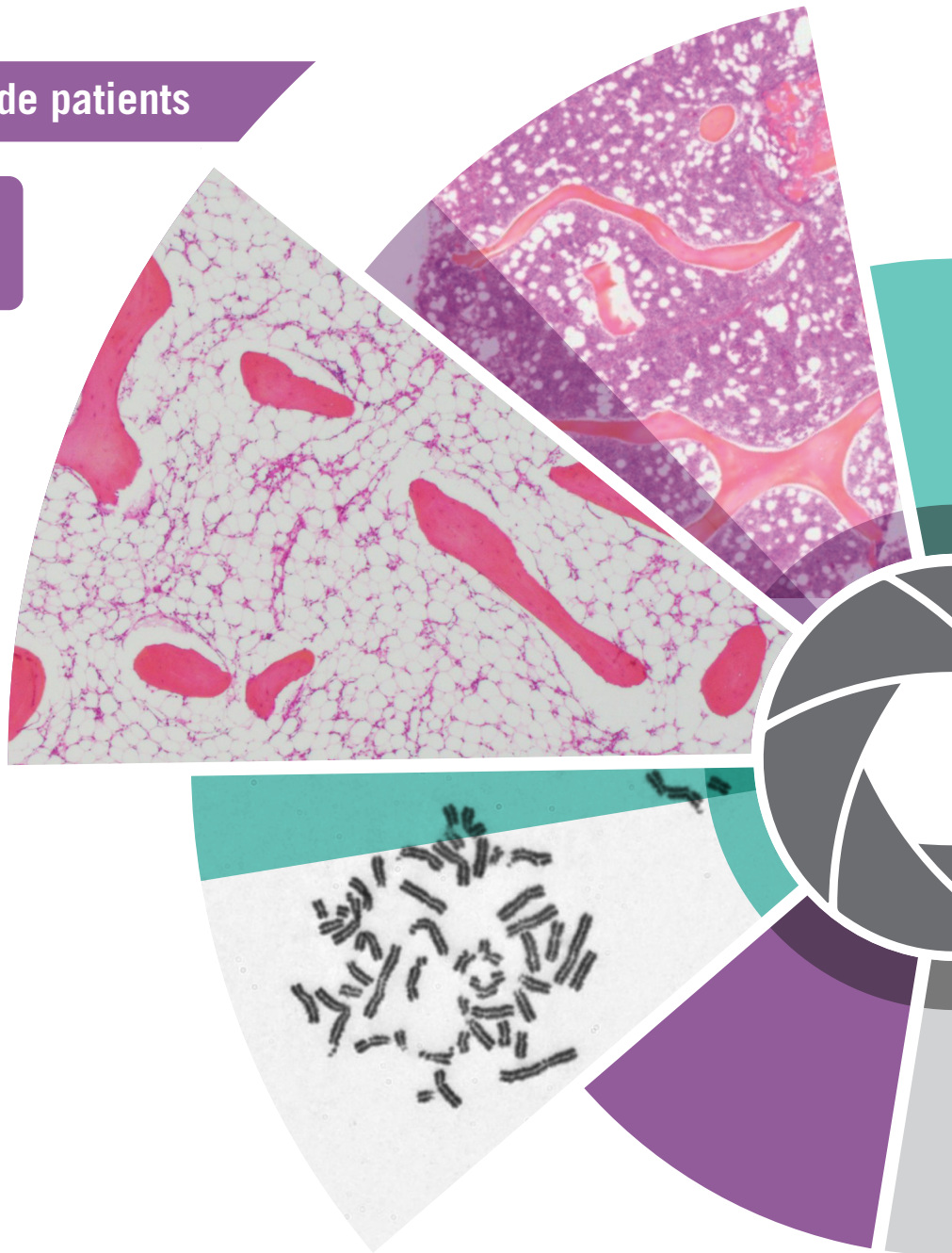
Le centre de référence
des aplasies médullaires

GRAND ANGLE

**Aplasia
médullaire**

Coordination

Pr Regis PEFFAULT de LATOUR





Avant-propos

L'aplasie médullaire (AM) est une insuffisance médullaire quantitative, secondaire à la disparition complète ou partielle du tissu hématopoïétique, sans prolifération cellulaire anormale (l'aplasie médullaire n'est pas un cancer). L'arrêt de production des cellules souches hématopoïétiques (CSH) entraîne une défaillance globale de l'hématopoïèse responsable de cytopénies constatées à la NFS.

Il existe différents mécanismes contribuant à la survenue d'une aplasie médullaire : la plupart des aplasies sont dites idiopathiques (à priori auto-immunes), 15 à 20% sont constitutionnelles (génétiques), à rechercher en particulier chez l'enfant, et certaines sont favorisées par l'exposition à des agents toxiques ou médicamenteux (1 à 2%). L'AM est une maladie rare dont l'incidence est de 2-3 cas par million d'habitants par an en Europe et aux États-Unis. Sa prévalence est de 1 personne sur 250 000 habitants.

Les symptômes et la sévérité de l'AM diffèrent d'un malade à l'autre. On suspecte le plus souvent une aplasie médullaire devant une pancytopenie (anémie, neutropénie et thrombopénie) avec anémie arégénérative : la lignée plaquettaire est presque constamment atteinte. Les polynucléaires neutrophiles sont parfois épargnés. L'installation de ces cytopénies peut se faire en quelques jours ou plus lentement en quelques mois ou années (cas surtout des aplasies constitutionnelles). De façon générale, une bicytopenie ou une pancytopenie nécessite toujours un avis hématologique spécialisé.

Sur le plan thérapeutique, seules les formes sévères et très sévères nécessitent un traitement alors que les aplasies modérées nécessitent seulement une simple surveillance.

Le risque de décès existe, bien qu'en nette diminution, et prédomine pendant les premiers mois de la maladie ou en cas de maladie avancée réfractaire à tout traitement. Le programme thérapeutique d'un



patient atteint d'AM débute dès la première transfusion, en coordination avec le centre de transfusion sanguine et un hématologue ou un pédiatre hématologue. Il est donc fondamental de l'adresser rapidement vers un centre expert (centre de référence ou de compétence).

Dans les AM idiopathiques sévères, la prise en charge thérapeutique est une urgence car le délai de traitement a un impact pronostique. La greffe de CSH est le seul traitement curatif des formes constitutionnelles (génétiques).

Il est à noter que le centre de référence a mis à jour en Août 2019 le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé: www.has-sante.fr et sur le site internet du centre de référence www.aplasiemedullaire.com.

Dans ce Grand Angle, nous avons souhaité faire un focus sur les traitements actuels de l'aplasie médullaire et sur deux pathologies constitutionnelles, la Maladie de Fanconi et les Téloméropathies. Le contexte de l'AM est en plein bouleversement avec la découverte de nombreux nouveaux gènes dans les aplasies médullaires constitutionnelles et la disponibilité dans un futur proche des résultats des études prospectives évaluant l'Eltrombopag en première ligne. Par ailleurs, l'organisation du CR, ses membres, ses missions sont présentés et reflètent notre objectif premier qui est d'optimiser la prise en charge diagnostique, thérapeutique et de suivi de l'AM en France. Je tiens personnellement à remercier l'ensemble des auteurs de cette revue et plus largement l'ensemble des membres du groupe de travail sur le PNDS ainsi que les membres du réseau national qui contribuent au quotidien à faire évoluer les connaissances sur l'aplasie médullaire.

Pr Régis PEFFAULT de LATOUR
Coordinateur du « Grand Angle ».



Le Mot du Président



Marcel HIBERT

L'association francophone de la maladie de Blackfan et Diamond (AFMBD) regroupe des patients français, suisses et belges souffrant de cette anémie et leurs familles. Actuellement, environ 300 personnes en sont atteintes dans nos régions, ce qui classe cette maladie dans le groupe des maladies rares. Qui dit rareté dit aussi isolement des malades, petit nombre de traitements efficaces et peu de moyens alloués pour la recherche médicale. L'association AFMBD, créée en 1996, met tout en œuvre pour rompre l'isolement des familles et des malades, leur apporter du réconfort et des informations tant médicales que sociales et faciliter la recherche.

Contacts :

AFMBD c/o M Marcel Hibert
21 rue Alfred Kastler
67114 Eschau.
Tél. : 06 77 04 46 75
Info@afmbd.org

Qu'est-ce que l'AFMBD ?

L'AFMBD est une association Loi 1901 à but non lucratif, créée en 1996 par des parents d'enfants malades, avec le soutien d'équipes médicales françaises.

L'association s'est donné les objectifs suivants :

- Encourager la recherche fondamentale et appliquée sur la maladie.
- Proposer aux malades et à leurs familles des informations médicales et scientifiques validées et des réunions favorisant les échanges et le soutien moral.
- Mettre en œuvre tous les moyens possibles pour lutter contre la maladie et améliorer le quotidien des patients.

« La recherche progresse chaque jour, notamment grâce au partenariat entre médecins et l'AFMBD, mais le chemin à parcourir est encore long ... »

Nos actions

Les Week-ends annuels des Familles

Cette année encore, notre association a pu organiser le Week-end des Familles à Valençay les 19, 20 et 21 Octobre derniers. Ils permettent aux familles de se retrouver pour

échanger et partager leurs expériences. Ces rencontres conviviales les aident à mieux comprendre la maladie, leur apportent du réconfort et la force de la combattre.

Nos événements

La Course des Héros



Pour la première fois depuis sa création, l'AFMBD a participé à la Course des Héros le 16 Juin à Lyon et le 23 Juin 2019 à Paris. Cette course nous a permis de récolter des dons grâce aux coureurs qui ont effectué des parcours de 10, 6 ou 2 km dans une ambiance très chaleureuse.

Vous trouverez toute l'information utile et les contacts sur le site de l'AFMBD : www.afmbd.org

Notre organisation

Bureau :	Administrateurs :	Membres d'honneur :
HIBERT Marcel, Président GUILLOT Ludovic, Vice-président BOURBON Cyrille, Secrétaire KURZ Régine, Trésorière	COATANHAY Lena, DELACOURT Amélie, DOUCET Nelly, GUYOT Luc, d'HAUTHUILLE Jean-François, HIBERT Léa, PROIX Jérôme, SINTES Alexandre	Anciennes Présidentes de l'AFMBD Abla MULATO Béatrix d'HAUTHUILLE Fabienne NEUFERT



Le Mot de la Présidente



Marie-Pierre BICHET

Bien que concernant une maladie très rare, l'AFMF est une association très active grâce à l'investissement fort des familles et grâce aux nombreux contacts qu'elle a su nouer avec les spécialistes de la maladie, aussi bien en France qu'à l'étranger. D'importants progrès ont été accomplis au cours des 20 dernières années et l'espérance de vie moyenne ne cesse de croître. Néanmoins, les fortes prédispositions à certains types de cancers restent encore mal comprises et difficiles à traiter. C'est le défi de demain !

Objectifs

L'AFMF, fondée en 1990 par des familles, a pour buts de : 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 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. Écoute téléphonique, réunions, rencontres avec les familles, bulletins d'informations, newsletter... L'association s'adapte aux besoins de chacun et fournit un accompagnement « sur mesure ». Voir les sourires des familles qui se retrouvent chaque année lors de la journée annuelle donne la pleine mesure de cette aide indispensable et complémentaire à la prise en charge médicale.

