



REVUE POST-ASH

LE REGARD DES JEUNES HÉMATOLOGUES
ET INTERNISTES SUR LES MALADIES RARES
IMMUNO-HÉMATOLOGIQUES À L'ASH 2016

Amyloses - Anémie de Blackfan-Diamond - Anémie de Fanconi - Anémies hémolytiques
auto-immunes - Aplasie médullaire - Déficits immunitaires primitifs - Histiocytoses
Langerhansiennes - Hémoglobinurie paroxystique nocturne - Mastocytose -
Microangiopathies thrombotiques - Neutropénies chroniques -
Purpura thrombopénique immunologique - Syndrome hyperéosinophilique



-Anne-Laure Roupie
(médecine interne)

-Nicolas Gendron
(hématologie)



ARTICLES RELUS ET VALIDÉS PAR LES EXPERTS NATIONAUX DES PATHOLOGIES CONCERNÉES :

Amylose : Arnaud Jaccard (centre de référence des amyloses primitives et autres maladies à dépôt d'immunoglobulines monoclonales)

Anémie de Blackfan-Diamond : Thierry Leblanc (observatoire français de l'anémie de Blackfan-Diamond)

Anémie de Fanconi : Régis Peffault de Latour (centre de référence de l'aplasie médullaire)

Anémie hémolytique auto-immune : Marc Michel (centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte)

Aplasies médullaires : Flore Sicre de Fontbrune (centre de référence de l'aplasie médullaire)

Déficit immunitaire primitif : Claire Fieschi, Nizar Mahlaoui (centre de référence des déficits immunitaires héréditaires)

Histiocytoses Langerhansiennes : Abdellatif Tazi (centre de référence de l'histiocytose langerhansienne)

Hémoglobinurie paroxystique nocturne : Flore Sicre de Fontbrune (centre de référence de l'aplasie médullaire)

Mastocytoses : Olivia Chandesris, Olivier Hermine (centre de référence des mastocytoses)

Microangiopathies thrombotiques : Paul Coppo (centre de référence des microangiopathies thrombotiques)

Neutropénies chroniques : Jean Donadieu (registre des neutropénies chroniques)

Proliférations LGL : Aline Moignet (registre des proliférations LGL)

Purpura thrombopénique idiopathique : Marc Michel (centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte)

Syndrome hyperéosinophilique : Jean-Emmanuel Kahn (réseau éosinophile)

CONTENU

AMYLOSE	P.6
Les anticorps anti conformationnels : une piste thérapeutique prometteuse dans le traitement de l'amylose AL.	p.6
L'anticorps monoclonal NEOD001 anti conformationnel : une perspective enthousiasmante du traitement de l'amylose AL.	p.7
ANEMIE DE BLACKFAN-DIAMOND	P.9
L'inhibition de la Calmoduline : une nouvelle approche thérapeutique dans l'anémie de Blackfan-Diamond ?	p.9
ANEMIE DE FANCONI	P.10
La voie de signalisation du TGF- β : une cible thérapeutique dans l'anémie de Fanconi ?	p.10
ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES	P.11
Étude du rôle des inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement des anémies hémolytiques auto-immunes dans un modèle murin.	p.11
APLASIES MEDULLAIRES	P.13
L'ajout de l'Eltrombopag au traitement standard de l'aplasie médullaire idiopathique n'entraîne pas de sur-risque d'évolution clonale.	p.13
De l'importance du dépistage génétique de variants pathogéniques associés aux syndromes d'insuffisance médullaire héréditaires chez des patients éligibles à l'allogreffe pour un diagnostic d'aplasie médullaire idiopathique.	p.15
DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS	P.17
Accélérer la reconstitution immunitaire après allogreffe haploidentique chez des enfants ayant un déficit immunitaire primitif.	p.17
HISTIOCYTOSES LANGERHANSIENNES	P.19
Place du Vemurafenib dans les histiocytoses avec mutation BRAFV600 : résultats de l'étude BASKET.	p.19
HEMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE	P.21
Analyse par cytométrie en flux des plaquettes des patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne.	p.21
Résultats de phase I de l'APL-2, nouvelle thérapie anti-C3 dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.	p.21
L'éculizumab affecte-t-il la réponse aux traitements immunosuppresseurs des patients traités pour aplasie médullaire lorsque qu'il est associé au traitement ?	p.22
L'hémoglobinurie paroxystique nocturne atypique : mutations de PIGT.	p.23

CONTENU

Résultats intermédiaire