Recherche

Depuis bientôt 30 ans, l'AFMF est particulièrement attentive aux avancées de la recherche, que ce soit en France ou à l'étranger. Récemment, c'est un projet de recherche de thérapie génique sans conditionnement, développé en Espagne par le Dr Juan Bueren, qui retient l'attention de tous ! <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31501599>

Et puis soutenir les équipes de recherche qui travaillent sur Fanconi fait aussi partie de nos missions. Après 2 appels à projets lancés en 2014 et 2017 et qui ont permis de financer 5 équipes de recherche en France, l'AFMF s'apprête à lancer son 3ème grand AAP début 2020 avec plus de 200.000 € à la clef. 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. <https://www.fanconi.com/nos-projets-de-recherche/>



Actualités

L'année 2020 s'annonce chargée avec 3 projets d'envergure :

- Le lancement du 3^{ème} AAP recherche avec l'appui de notre Conseil scientifique et de la Fondation maladies rares
- L'organisation du 1^{er} congrès européen des associations Fanconi au printemps en Hollande
- La célébration des 30 ans de l'AFMF en octobre avec une invitée d'honneur : le professeur Eliane Gluckman qui, en 1987, réalisa la 1^{ère} greffe de sang de cordon ombilical chez un enfant atteint de maladie de Fanconi.

Les familles réunies pour la journée annuelle en octobre 2019 à Avignon.

Vous pouvez retrouver toutes les ressources documentaires sur notre site internet : www.fanconi.com ainsi que le livre : Maladie de Fanconi : recommandations pour le diagnostic et le suivi à l'usage des familles et des médecins » ici <https://www.fanconi.com/guide-maladie-de-fanconi/> (en version papier sur demande).



Le Mot du Président

Fondée en 2004 par un groupe de jeunes patients, l'association HPN-France compte aujourd'hui plus de 250 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.

L'association fête ses 15 ans d'existence, elle est reconnue par de nombreux hématologues et est consultée par plusieurs laboratoires pharmaceutiques sur le vécu des patients et leurs préoccupations.

JEAN-BENOÎT BIRCK.

Association HPN-France

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, régulièrement mis à jour, et un forum fermé, accessible aux seuls patients et leurs proches pour échanger. 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. Plusieurs bourses de recherche sur nos maladies sont attribuées par notre association, tous les deux ans, à de jeunes médecins pour mieux comprendre et mieux traiter l'HPN et l'Aplasie Médullaire Idiopathique.

Contact

Association HPN-France

Service Hématologie Greffe de moelle
Hôpital Saint-Louis
1, avenue Claude Vellefaux
75475 PARIS CEDEX 10.

Site : www.hpnfrance.com

Tel : 06 60 41 97 80

Notre association est également présente sur Facebook et Twitter. HPNfranceAplasiaMEDULLAIRE



Le centre de référence des aplasies médullaires

Le Mot du Coordonnateur

Le centre de référence, membre de la filière de santé maladies rares MaRIH, initialement créé en 2007 par le Pr Gérard Socié a été relabellisé en août 2017 sous ma coordination avec pour missions de poursuivre l'amélioration de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients atteints d'aplasie médullaire (AM) grâce à l'information en continu des médecins et des patients, l'éducation, la mise en place de protocole de recherche.

Régis Peffault de LaTour

Présentation du centre de référence

Le centre de référence (CR) est composé d'un site coordonnateur (Pr Régis Peffault de Latour, Dr Flore Sicre de Fontbrune) et d'un site constitutif (Dr Thierry Leblanc) situés sur 2 sites parisiens de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris : l'Hôpital Saint-Louis (population adolescent/jeune adulte (15 à 25 ans) et adulte) et l'Hôpital Robert- Debré (population pédiatrique <15 ans) et de huit centres de compétences pédiatriques ou adultes rattachés au centre coordonnateur qui permet une organisation territoriale pour une prise en charge optimale et un suivi au plus proche du domicile du patient (figure 1). Par ailleurs, un réseau de correspondants privilégiés, répartis sur tout le territoire, et qui interagissent en permanence avec le centre de référence est identifié. Des laboratoires spécialisés sont impliqués dans la prise en charge des patients atteints d'aplasies médullaires acquises et constitutionnelles et collaborent à la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients, ainsi que dans le domaine de la recherche. Le CR est en lien étroit avec 3 associations de patients qui participent à la gouvernance du centre de référence (figure 2). La gouvernance du CR est assurée par un comité de pilotage animé par le Professeur Peffault de Latour qui se réunit 2 fois par an avec l'ensemble de ces membres qui s'y rattache pour définir les objectifs et les actions du CR. Deux réunions de coordination restreintes aux seuls cliniciens et biologistes sont proposées avec pour objectifs entre autres l'amélioration des réseaux diagnostiques, la standardisation de la prise en charge et du suivi et les projets de recherche.

Les missions du CR sont basées sur 3 axes

Le diagnostic et la prise en charge thérapeutique

Le CR organise des réunions bi-mensuelles de concertations pluridisciplinaires (RCP) qui permettent d'optimiser la prise en charge diagnostique et thérapeutique individuelle des patients atteints d'AM en France. À ces réunions s'ajoutent les avis téléphoniques ou sur dossier en cas d'urgence thérapeutique, les consultations de deuxième avis ou en hôpital de jour pour réaliser les examens cliniques et biologiques spécialisés et la coordination avec les laboratoires spécialisés pour lesquels l'avis du centre coordonnateur adulte ou pédiatrique est requis. Pour les situations médicales complexes ou des pathologies rares pour lesquelles l'expertise du centre est nécessaire, le CR prend en charge directement l'hospitalisation des patients.

La formation des professionnels de santé et l'information aux patients

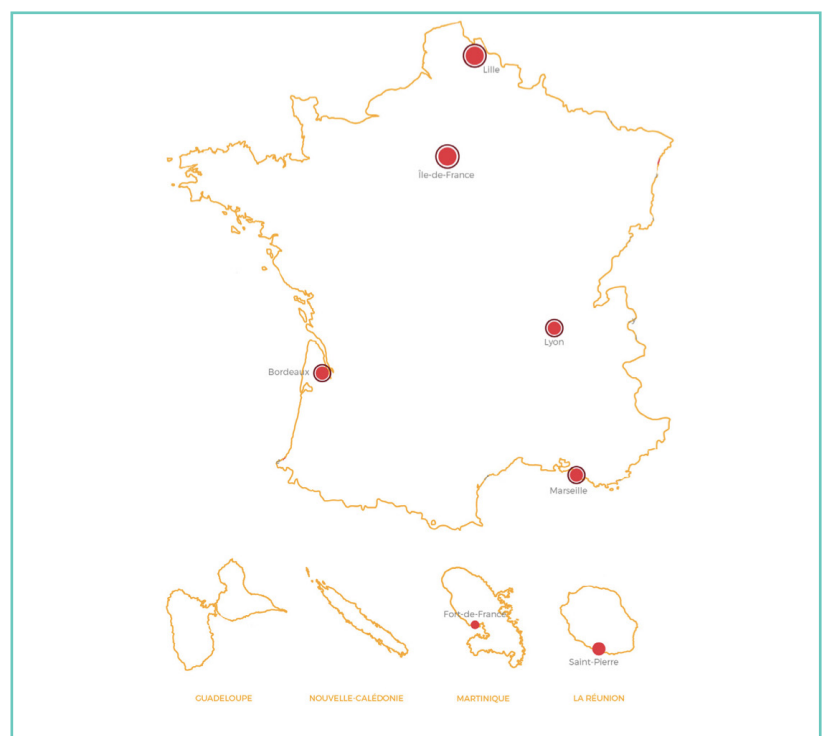
Le CR est impliqué dans la formation initiale des praticiens ainsi que la formation continue de ces derniers via les enseignements universitaires et post universitaires, via

la rédaction de recommandations (PNDS) ou de fiches de bonnes pratiques par pathologie diffusées dans les différents centres du réseau et disponibles sur le site du centre de référence et via la journée nationale du CR proposée annuellement. Le centre de référence a mis en place en 2019 un livret d'information sur l'AM destiné aux patients qui vise à améliorer la compréhension de leur pathologie, le suivi recommandé et le(les) traitement(s) proposé(s), document diffusé dans les centres du réseau national. Par ailleurs, le CR participe aux journées des différentes associations de patients ainsi qu'à leurs conseils scientifiques. Le site internet permet de répertorier et consulter l'ensemble de cette documentation.

Le développement de l'activité recherche clinique et fondamentale

Le CR participe et met en place des essais cliniques thérapeutiques nationaux et européens (institutionnels, académiques, industriels) qui visent à améliorer la prise en charge des patients. De nombreuses interconnexions sont établies entre les laboratoires spécialisés et de recherche, les services médicaux et les patients afin d'améliorer les connaissances sur la physiopathologie et le diagnostic des différentes formes d'AM. Le CR a mis en place en 2017 un observatoire national des insuffisances médullaires RIME afin d'enregistrer de façon anonymisée les données clinico-biologiques

Figure 1 : localisation des centres experts labellisés.



concernant les patients atteints d'aplasies médullaires acquises, constitutionnelles et d'HPN (non opposition du patient à recueillir). L'objectif est d'améliorer la connaissance globale des pathologies prises en charge au sein du CR. Pour répondre à cet objectif, une biobanque RIME a été mise en place avec conservation d'échantillons biologiques (sang et moelle et peau/diagnostic) prélevés à chaque étape de la prise en charge de ces patients (recueil du consentement des patients).

Agenda & Infos pratiques

- Publication en Août 2019 de l'**actualisation du PNDS** des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles.
- **RCP nationale** bi-mensuelle les 1^{er} et 3^{ème} mercredis, physique ou téléconférence, fiche de renseignement disponible sur le site ou sur demande valerie.quinet@aphp.fr
- Un **observatoire** national des insuffisances médullaires **RIME** avec enregistrement anonymisé de données clinico-biologiques de patients atteints d'insuffisance médullaire adossé à une biobanque avec collection d'échantillons biologiques sang,

et/ou moelle, et/ou peau) avec des objectifs en termes de santé publique et de recherche.

- Une **journée nationale annuelle** organisée chaque mois d'octobre, inscription gratuite sur le site internet.
- Des **protocoles de recherches prospectifs** pour évaluer de nouvelles approches thérapeutiques.
- Un **site internet** www.aplasiemedullaire.com où on retrouve l'ensemble des pathologies et la documentation, les membres, les actions et actualités du CR, les protocoles thérapeutiques en cours, et également une **adresse générique** cr.aplasiemedullaire.sls@aphp.fr pour tout contact et renseignement.



De gauche à droite : Isabelle Brindel - Dr Flore Sicre de Fontbrune - Pr Régis Peffault de Latour - Dr Thierry Leblanc - Lynda Maafa - Valérie Rebeix - Martine Oloko

Réunion de l'équipe du Centre de référence le 27/11/2019. Hôpital de Jour, polyclinique d'Immuno-hématologie, Hôpital Saint-Louis

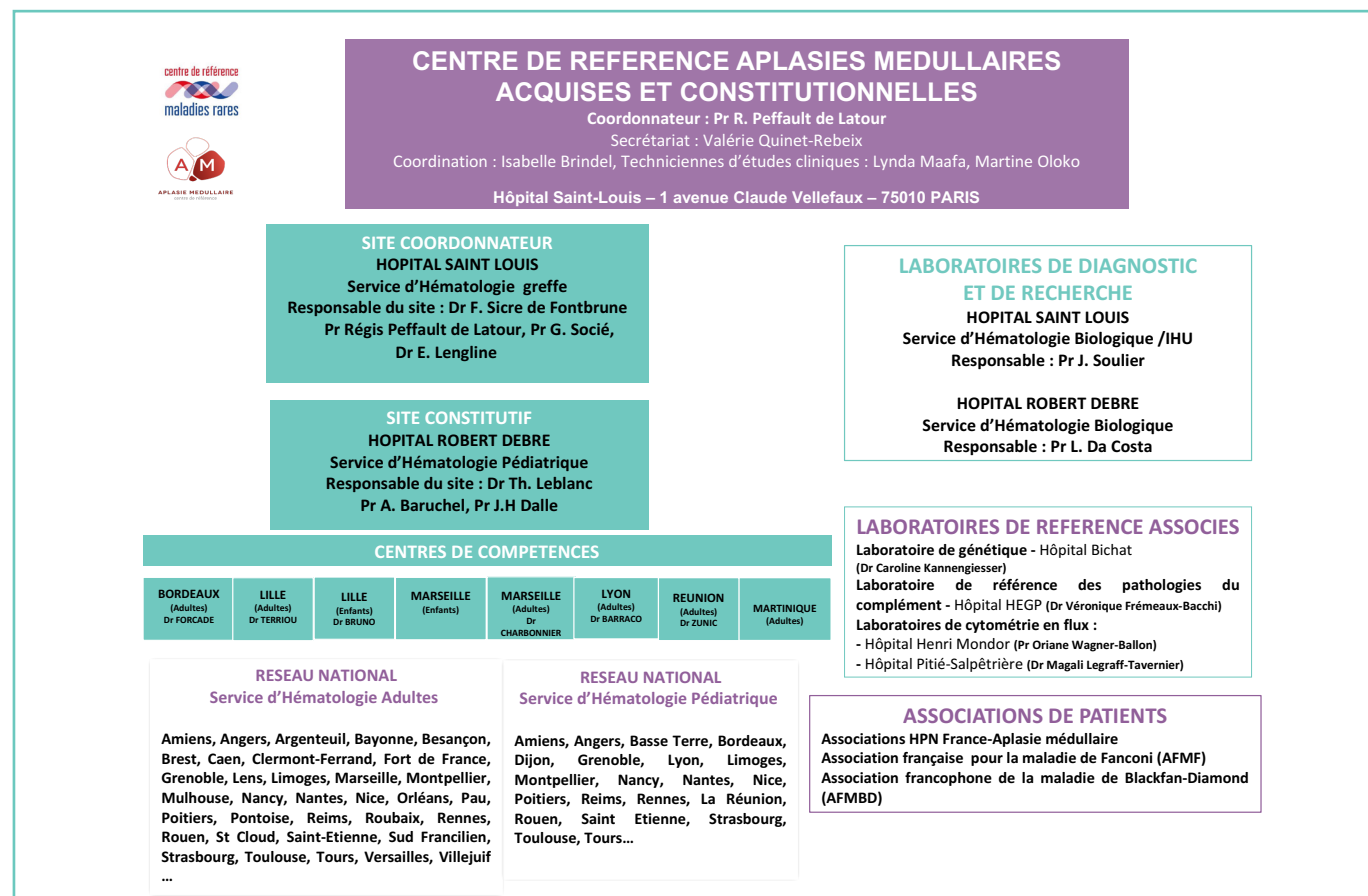


Figure 2 : organigramme du centre de référence.



Isabelle BRINDEL
 chef de projet, coordination du centre de référence

Correspondance :
 Plateforme d'expertise Maladies Rares,
 Hôpital Saint-Louis, Paris 10^{ème}
cr.aplasiemedullaire.sls@aphp.fr

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



Auteur

**Thierry LEBLANC**

Hématologue, Praticien Hospitalier.

Expertise :

Responsable du CRMR Aplasies médullaires site Robert-Debré. Membre de la SHIP et de la SFH.

Correspondance :

Service d'hématologie pédiatrique Hôpital Robert-Debré. Paris CRMR Aplasies médullaires CRMR Cytopénies Autoimmunes de l'enfant thierry.leblanc@aphp.fr

Liens d'intérêts :

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

Épidémiologie et étiologies des aplasies médullaires

Epidemiology of aplastic anemia

L'aplasie médullaire est une maladie rare, le plus souvent qualifiée d'idiopathique et alors présumée auto-immune. Les formes constitutionnelles sont néanmoins de plus en plus souvent identifiées, chez l'enfant mais aussi chez l'adulte ce qui justifie un bilan systématique compte tenu des implications thérapeutiques d'une origine génétique.

Aplastic anemia is a rare disease, most often described as idiopathic and then presumed auto-immune. Constitutional forms are nevertheless more and more often identified in children but also in adult patients and this warrants a systematic assessment considering the therapeutic implications of a genetic origin.

Epidémiologie descriptive

L'aplasie médullaire (AM) est une maladie rare. L'incidence annuelle avait été estimée en France métropolitaine, après exclusion des formes constitutionnelles à 1,5 cas par million d'habitants; sur le plan étiologique étaient retenues une origine idiopathique (74%), médicamenteuse (13%) et post-hépatitique (5%)⁽¹⁾. Une étude Espagnole plus récente estime l'incidence à 2,24 cas par million d'habitants⁽²⁾. Globalement on peut retenir une incidence de 2 à 2,5 cas par million d'habitants avec une distribution bimodale avec un premier pic chez les sujets jeunes et un deuxième au-delà de 50 ans⁽³⁾. En Asie l'aplasie médullaire est 2 à 3 fois plus fréquente et ceci est lié en partie à des facteurs environnementaux⁽³⁾. La prévalence augmente actuellement compte tenu de l'amélioration de la prise en charge et du taux de survie ; elle est estimée à 1 cas sur 250.000.

Il n'y pas d'étude épidémiologique récente en France et ceci justifie l'inclusion des patients dans l'observatoire RIME mis en place par le centre de référence. Il est en

effet vraisemblable que certains facteurs étiologiques retrouvés historiquement (médicaments, expositions professionnelles) aient varié au cours du temps. Par ailleurs une meilleure reconnaissance des formes constitutionnelles permet de rattacher de plus en plus de cas à une origine génétique alors qu'il n'y a pas de données épidémiologiques précises sur l'incidence de ces cas : la plupart des études épidémiologiques disponibles avaient en effet exclu les formes génétiques.

Epidémiologie analytique

Sur le plan étiologique, la plupart des aplasies sont dites idiopathiques et sont alors considérées comme auto-immunes. Parmi ces formes, le syndrome hépatite-aplasie (SHA) est la mieux caractérisée. L'AM survient typiquement 2 à 3 mois après une hépatite aigue non virale d'évolution le plus souvent bénigne, avec des extrêmes rapportés allant de 14 à 225 jours⁽⁴⁾. Jusqu'à 10% des cas en revanche sont assez sévères pour justifier une greffe de foie en urgence et l'AM survient alors dans un contexte de transplantation récente. Le SHA représente 5,4 % des cas d'AM en Europe selon une étude récente de l'EBMT portant sur 3916 patients⁽⁵⁾. Les 214 patients avec SHA de cette cohorte, comparés aux autres cas d'AM, étaient significativement plus jeunes, plus souvent de sexe masculin et étaient traités plus rapidement ; leur pronostic est dit standard dans cette étude que cela soit en termes de résultats de l'immunosuppression ou de la greffe de moelle⁽⁵⁾. Plus rarement il existera un contexte auto-immun pré-existant et on peut alors discuter soit une mutation germinale d'un gène contrôlant l'auto-immunité, comme *CTLA4*, soit le rôle de certains traitements.

Les formes toxiques, médicamenteuses ou liées à des expositions professionnelles ont vu leur incidence baisser en France (médicaments toxiques retirés du marché, meilleures conditions de travail) et représentent aujourd'hui moins de 5% des cas dans l'expérience du CRMR ; la recherche d'une prise médicamenteuse ou d'une exposition toxique doit néanmoins être systématique (**tableau 1**).

Les AM constitutionnelles (AMC) représenteraient 15 à 20% des cas et sont à rechercher en particulier chez

Tableau 1 : principales expositions médicamenteuses et toxiques à rechercher chez un patient au diagnostic d'aplasie médullaire.

Médicaments

Antibiotiques : sulfonamide, cotrimoxazole, linézolide

Anti-inflammatoires : indométacine, naproxène, diclofénac, piroxicam, sulfasalazine, penicilamine

Antithyroïdiens : carbimazole, thiouracile

Psychotropes : phénothiazines, dosulépine

Autres : chloroquine, mebendazole, allopurinol, diurétique thiazidique

Médicaments non commercialisés en France : chloramphénicol, phénybutazone, sels d'or, tolbutamide, chlorpropamide

Immunothérapie : nivolumab, pembrolizumab

Produits chimiques

Benzène et autres dissolvants

Pesticides

Huiles et autres agents lubrifiants

Drogues : ecstasy, méthylène, dioxy-méthamphétamine (MDMA)



Entités cliniques	Gènes	Mode de transmission
Maladie de Fanconi ⁽¹⁾	<i>FANCA, FANCC, FANCD1/BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG/XRCC9, FANCI, FANCL/PHF9, FANCM, FANCN/PALB2, FANCO/RAD51C, FANCP/SXL4, FANQ/ERCC4, FANCS/BRCA1, FANCT/UBE2T, FANCR/RAD51A, FANCU/XRCC2, FANCV/REV7, FANCW/RFWD3, FANCB</i>	AR Liée à l'X
Téломéropathies avec risque d'AM (dyskératose congénitale)	<i>DKC1, TERC, TERT⁽²⁾, TINF2, ACD⁽²⁾, NPM1, NOP10, NHP2, TCAB1, CTC1, PARN, RETL1⁽²⁾</i>	Liée à l'X AD; le plus souvent de novo pour TINF2 AR
Syndrome Ataxie-aplasie	<i>SAMD9L</i>	AD
Syndrome MIRAGE	<i>SAMD9</i>	AD mais le plus souvent de novo
Syndrome GATA2 <i>Syndrome Monomac, lymphoedème congénital</i>	<i>GATA2</i>	AD
Syndrome de Shwachman & apparentés	<i>SBDS, EFL1, SRP54, DNAJC21</i>	AR AR AR AR
Anémie de Blackfan-Diamond ⁽³⁾	<i>RPL5, RPL11, RPL35A, RPS7, RPS10, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26 ± RPL3, RPL7, RPL9, RPL14, RPL19, RPL23A, RPL26, RPL35, RPL36, RPS8, RPS15, RPS27A, RPL18, RPL35, TSR2, GATA1</i>	AD Lié à l'X
AM & SMD + surdité	<i>SRP72</i>	AD
Amégacaryocytose congénitale	<i>MPL</i>	AR
Thrombopénie & aplasie familiales	<i>TPHO</i>	AR
Aplasies médullaires précoces <i>Syndrome RUSAT</i>	<i>MECOM/EVI1</i>	Le plus souvent <i>de novo</i> AD
Autres : RDD+microcéphalie+AM Déficit immunitaire, microcéphalie, AM Association de pathologies autoimmunes liées à une mutation germinale d'un gène contrôlant l'autoimmunité	<i>ERCC6L2, LIG4, CTLA4</i>	AR AD AD

(1) : certains gènes *FANCC* dits d'aval, typiquement *FANCM*, ne sont pas associés à un risque d'AM

(2) : des formes avec mutation mono-alléliques ou bi-alléliques ont été rapportées pour ces gènes

(3) : les patients avec ABD ont une insuffisance médullaire globale et peuvent avoir des cytopénies associées, le plus souvent modérées (la leuconéutropénie est plus fréquente que la thrombopénie). Une présentation de type AM stricte est néanmoins exceptionnelle

AM : aplasie médullaire, RDD: retard de développement, RUSAT: Radioulnar synostosis with amegakaryocytic thrombocytopenia

NB1 : ne sont pas listées ici les cytopénies constitutionnelles isolées qui n'ont pas de risque évolutif vers une AM

NB2 : les noms indiqués en italiques correspondent à d'autres phénotypes liés à des mutations du même gène

Tableau 2 : principaux gènes impliqués dans les aplasies médullaires constitutionnelles

MOTS CLÉS

APLASIE MÉDULLAIRE,
ÉPIDÉMIOLOGIE,
APLASIES MÉDULLAIRE
CONSTITUTIONNELLES.

KEY WORDS

APLASTIC ANEMIA,
EPIDEMIOLOGY, INHERITED
BONE MARROW FAILURE
SYNDROMES.

l'enfant mais peuvent aussi se voir chez des patients adultes. Chez ces derniers en particulier la distinction entre AM et syndrome myélodysplasique à moelle pauvre peut être difficile car on peut avoir au frottis médullaire des aspects de dysmyélopoïèse, touchant une ou plusieurs lignées, non synonymes d'une évolution clonale, évolution qui peut néanmoins aussi survenir chez ces patients. Dans une cohorte du CRMR de patients avec insuffisance médullaire, dont près de 40% étaient adultes, et chez qui était suspectée une origine constitutionnelle (âge, histoire familiale, phénotype associé) mais sans diagnostic posé et après exclusion d'une maladie de Fanconi, une recherche de mutation germinale par NGS a été positive chez 86 d'entre eux (48%)⁽⁶⁾. La plus fréquente des AMC est la maladie de Fanconi mais le nombre d'entités cliniques et de gènes impliqués est croissant (**tableau 2**). Certains de ces gènes ne sont impliqués que dans des formes touchant les petits enfants (moins de 2 ans) en particulier *MPL*, *MECOM* ou *SAMD9L*; d'autres peuvent être impliqués chez des patients adultes, en particulier les gènes mutés dans les téloméropathies (*TERC* et *TERT* surtout) et *GATA2*⁽⁷⁾.

Bilan étiologique

La distinction entre AM acquise ou constitutionnelle est majeure sur le plan clinique : seules les formes acquises peuvent bien sûr bénéficier d'un traitement immunosuppresseur et cette distinction est aussi

majeure pour les modalités de greffe (étendue du bilan pré-greffe, type de conditionnement, sélection d'un donneur intra-familial et type de suivi post-greffe). La recherche d'une origine constitutionnelle doit ainsi être systématique chez l'enfant et aussi chez les patients adultes ayant un élément d'orientation. L'une des données les plus rentables pour distinguer AM acquise et AMC est le résultat d'une numération récente ; si elle est normale et date de moins d'un an cela suffit pratiquement à exclure une AMC : dans ces entités en effet l'évolution vers une AM se fait de façon lentement progressive, typiquement sur plusieurs années. En dehors des formes touchant spécifiquement une lignée au départ, le signe le plus précoce est souvent une macrocytose. Les données cliniques à rechercher sont des antécédents familiaux d'AM ou de SMD/leucémie aiguë myéloblastique et un phénotype extra-hématologique associé. Biologiquement un taux élevé d'hémoglobine foetale (> 5%) est un élément d'orientation de même que l'absence de clone HPN ou l'existence d'un déficit immunitaire associé. Chez les patients pédiatriques la pratique de tests spécifiques (test de cassures chromosomiques, évaluation de la longueur des télomères) est systématique de même, de plus en plus souvent, que celle d'une recherche de mutations germinales par NGS même si le délai de rendu actuel n'est pas toujours compatible avec les impératifs cliniques.

Le bilan étiologique doit en effet être réalisé le plus rapidement possible. À l'idéal il ne devrait pas retarder le traitement de l'AM qui reste une urgence thérapeutique.

Ce qu'il faut retenir

- Même si les aplasies médullaires sont le plus souvent dites idiopathiques et alors présumées auto-immunes, un bilan étiologique doit être systématique chez tout patient.
- Chez l'adulte on recherchera tout particulièrement une exposition médicamenteuse ou professionnelle.
- Chez l'enfant la recherche d'une cause constitutionnelle est systématique.

Références

1. **Mary JY, Baumelou E, Guiguet M.** *Epidemiology of aplastic anemia in France: a prospective multicentric study. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia. Blood.* 1990 Apr 15;75(8):1646-53.
2. **Montané E, Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Puig R, García N, Laporte JR;** *Catalan Group for Study of Agranulocytosis and Aplastic Anemia Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. Haematologica.* 2008 Apr;93(4):518-23.
3. **Young NS, Kaufman DW.** *The epidemiology of acquired aplastic anemia. Haematologica.* 2008 Apr;93(4):489-92.
4. **Rauff B, Idrees M, Shah SA, Butt S, Butt AM, Ali L, Hussain A, Irshad-Ur-Rehman, Ali M.** *Hepatitis associated aplastic anemia: a review. Virol J.* 2011 Feb 28;8:87.
5. **Locasciulli A, Bacigalupo A, Bruno B, Montante B, Marsh J, Tichelli A, Socié G, Passweg J;** *Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplant Group (SAA-WP, EBMT). Hepatitis-associated aplastic anaemia: epidemiology and treatment results obtained in Europe. A report of The EBMT aplastic anaemia working party. Br J Haematol.* 2010 Jun;149(6):890-5.
6. **Bluteau O, Sebert M, Leblanc T, Peffault de Latour R, Quentin S, Lainey E, Hernandez L, Dalle JH, Sicre de Fontbrune F, Lengline E, Itzykson R, Clappier E, Boissel N, Vasquez N, Da Costa M, Masliah-Planchon J, Cucchini W, Raimbault A, De Jaegere L, Adès L, Fenaux P, Maury S, Schmitt C, Muller M, Domenech C, Blin N, Bruno B, Pellier I, Hunault M, Blanche S, Petit A, Leverger G, Michel G, Bertrand Y, Baruchel A, Socié G, Soulier J.** *A landscape of germ line mutations in a cohort of inherited bone marrow failure patients. Blood.* 2018 Feb 15;131(7):717-732.
7. **Young NS.** *Aplastic Anemia. N Engl J Med.* 2018 Oct 25;379(17):1643-1656.



La Maladie de Fanconi

Fanconi disease

Plus fréquente des aplasies constitutionnelles, elle est due à un défaut de la voie FANC/BRCA responsable de cytopénies précoces et d'un risque de cancers solides. L'allogreffe est le seul traitement de l'aplasie, ne traite pas les atteintes extra-hématologiques et peut majorer le risque de cancer secondaire.

It's the most frequent inherited bone marrow failure. FANC/BRCA pathway defect induces genomic instability leading to cytopenia and solid cancers. The only treatment for aplastic anemia is HSCT without any impact on other defects but increasing the secondary malignancies incidence.

Épidémiologie

La maladie de Fanconi (MF) est la plus fréquente des aplasies médullaires constitutionnelles. La transmission est autosomique récessive (sauf très rares formes liées à l'X).

Génétique

Vingt-deux gènes ont été identifiés. Ils entraînent l'inactivation de la voie FANC/BRCA. 10-20% des patients présenteraient un état de mosaïcisme somatique permettant une amélioration/normalisation des cytopénies.

Manifestations cliniques

Elles reflètent l'hétérogénéité génétique et l'expressivité variable. Le tableau associe : retard staturo-pondéral harmonieux, aspect triangulaire du visage, taches « café-au-lait » ou achromiques et mélanodermie s'accroissant avec l'âge, anomalies des pouces, pancytopenie s'aggravant avec l'âge et autres malformations variables (rénales, cardiaques, uro-génitales...). L'évolution hématologique progresse vers un tableau d'insuffisance médullaire sévère à moelle pauvre. Le caryotype médullaire peut révéler la présence d'anomalies clonales dont la fréquence augmente avec l'âge, ainsi que le risque d'évolution vers un MDS/LAM de mauvais pronostic. Les anomalies 1q n'en ont aucune valeur pronostique, les anomalies 3q et 5q, les monosomies 7 ou 7q doivent faire craindre une évolution leucémique rapide. Le caryotype classique doit être couplé à une étude par FISH, CGH et NGS.

Prédispositions aux cancers

La MF est un syndrome familial de prédisposition aux cancers. Les carcinomes épidermoïdes les plus fréquents sont ceux de la tête et du cou, de l'œsophage, et de la vulve, parfois précédés par des leucoplasies à traiter avant évolution agressive. L'incidence cumulée à 40 ans est de 46%.

Diagnostic

Se fait par l'étude des cassures chromosomiques après

exposition à des agents pontant l'ADN. Le test est normal chez les sujets hétérozygotes. L'étude de la mono-ubiquitination de FANCD2 par *Western blot* doit être réalisée : > 90% des patients atteints ont un test anormal, à l'exception des rares groupes dits d'aval.

L'association de ces différents tests permet d'affirmer le diagnostic y compris pour les formes avec mosaïcisme somatique dont les tests sanguins peuvent être ambigus. Le diagnostic génétique moléculaire de MF est fait à l'Institut Curie (au mieux sur ADN de fibroblastes). Son principal intérêt est de permettre la réalisation de tests génétiques pour enquête familiale.

Suivi & Prise en charge

La prise en charge est pluridisciplinaire, voir le document de l'association américaine de MF actualisé par le CR Aplasies Médullaires (<https://www.fanconi.com>).

Suivi & Prise en charge hématologique

Surveillance de l'hémogramme avec réticulocytes/3 mois et myélogramme avec caryotype/an pour dépister les évolutions clonales. Transfusions parcimonieuses pour réduire l'allo-immunisation. Si besoins transfusionnels discuter l'indication de greffe de cellules souches hématopoïétiques en RCP « aplasies médullaires » nationale. L'allogreffe est le seul traitement curatif des troubles hématologiques. Elle ne corrige pas les autres anomalies. Le conditionnement de greffe doit tenir compte de la sensibilité aux agents cassants et oxydatifs. La fludarabine est recommandée. La radiothérapie a été abandonnée sauf pour l'allogreffe non apparentée de l'adulte (2-4 Gy). En situation géno-identique, la survie globale atteint 80%. A partir d'un donneur alternatif, les résultats sont moins bons (52% à 3 ans en 2007). À degré de compatibilité comparable, les patients MF présentent des lésions de GvH aiguë ou chronique plus sévères que les autres patients. De ce fait, le recours à la moelle osseuse est recommandé. La GvH est responsable d'une augmentation de la fréquence des tumeurs secondaires.

En l'absence de possibilité de greffe, les androgènes peuvent être efficaces et éviter le recours aux transfusions. Les effets secondaires hépatiques doivent être surveillés étroitement.

Auteur



Jean-Hugues DALLE
Hématologue, PU-PH.

Expertise :
aplasies médullaires,
greffe de CSH.

Correspondance :
Service d'hémo-
immunologie pédiatrique,
Hôpital Robert Debré,
GH APHP-Nord
Université de Paris
jean-hugues.dalle@aphp.fr

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

MOTS CLÉS

ANÉMIE CONSTITUTIONNELLE ;
ATTEINTE EXTRA-
HÉMATOLOGIQUE ;
TUMEURS SECONDAIRES ;
SUIVI AU LONG COURS.

KEY WORDS

INHERITED BONE
MARROW FAILURE; EXTRA-
HEMATOLOGICAL INJURIES;
SECONDARY MALIGNANCIES;
LONG-TERM FOLLOW-UP.

Suivi & prise en charge extra-hématologique

Le suivi de ces patients doit être multidisciplinaire et impliquer des paramédicaux. À l'âge pédiatrique, ce suivi est dominé par la prise en charge des malformations congénitales, de la croissance et des aspects neuro-sensoriels et développementaux. À l'âge adulte, il est dominé par le dépistage des tumeurs solides. Ces patients greffés ou non doivent être suivis toute leur vie.

Suivi génétique

Le diagnostic génétique permet de préciser le risque de récurrence dans la famille, de dépister une forme silencieuse chez un membre de la fratrie (recherche de donneur), et de proposer un diagnostic pré-natal ou pré-implantatoire en cas de désir de nouvel enfant. Un conseil génétique doit être proposé à tous les parents et patients adultes.

Malformations et autres atteintes congénitales : diagnostic et suivi

Leurs recherches doivent être systématiques avec échocardiographie, échographie abdomino-pelvienne, bilan neuro-sensoriel (vue, audition), évaluation par psychologue ± psychomotricien. Leur prise en charge devra anticiper le développement de l'insuffisance médullaire (chirurgies à effectuer avant la thrombopénie sévère).

Suivi de la croissance

Les patients MF ont un risque de petite taille à l'âge adulte (petite taille syndromique, déficit en GH, anémie chronique, séquelles de greffe). Ceci justifie un suivi systématique spécialisé avant la période pré-pubertaire. Un traitement par GH pourra être proposé (risque de promotion tumorale ?).

Reproduction et grossesse

Les patients MF ont une fertilité réduite mais des grossesses spontanées ne sont cependant pas exceptionnelles y compris après greffe. Les patients doivent pouvoir bénéficier de consultations de médecine

d'assistance à la procréation.

Cancers solides et maladie de Fanconi

Le risque de tumeur solide est particulièrement augmenté pour les gènes dits d'aval (*BRCA2*, *PALB2*) mutés de façon bi-allélique chez < 5% des MF et associés à un risque très élevé de cancer et leucémies avant 5 ans. Ce risque est également élevé en cas de GVH chronique après allogreffe. Ces cancers surviennent en médiane 10 ans plus tôt chez le patient greffé que chez le non greffé. La médiane de survie est similaire dans ces deux populations : 13 mois.

Prévention

Les patients doivent être informés du risque de cancer. Les mesures préventives sont une bonne hygiène bucco-dentaire, une réduction de l'exposition à l'alcool (y compris en baignades de bouche), l'éviction du tabagisme actif et passif, la vaccination contre le virus du papillome humain à partir de 9 ans dans les 2 sexes et l'utilisation d'écrans solaires à indice élevé.

Le dépistage des tumeurs solides doit concerner tous les patients, greffés ou non. Il doit débuter à la pré-adolescence et être poursuivi à vie : suivi ORL-stomatologique/6 mois ; suivi gynécologique/an (frottis ± coloscopie et biopsie) ; dermatologique/an et hépatique chez tout patient ayant été traité par androgènes (y compris après l'arrêt). Parce que les patients atteints de MF ont une sensibilité accrue aux radiations, le médecin référent doit privilégier les examens non irradiants.

Les traitements

- La chirurgie carcinologique précoce et complète est le seul traitement curateur des néoplasies solides chez les patients MF. En l'absence de possibilité d'exérèse carcinologique, la prise en charge thérapeutique doit faire l'objet d'une discussion collégiale.
- Toute chimiothérapie doit être précédée d'un avis hématologique spécialisé afin d'évaluer les risques de toxicité hématologique et extra-hématologique inhabituels.
- La radiothérapie curative conventionnelle est de façon générale contre-indiquée.

Ce qu'il faut retenir

- L'instabilité génomique est responsable de l'aplasie et du risque de néoplasies secondaires.
- L'allogreffe de moelle ne traite que l'aplasie. La GvH augmente le risque de seconds cancers.
- Un suivi multi-disciplinaire dédié est indispensable.
- Les chimiothérapies et la radiothérapie sont très toxiques.

Références

1. Peffault de Latour et al., *Blood* 2013, Dec 19;122(26):4279-86.
2. Tallot et al., *Haematologica* 2014, Oct;99(10):e199-200.
3. Peffault de Latour. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016, Dec 2;2016(1):90-98.
4. Peffault de Latour et Soulier, *Blood* 2016, Jun 16;127(24):2971-9.
5. Bierings M et al, *Br J Haematology* 2018, Jan;180(1):100-109.



Les téloméropathies

Telomeropathies

Les téloméropathies sont un ensemble de pathologies constitutionnelles caractérisées par un défaut de maintenance des télomères. Les atteintes hématologiques sont de sévérités variables : thrombopénie isolée, hypoplasie ou aplasie médullaire et syndrome myélodysplasique. La prise en charge thérapeutique est complexe basée sur 1) le dépistage et la prévention des atteintes extra-hématologiques, 2) les androgènes en cas d'hypoplasie médullaire sévère 3) l'allogreffe de CSH en cas d'échec des androgènes ou de syndrome myélodysplasique et en l'absence de contre-indication liée aux atteintes extra-hématologiques.

Telomeropathies are a group of constitutional diseases characterized by a deficit of maintenance of telomeres. Hematologic disorders are of variable severity: isolated thrombocytopenia, hypoplasia or aplastic anemia and myelodysplastic syndromes. Therapeutic management is complex based on 1) screening and prevention of extra-haematological disorders, 2) androgens in cases of severe bone marrow hypoplasia 3) allogeneic HSCT in case of androgen failure or myelodysplastic syndrome and in the absence of contraindication related to extra-hematological disorders.

Introduction

Les téloméropathies, autrefois appelées «dyskératoses congénitales», sont caractérisées par un déficit constitutionnel de la maintenance des télomères responsable d'atteintes polymorphes principalement hématologique, respiratoire, hépatique, cutanéomuqueuse, immunologique, osseuse, digestive, neurologique et ophtalmologique. La présentation clinique (nombre, nature et sévérité des atteintes d'organe, âge de survenue, pronostic) dépend du gène impliqué, du caractère hétéro ou homozygote de la mutation, de la génération atteinte et de facteurs environnementaux (toxiques en particulier). À ce jour, 16 gènes ont été identifiés : *TERT, TERC, DKC1, RTEL1, PARN, TINF2, WRAP53, NOP10, NHP2, USB1, ACD, CTC1, NAF1, SHQ1, STN1 et POT1*, et 2 considérés par certains comme associés au phénotype (DNAJC21 & ERCC6L2). Le phénotype le plus sévère, appelé syndrome d'Hoyeraal-Hreidarsson, se caractérise par une atteinte néonatale sévère associant pancytopenie, déficit immunitaire, atteinte neurologique et rétinienne et des atteintes hépatique, digestive, osseuse variables. Son pronostic est sombre. Les atteintes hématologiques de type aplasie médullaire surviennent le plus souvent chez des individus jeunes (enfant, adolescent et jeunes adultes) de la 2^{ème} ou 3^{ème} génération et sont souvent associées à des atteintes hépatique ou pulmonaire et à une canitie précoce. La triade cutanéomuqueuse est inconstante et/ou retardée. Le 1^{er} évènement peut être un syndrome myélodysplasique (SMD) : ces formes surviennent le plus souvent entre 30 et 50 ans soit inhabituellement tôt pour un SMD. La recherche systématique de facteurs génétiques prédisposant au SMD chez les sujets de moins de 50 ans ou présentant des antécédents personnels ou familiaux évocateurs permet d'identifier ces patients. L'atteinte hématologique se présente le plus souvent comme une bi- ou une pancytopenie à moelle pauvre : thrombopénie et macrocytose sont presque constantes. L'évolution se fait vers une pancytopenie sévère ou un SMD secondaire. La longueur des télomères

est presque constamment inférieure au 1^{er} percentile chez ces patients ; cependant la valeur prédictive positive n'est pas de 100% puisque des télomères courts sont aussi observés dans d'autres IBMF ou en cas d'aplasie idiopathique. Après 60 ans, des télomères entre le 1^{er} et 10^{ème} percentile sont probablement à considérer comme pathologiques. L'identification d'un variant délétère d'un gène responsable de téloméropathies et/ou l'existence d'un phénotype clinique extra-hématologique sont nécessaires pour affirmer le diagnostic.

Traitement des atteintes hématologiques

En cas d'aplasie médullaire, les immunosuppresseurs sont inefficaces et responsables de complications additionnelles.

Le seul traitement potentiellement curatif de l'atteinte hématologique est l'allogreffe de CSH. L'allogreffe ne corrige pas le déficit génétique dans les cellules extra-hématopoïétiques. Le pronostic après allogreffe est médiocre⁽¹⁾. La survie globale sur une cohorte de 109 patients est estimée à 57% et 23% à 5 et 10 ans respectivement du fait de complications hépatiques, pulmonaires et de dysfonction du greffon⁽²⁾. De nouveaux conditionnements sont en cours d'évaluation pour limiter la toxicité extra-hématopoïétique. Les indications d'allogreffe sont donc actuellement limitées aux patients présentant une aplasie sévère ou un syndrome myélodysplasique de haut risque, ayant un donneur HLA compatible et ne présentant pas de dysfonction hépatique ou pulmonaire importante.

Les androgènes sont la principale alternative thérapeutique en cas d'aplasie sévère, et sont proposés le plus souvent en 1^{ère} intention désormais. Le taux de réponse varie de 50 à 79% selon les études^(3,4). Le danatrol est utilisé à la posologie de 400 mg x2/j pendant au moins 3 mois avant évaluation. Une fois une réponse stable obtenue, la posologie est diminuée par palier d'au moins 6 mois. Ce traitement nécessite une surveillance hépatique biologique et radiologique stricte.

Il n'y a pas de données dans la littérature concernant

Auteur



Flore SICRE DE FONBRUNE
Hématologue, PH.

Expertise :
aplasies médullaires,
neutropénie, greffe de CSH.

Correspondance :
Service Hématologie greffe,
Hôpital Saint-Louis, Paris.
flore.sicre-de-fonbrune@aphp.fr

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

MOTS CLÉS

TELOMERES, THROMBOPENIE,
FIBROSE PULMONAIRE,
CIRRHOSE.

KEY WORDS

TELOMERES,
THROMBOCYTOPENIA,
PULMONARY FIBROSIS,
CIRRHOSIS.

l'efficacité des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine. Dans notre expérience, aucun patient traité n'a obtenu une réponse hématologique même partielle.

Le suivi nécessite un hémogramme tous les 3 à 6 mois, un myélogramme avec étude cytogénétique au diagnostic puis tous les 24 mois ou en cas d'aggravation hématologique. La biopsie ostéo-médullaire n'a d'intérêt qu'en cas d'échec du myélogramme. Le suivi de la longueur des télomères est inutile.

Un déficit immunitaire est possible qui doit faire l'objet d'une évaluation en cas d'infections opportunistes ou répétées. Une hypergammaglobulinémie est fréquente.

Suivi des atteintes extra hématologiques

- L'atteinte pulmonaire, principalement fibrose pulmonaire ou fibro-élastose pleuro-parenchymateuse, doit faire l'objet d'une évaluation initiale par scanner et EFR. En l'absence d'anomalies, le scanner sera contrôlé tous les 3 à 5 ans et les EFR tous les 2 à 3 ans. L'atteinte respiratoire est souvent favorisée par le tabagisme, l'exposition professionnelle à des toxiques ou un contexte de pneumopathie d'hypersensibilité ; leur éviction est impérative. Une dyspnée sans anomalie au scanner doit faire rechercher un syndrome hépato pulmonaire⁽⁵⁾.
- L'atteinte hépatique est la moins bien caractérisée et sa prévalence probablement sous-estimée. La description clinico-pathologique est hétérogène mais dominée par une maladie porto-sinusoidale. Une échographie abdominale avec recherche

d'hypertension portale doit être réalisée au diagnostic et devant toute perturbation du bilan hépatique. Un avis spécialisé est alors recommandé. L'alcool doit impérativement être évité.

- L'ostéoporose fracturaire est fréquente : ostéodensitométrie et supplémentation en vitamine D sont recommandées.
- Un suivi par un chirurgien maxillo-facial est recommandé en cas de leucoplasie afin de dépister des lésions suspectes.
- Il n'y a pas a priori d'infertilité chez les patients atteints de téloméropathies quel que soit leur sexe.

Conseil génétique

Le diagnostic précoce des atteintes infra-cliniques, favorisé par l'accès des apparentés non symptomatiques au diagnostic génétique permet de réaliser un travail de prévention et de conseil cependant aucun traitement à ce jour ne permet de prévenir l'aggravation de la maladie. Le diagnostic pré-symptomatique doit être proposé à tous dans le cadre d'une consultation de génétique ou mixte. Pour les mineurs, une évaluation clinique et biologique sans diagnostic génétique peut être proposée jusqu'à ce que ces derniers soient en âge de choisir de faire ce test.

Le diagnostic pré-natal ou pré-conceptionnel est difficile du fait de la double héritabilité de la mutation et de la taille des télomères. Cela ne contre indique pas ce dernier mais nécessite une information claire des familles et un avis spécialisé.

Une prise en charge psychologique est à proposer aux patients et apparentés du fait de la gravité de la maladie.

Ce qu'il faut retenir

- Le diagnostic repose sur l'identification d'une mutation pathogène d'un gène connu pour être responsable de ce phénotype.
- Des télomères inférieurs au 1^{er} percentile isolément ne suffisent pas à porter le diagnostic.
- Les situations hématologiques les plus fréquemment observées au cours des téloméropathies sont des thrombopénies isolées avec macrocytose, des aplasies non sévères et des myélodysplasies de moins de 50 ans.
- Les androgènes sont à proposer en 1^{ère} intention en cas de cytopénie(s) sévère(s) sans myélodysplasie avérée.

Références

1. Khincha PP et al., *Br J Haematol.* 2014;165(3):349-57.
2. Barbaro P, et al., *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 ; Jul;22(7):1152-1158.
3. Townsley DM et al., *N Engl J Med.* 2016;19;374(20):1922-31.
4. Rocha V et al., *Br J Haematol.* 1998;103(1):243-8.
5. Borie R, et al., *The European Respiratory Journal* 2016; 48 (6): 1721-31.
6. Alder JK, et al., *Proc Natl Acad Sci.* 2018; Mar 6;115(10):E2358-E2365.



Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne : prise en charge en 2019

Auteur



Régis PEFFAULT de LATOUR
Hématologue, PU-PH.

Expertise :
aplasie médullaire, greffe de CSH. Coordinateur du centre de référence des aplasies médullaires, de la filière de santé MaRIH, du groupe BMF au sein du réseau européen EuroBloodNet, de la *working party* aplasie médullaire de l'EBMT et de CRYOSTEM.

Correspondance :
Service Hématologie greffe, Hôpital Saint-Louis, GH APHP-Nord Université de Paris
regis.peffaultdelatour@aphp.fr

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

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: management in 2019

L'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN) est caractérisée par une triade associant une anémie hémolytique (test de coombs négatif), une aplasie médullaire et des thromboses diverses. Le Soliris® (Eculizumab, anticorps monoclonal dirigé contre la fraction C5 du complément) a révolutionné la prise en charge de l'HPN de forme hémolytique, en réduisant drastiquement le risque de thrombose, notamment chez les femmes atteintes enceintes. Les indications thérapeutiques, le suivi et les cas particuliers de traitement sont abordés dans cet article.

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) is characterized by a triade including coombs negative hemolytic anemia, aplastic anemia and thrombosis occurrence, the latter worsening long-term outcome. Soliris® (Eculizumab, a C5 inhibitor) improved drastically the prognosis of hemolytic PNH by reducing notably the risk of thrombosis, especially in case of pregnancy. Indications, management under treatment as well as challenging cases will be addressed in this paper.

Diagnostic et évolution naturelle

L'HPN est due à une mutation somatique acquise du gène PIG-A au niveau des cellules souches hématopoïétiques. Il en résulte un blocage de la synthèse des molécules d'ancrage de glycoposphatidylinositol (GPI), responsables de la fixation de nombreuses protéines à la surface cellulaire, dont le CD59 et le CD55, protéines inhibitrices du complément, qui inhibent normalement l'assemblage final du complexe d'attaque membranaire. L'HPN est la conséquence d'un déficit d'ancrage membranaire de ces deux protéines, entraînant une hémolyse intra vasculaire. La triade clinique classique associe à cette hémolyse, une hypoplasie médullaire de degré variable et des thromboses et des signes de dystonie⁽¹⁾. L'HPN est une maladie chronique qui évolue par poussées d'hémolyse. La grossesse, en particulier la période péri-partum, est une situation à haut risque de complications thrombotique ou hémorragique⁽²⁾. L'HPN est intimement liée à l'AM idiopathique : au diagnostic d'AM, 20 à 30% des patients ont un clone HPN ; 20% développeront une HPN au cours du suivi et inversement 30% des HPN développeront une AM au cours de leur suivi⁽¹⁾. Les patients atteints d'HPN ont un risque d'évolution clonale médullaire avec une incidence cumulative de leucémies aiguës myéloblastiques et de syndromes myélodysplasiques évalué à 10% à 15 ans. Le diagnostic est réalisé par cytométrie en flux sur le sang. La recherche d'un clone HPN dans la moelle est inutile (lors de leur maturation, les cellules peuvent être GPI négatives). La recherche de la mutation PIG-A est sans intérêt.

Une recherche de clone HPN doit être réalisée devant :

1. une anémie hémolytique à Coombs négatif inexpliquée ;
2. une thrombose splanchnique ou un syndrome de Budd Chiari ;

3. au diagnostic d'AM, puis annuellement si le patient n'a pas été allogreffé ;
4. au diagnostic de cytopénie réfractaire unilignée.

Suivi d'un patient

La surveillance d'un patient porteur d'un clone HPN associe :

- un hémogramme tous les 3 mois ;
- un myélogramme avec étude cytogénétique tous les 12 à 18 mois ;
- une évaluation annuelle du clone HPN ;
- une évaluation régulière des signes cliniques de complications : asthénie, dyspnée, céphalées, douleurs abdominales, dysphagie, troubles de l'érection, fréquence des épisodes d'hémolyses en particulier ;
- une éducation vis à vis des situations à risque de thrombose (voyage en avion, immobilisation, grossesse, tabagisme etc...) et des symptômes nécessitant une consultation en urgence (fièvre, douleur abdominale ou thoracique, céphalées, syndrome hémorragique), de l'observance des traitements et du bon suivi du calendrier vaccinal.

Traitement d'un patient atteint d'HPN de forme hémolytique

Le traitement spécifique est l'eculizumab. Ce traitement ne doit pas être interrompu brutalement du fait du risque d'accident hémolytique sévère. Les perfusions peuvent être décalées de 48h par rapport à la date théorique mais ce délai ne doit pas être dépassé. Un médicament de plus longue vie est en cours de développement (ravulizumab - Ultomiris®) et pourrait obtenir rapidement une autorisation de mise sur le marché^(3,4). Les injections pourront alors être espacées de 2 mois. Les indications à débiter un traitement spécifique chez un patient porteur

MOTS CLÉS

HÉMOGLOBINURIE
PAROXYSTIQUE NOCTURNE,
ANÉMIE HÉMOLYTIQUE, APLASIE
MÉDULLAIRE, THROMBOSE
INEXPLIQUÉE, ECU Lizumab.

KEY WORDS

PAROXYSMAL NOCTURNAL
HEMOGLOBINURIA,
HEMOLYTIC ANEMIA, APLASTIC
ANEMIA, UNEXPLAINED
THROMBOSIS, ECU Lizumab.

d'un clone HPN sont : 1) une hémolyse responsable d'une anémie nécessitant un support transfusionnel, 2) une thrombose artérielle ou veineuse 3) un clone HPN important (>50%) associé à des signes cliniques de dystonie ou biologiques d'hémolyse active.

Le pronostic à l'ère du traitement par eculizumab est bon et la survie proche des patients de même âge et de même sexe.

Particularités d'un patient traité par eculizumab : Les patients sous eculizumab sont à risque d'infections à méningocoques. Le traitement doit être ainsi précédé de 15 à 21 jours au minimum par le vaccin conjugué tétravalent contre les sérotypes ACWY135 du méningocoque et le vaccin contre le méningocoque B. Un rappel de ce dernier doit être réalisé à 1 mois de la première injection. Des rappels des 2 vaccins seront réalisés tous les 3 ans pendant toute la durée du traitement.

Un traitement préventif quotidien par pénicilline est recommandé pendant toute la durée du traitement du fait de la persistance d'un risque d'infection à méningocoque sous eculizumab.

Le risque d'infection à méningocoque n'est pas nul malgré le vaccin et la prophylaxie antibiotique. Toute fièvre doit faire considérer cette infection. Une carte d'urgence doit être remise au patient qui doit être éduqué.

L'efficacité du traitement ne peut être évaluée avant 6 mois⁽⁶⁾. La persistance d'une anémie hémolytique symptomatique après 6 mois de traitement nécessite de vérifier :

- l'absence d'inflammation chronique responsable d'une augmentation de la synthèse des protéines du complément et d'un blocage incomplet de ce dernier ;
- l'absence de causes additionnelles d'hémolyse (médicaments) ;
- l'évaluation du CH50 qui doit théoriquement être inférieur à 10%.

En cas d'hémolyse symptomatique persistante chronique

et d'un CH50 supérieur à 10% sans inflammation associée, une augmentation de la posologie à 1200 mg peut être proposée. Cette dernière doit être réévaluée après 6 mois. En l'absence d'efficacité, ces patients doivent être discutés en RCP nationale afin de les orienter vers d'autres protocoles thérapeutiques.

Cas particulier de la grossesse

La grossesse est une situation à haut risque chez les patientes atteintes d'HPN et doit être évoquée de façon anticipée avec les patientes en âge de procréer. Les risques sont multiples :

- aggravation de l'aplasie au cours de la grossesse qui peut nécessiter des transfusions en culots globulaires et plaquettaires (objectif d'hémoglobine supérieur à 10 g/dl et plaquettes supérieur à 20 G/L).
- aggravation de l'aplasie peut être réversible après la délivrance ou non et nécessiter un traitement de l'aplasie après l'accouchement,
- risque de complications thrombotiques et hémorragiques pour la mère ;
- risque de complications fœtales avec une augmentation du risque de retard de croissance intra utérin, d'accouchement prématuré et de perte fœtale.

La prise en charge d'une grossesse chez une patiente ayant une HPN hémolytique nécessite :

- la mise en place d'un traitement par eculizumab si la patiente n'est pas traitée, et l'augmentation de la dose à 1200 mg à la fin du deuxième trimestre de grossesse et jusqu'à l'accouchement⁽⁶⁾ ;
- l'instauration d'une prophylaxie anti-thrombotique par HBPM à la fin du 2^{ème} trimestre de grossesse et jusqu'à 6 semaines après l'accouchement ;
- la prise en charge dans une maternité de niveau 3 et l'information de l'équipe obstétricale ;
- la réalisation d'une perfusion anticipée de 600 mg d'eculizumab avant la délivrance si la dernière perfusion date de plus de 7 jours.

Ce qu'il faut retenir

- Le diagnostic d'HPN est fait par cytométrie en flux dans le sang (et non la moelle).
- L'HPN associe à des degrés variables une anémie hémolytique à coombs négatif, une aplasie médullaire et des thromboses inexplicables.
- L'indication à l'Eculizumab est clinique (transfusions dues à l'hémolyse, signes cliniques d'hémolyse intra-vasculaire et thromboses).
- Le traitement par Eculizumab nécessite des vaccinations contre le méningocoque et une antibioprophylaxie.
- L'efficacité du traitement ne peut être évaluée avant 6 mois.

Références

1. Peffault de Latour et al., *Blood* 2008 Oct 15;112(8):3099-106.
2. de Guibert et al., *Haematologica* 2011 Sep;96(9):1276-83.
3. Lee et al., *Blood* 2019 Feb 7;133(6):530-539. doi: 10.1182.
4. Kulasekararaj et al., *Blood* 2018 Feb 7;133(6):540-549.
5. de Fontbrune et Peffault de Latour. *Semin Hematol* 2018 07 9;55(3):124-129.
6. Kelly et al, *NEJM* 2015 Sep 10;373(11):1032-9.



Traitements médicamenteux dans l'aplasie

Aplastic anemia treatment outside BMT

L'aplasie médullaire idiopathique nécessite un traitement en cas de forme sévère ou très sévère ou de forme modérée transfusée. Le traitement de choix pour les patients de plus de 40 ans ou sans donneur génodentique est l'association sérum anti-lymphocytaire (SAL) et ciclosporine (CSA) (environ 60% de réponse). L'eltrombopag est utilisé chez les patients réfractaires non éligibles à une allogreffe à partir d'un donneur non apparenté et pourrait prochainement être associé au SAL + CSA en première ligne.

Severe or very severe idiopathic aplastic anemia need to be treated as well as moderate but transfusion dependent disease. The reference treatment is the association of anti-thymocyte globulin (ATG) plus cyclosporine (CSA), which allow 60% response rate. Eltrombopag is indicated in refractory patients non-eligible to unrelated transplantation and might be used in association with ATG and CSA first line soon.

Une aplasie médullaire (AM) sévère ou très sévère ou une forme modérée nécessitant des transfusions répétées est une indication formelle à un traitement spécifique. Les traitements symptomatiques sont détaillés dans le Programme National de Diagnostic et de Soins. Les traitements spécifiques disponibles sont l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (voir chapitre dédié), le SAL associé à la ciclosporine, les androgènes, et l'eltrombopag (agoniste du récepteur à la thrombopoïétine, ARTPO).

Traitements de 1^{ère} ligne

L'association SAL et ciclosporine est le traitement immunosuppresseur de référence pour les patients de plus de 40 ans ou sans donneur génodentique (**figure 1**). Le SAL de cheval (ATGAM) est proposé en 1^{ère} intention car supérieur au SAL de lapin en termes de taux de réponse hématologique et de survie. Il permet d'obtenir environ 60% de réponse en première ligne (11% de réponse complète)⁽¹⁾. L'ATGAM fait actuellement l'objet d'une ATU de cohorte en France (pas d'AMM) avec des résultats similaires⁽²⁾. La dose est de 40 mg/kg par jour pendant 4 jours consécutifs par voie intraveineuse lente suivi par l'administration de ciclosporine, qui sera prolongée pour une durée d'au moins 18 mois. Il est recommandé à la phase initiale d'obtenir des taux résiduels d'au moins 200 ng/ml et en cas d'intolérance rénale, d'obtenir la dose maximale rénale tolérée. Le délai moyen de réponse hématologique est d'environ 3 mois et peut aller jusqu'à 6 mois. Une fois la réponse obtenue, le traitement doit être poursuivi pendant une année à dose optimale puis diminué progressivement par palier de 10% sous surveillance de l'hémogramme ; l'expérience du CR aplasies médullaires est en faveur de paliers de 3 mois. La survie à 5 ans après ce traitement est de l'ordre de 90 % pour les formes non sévères et sévères, et de 65% pour les formes très sévères (neutrophiles < 0.2 G/L)⁽²⁾. Le taux de rechute est d'environ 20% des cas. Certains patients restent dépendants à la ciclosporine (environ 30%) et 10% des patients évoluent vers un syndrome myélodysplasique ou une leucémie aiguë à 20 ans (justifiant un suivi par

myélogramme et cytogénétique tous les 18 à 24 mois). Une HPN hémolytique évolue dans 20% des cas⁽²⁾. À noter que chez les patients âgés sans comorbidités, le traitement de référence reste l'association SAL- CSA⁽³⁾. L'eltrombopag (ARTPO) n'a pas encore sa place en 1^{ère} ligne car seule une étude de phase II prospective a été publiée⁽⁴⁾. L'étude RACE « Étude prospective randomisée de phase III comparant ATGAM (SAL de cheval) + ciclosporine versus ATGAM + ciclosporine + Eltrombopag pose cette question dans le traitement de première ligne de l'aplasie médullaire sévère » (NCT 02099747). Néanmoins, à l'heure actuelle, chez les sujets de plus de 65 ans ou ayant des comorbidités, il peut être utilisé au mieux en association à la ciclosporine voir en monothérapie⁽⁵⁾.

Traitements de 2^{ème} ligne

Chez les patients en échec du traitement immunosuppresseur ou en rechute précoce, une allogreffe peut être discutée en 2^{ème} ligne pour les sujets de moins de 30 ans ayant un donneur phénotypique 10/10 et les patients de plus de 40 ans ayant un donneur génodentique (**figure 1**), idéalement si le diagnostic date de moins de 1 an⁽⁶⁾. Dans les autres cas, la prescription d'eltrombopag est justifiée en situation d'échec du traitement immunosuppresseur. L'eltrombopag peut être proposé à partir de 3 mois chez les patients non éligibles à une allogreffe^(7, 8, 5) (**figure 1**). Chez l'adulte, le traitement est débuté à 75 mg par jour, augmenté à J10-15 à 150 mg si la tolérance hépatique et digestive sont bonnes. Ce médicament doit être pris à jeun (2 heures avant et après au minimum) et à distance de tout produit laitier. Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 4 à 6 mois pour évaluer son efficacité. Une augmentation de la posologie à 225 mg/j est possible après 3 à 6 mois de traitement (20% de réponse supplémentaire en 3 à 6 mois). Une fois la meilleure réponse obtenue, une diminution progressive est possible jusqu'à arrêt (palier de 50% de la dose jusqu'à 8 semaines sous surveillance de l'hémogramme puis arrêt si réponse stable). Une évaluation médullaire avec examen cytogénétique est impérative avant traitement,

Auteur



Régis PEFFAULT de LATOUR
Hématologue, PU-PH.

Expertise :

aplasie médullaire, greffe de CSH. Coordinateur du centre de référence des aplasies médullaires, de la filière de santé MaRIH, du groupe BMF au sein du réseau européen EuroBloodNet, de la *working party* aplasie médullaire de l'EBMT et de CRYOSTEM.

Correspondance :

Service Hématologie greffe, Hôpital Saint-Louis, GH APhP-Nord Université de Paris
regis.peffaultdelatour@aphp.fr

Liens d'intérêts :

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

MOTS CLÉS

APLASIE MÉDULLAIRE, SÉRUM ANTI-LYMPHOCYTAIRE, CICLOSPORINE, ELTROMBOPAG.

KEY WORDS

APLASTIC ANEMIA, ANTI-THYMOCYTE GLOBULIN, CICLOSPORINE, ELTROMBOPAG.

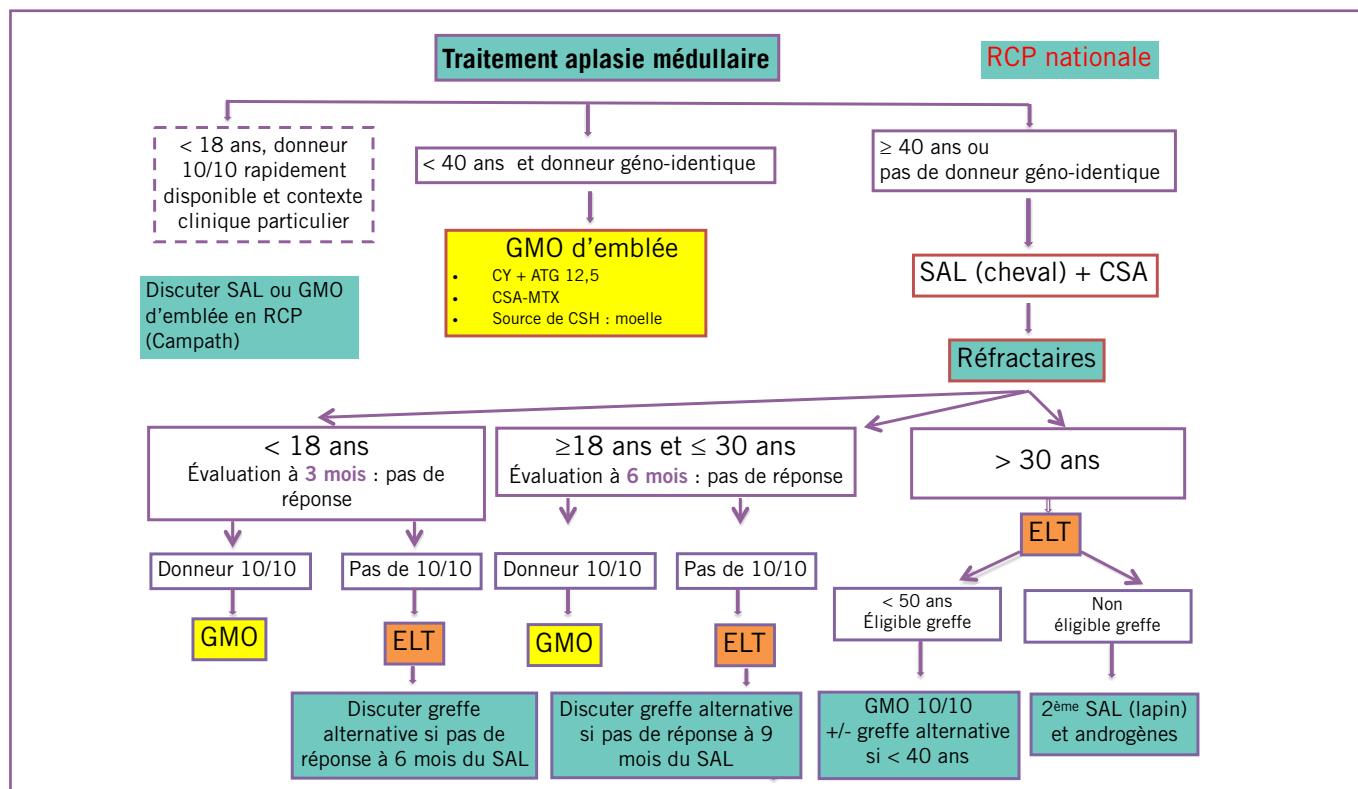


Figure 1 : algorithme thérapeutique de l'aplasie médullaire acquise.

à 6 mois et tous les ans. Chez l'enfant, les indications de traitement par eltrombopag restent limitées du fait de l'absence de données à long terme et du risque d'évolution clonale. Les données sur l'utilisation du romiplostim dans l'aplasie médullaire sont hétérogènes et son utilisation n'est pas recommandée⁽⁹⁾ en dehors de cas particulier ayant fait l'objet de discussion en RCP nationale. Un deuxième traitement par SAL de lapin et ciclosporine peut être proposé chez les patients de plus de 30 ans, en rechute ou de moins de 30 ans n'ayant pas de donneur 10/10. Une association avec eltrombopag peut être proposée dans cette situation.

Autres traitements

La ciclosporine en monothérapie ne doit pas être utilisée en 1^{ère} ligne (taux de réponse en monothérapie

d'environ 30-40 %). La réponse au traitement est d'autant plus importante que la maladie est moins sévère (60 % dans les formes non sévères, 34% dans les formes sévères, et seulement 25 % pour les formes très sévères de la maladie). Les données publiées concernant les androgènes sont extrêmement limitées. Ce traitement doit être réservé aux formes réfractaires ou en rechute non éligibles à un autre traitement (réponse possible d'environ 30% des patients). Il est nécessaire une fois la réponse obtenue de diminuer progressivement la dose sous surveillance de l'hémogramme. Un traitement prolongé de plus d'un an doit faire l'objet d'une surveillance annuelle de l'imagerie hépatique (idéalement scanner injecté ou IRM si pas de contre-indications) du fait du risque de tumeurs, persistant après l'arrêt du traitement. Chez l'homme, une surveillance prostatique doit être mise en place.

Ce qu'il faut retenir

- Seules les aplasies médullaires sévères ou très sévères ou modérées transfusées nécessitent un traitement.
- Le traitement de référence pour les patients non éligibles à une greffe génoïdente est l'association sérum anti-lymphocytaire et ciclosporine.
- L'eltrombopag est actuellement utilisé chez les patients réfractaires au traitement immunosuppresseur et non éligibles à une allogreffe à partir d'un donneur non apparenté.
- L'eltrombopag pourrait être utilisé prochainement en première ligne associée au SAL- CSA.

Références

1. Scheinberg et al., *N Engl J Med*.2011; Aug 4;365(5):430-8.
2. Peffault de Latour et al., *Am J Hematol*.2018; May;93(5):635-642.
3. Contejean et al., *Haematologica* 2019 ; Feb;104(2):256-262. doi: 10.33244.
4. Townsley et al., *N Engl J Med*. 2017 ; Apr 20;376 (16):1540-1550.
5. Devillier et al., *Haematologica* 2016; Jul;101(7):884-90. doi: 10.3324.
6. Olnes et al., *N Engl J Med*. 2012 Jul 5;367(1):11-9.
7. Desmond et al., *Blood* 2014 ; Mar 20;123(12):1818-25. doi: 10.1182.
8. Lengliné et al., *Haematologica* 2018 Feb;103(2):212-220. doi: 10.3324.
9. Zhao et al., *BMT* 2019.



Allogreffe de CSH dans l'aplasie médullaire idiopathique

Allogeneic HSCT in acquired aplastic anemia

L'allogreffe de CSH est le seul traitement curatif de l'aplasie médullaire. L'indication d'une allogreffe dépend de la balance bénéfice risque en termes de mortalité liée à la greffe et de complications potentielles après un traitement médicamenteux. En 1^{ère} ligne seule l'allogreffe génoidentique de moelle osseuse chez le sujet de moins de 40 ans est actuellement recommandée de façon systématique. Les autres indications d'allogreffe sont discutées selon l'âge, l'existence d'un donneur 10/10^{ème} et la réponse au traitement de 1^{ère} ligne. De façon générale, les modalités de greffe doivent être adaptées au risque de rejet et à la prévention de la réaction du greffon contre l'hôte.

Allogeneic HSCT is the only curative treatment for aplastic anemia. The indication of transplant depends on the benefit-risk balance in terms of transplant-related mortality and potential complications after drug treatment. In first line, only matched related donor bone marrow allograft in subjects under 40 is currently recommended in a systematic way. The other allograft indications are discussed according to age, the existence of a 10/10 matched donor and the response to 1st line treatment. In general, transplantation modalities should be adapted to the risk of rejection, and to the prevention of graft-versus-host disease.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement curatif de l'aplasie médullaire idiopathique.

L'indication d'une allogreffe va dépendre de la balance bénéfice risque entre le risque de mortalité liée à la greffe et le risque de complications à moyens et long terme de l'aplasie (rechute, évolution clonale vers un SMD ou une LAM, survenue d'une HPN hémolytique) et des traitements médicamenteux reçus (échec du traitement, dépendance à la ciclosporine, insuffisance rénale chronique et HTA liées à la ciclosporine). Le détail exact de tous les conditionnements recommandés est disponible dans le PNDS actualisé en 2019.

Allogreffe en 1^{ère} ligne

L'allogreffe avec un donneur génoidentique est le traitement de référence chez le sujet de moins de 40 ans du fait de l'excellente survie à long terme (> 80%, voire 90% chez les très jeunes⁽¹⁾). Dans cette indication, le greffon doit être de la moelle osseuse et le conditionnement associe cyclophosphamide 200 mg/kg et SAL de lapin 12.5 mg/kg avec une prophylaxie de la GVH par ciclosporine et méthotrexate. Elle doit dans ce cas être réalisée en urgence dans les 4 semaines si possible.

Points particuliers méritant l'attention :

- le risque de rejet ou non-prise du greffon dans cette indication (10-20 %) dont l'incidence diminue significativement si 1) le greffon est riche (CD34 > 3 à 5 10⁶/kg de poids du receveur) et non manipulé, 2) si le patient n'est pas allo-immunisé anti HLA, et 3) si le conditionnement est suffisamment immunosuppresseur. Le conditionnement proposé ci-dessus en situation génoidentique réduit la probabilité de rejet à moins de 5 %⁽²⁾.
- la maladie du greffon contre l'hôte (GVH), principale complication de l'allogreffe doit être

évitée au maximum dans cette maladie non maligne. L'incidence de GVH aiguë sévère est d'environ 15 % actuellement. Elle est d'autant plus fréquente et sévère que le patient âgé. Un essai randomisé comparant ciclosporine et ciclosporine + méthotrexate a montré une réduction significative de la GVH avec le traitement combiné⁽³⁾. L'utilisation de moelle osseuse comme source de cellules est essentielle pour réduire le risque de GVH, de même que la durée de la prophylaxie par ciclosporine qui doit être poursuivie au moins 12 mois^(4,5).

- un chimérisme mixte peut être observé chez ces patients, il est prédictif de rejet secondaire lorsque la cinétique montre une augmentation progressive de la proportion des cellules du receveur⁽⁶⁾. Cela justifie de réaliser cet examen précocement en sortie d'aplasie puis régulièrement tous les 3 mois pendant la 1^{ère} année. En cas de chimérisme mixte, seul le maintien de taux de ciclosporine élevé (200-250) en l'attente d'un contrôle permet de limiter le risque de rejet.

Après 40 ans, du fait de l'augmentation importante de la mortalité liée au traitement, y compris avec un donneur génoidentique, l'allogreffe de CSH n'est pas recommandée en 1^{ère} intention⁽⁷⁾.

L'allogreffe avec un donneur phénoïdentique 10/10 est actuellement discutée pour les sujets de moins de 18 ans, si la greffe est réalisable dans un délai de 8 semaines après le diagnostic. Des données préliminaires⁽⁸⁾ montrent d'excellents résultats dans cette population où le risque de complications (rechute, dépendance à la ciclosporine, toxicités des traitements, évolution clonale et survenue d'une HPN hémolytique) après un traitement non greffe est d'autant plus élevé que leur espérance de vie est prolongée. Le conditionnement recommandé dans cette situation est discuté et doit faire l'objet d'une

Auteur



Flore SICRE DE FONBRUNE
Hématologue, PH.

Expertise :
aplasies médullaires,
neutropénie, greffe de CSH.

Correspondance :
Service Hématologie greffe,
Hôpital Saint-Louis, Paris.
flore.sicre-de-fonbrune@aphp.fr

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

MOTS CLÉS

APLASIE, GÉNOIDENTIQUE,
RÉACTION DU GREFFON
CONTRE L'HÔTE, REJET.

KEY WORDS

APLASTIC ANEMIA, MATCHED
RELATED DONOR, GRAFT
VERSUS HOST DISEASE,
GRAFT FAILURE.

discussion en RCP nationale. Cependant, il n'existe pas à ce jour d'étude suffisamment étayée pour recommander cette approche systématiquement. Ces situations doivent être discutées en RCP nationale au cas par cas. Un doute sur une origine constitutionnelle peut aussi être une incitation à une allogreffe d'emblée.

Allogreffe en échec/ ou rechute après un ou plusieurs traitements médicamenteux

Chez les patients de moins de 30 ans (et jusqu'à 40 ans selon l'état général du patient) en échec du traitement immunosuppresseur ou en rechute précoce, une allogreffe peut être discutée en 2^{ème} ligne pour les sujets ayant un donneur HLA compatible phéno-identique 10/10⁽⁹⁾. Chez l'enfant, une évaluation précoce du traitement par ATGAM-ciclosporine peut être proposée à 3 mois afin de décider rapidement d'une allogreffe phéno-identique en cas d'échec complet (absence complète de réponse sur les 3 lignées) car la probabilité de réponse entre 3 et 6 mois dans cette situation est faible et le délai court entre diagnostic et greffe a là encore un impact pronostic favorable.

Chez les patients de 40 à 50-55 ans (selon l'état général) : une allogreffe génoïdétique sera proposée en cas d'échec à une première ligne.

Après 40 ans, une allogreffe phénoïdétique 10/10 ne sera proposée au cas par cas qu'en cas d'échec des autres traitements possibles du fait du risque élevé de la mortalité liée au traitement pour ce groupe d'âge.

Les 2 conditionnements proposés pour ces allogreffes phénoïdétiques sont :

- pour les patients de moins de 50 ans : fludarabine, cyclophosphamide, SAL et TBI 2 Gy associés à une prophylaxie de la GVH par ciclosporine et méthotrexate court (avant 14 ans la TBI 2 Gy est remplacée par SAL double dose (15mg/kg))
- chez les patients de plus de 50 ans : fludarabine, cyclophosphamide, alemtuzumab associés à une prophylaxie de la GVH par ciclosporine. Après conditionnement par alemtuzumab, des chimérismes mixtes sont fréquents en particulier sur la fraction CD3+ sans que cela semble avoir été associé à un risque accru de rejet. Une surveillance du chimérisme sur sang total et sur la fraction CD3+ est recommandé dans ce contexte.

Pour les patients réfractaires de moins de 30 ans (à discuter jusqu'à 40 ans), une allogreffe alternative (donneur 9/10, haplo-identique ou unité(s) de sang placentaire(s)) est à discuter en RCP nationale. Chez les patients de 30 à 40 ans, la sévérité de la neutropénie, les difficultés transfusionnelles plaquettaires qui exposent à des complications infectieuses et hémorragiques sévères précoces seront à considérer au vu des résultats des traitements de support dans cette situation (survie globale avec des soins de support seuls estimée à l'heure actuelle à plus de 55% à 5 ans). Le choix entre ces différentes options dépendra du poids du patient, de la sérologie CMV, des disponibilités d'unité(s) de sang placentaire, de l'existence d'un donneur haploïdétique et de l'alloimmunisation anti HLA du patient.

Ce qu'il faut retenir

- L'allogreffe en 1^{ère} ligne n'est la référence qu'en situation génoïdétique chez les moins de 40 ans.
- L'allogreffe phénoïdétique doit être discutée rapidement entre 3 et 6 mois chez les moins de 30 ans en cas d'échec complet.
- Les greffes alternatives sont à discuter chez les sujets de moins de 30 ans en échec du traitement immunosuppresseur et du revolade.
- La ciclosporine doit être poursuivie au moins 1 an à dose efficace pour éviter rejet et GVH.

Références

1. Konopacki J et al., *Haematologica* 2012; 97(5):710-6.
2. Champlin RE et al., *Blood* 2007;109(10):4582-5.
3. Locatelli et al., *Blood* 2000; 96(5):1690-7.
4. Schrezenmeier H et al., *Blood* 2007;110(4):1397-400.
5. Bacigalupo A et al., *Haematologica* 2012;97(8):1142-8.
6. Devillier R et al., *Haematologica* 2016;101(7):884-90.
7. Dufour C, et al., *Br J Haematol* 2015;171(4):585-94.
8. Gupta V, et al., *Haematologica* 2010;95(12):2119-25.
9. Lawler M et al., *Br J Haematol* 2009;144(6):933-45.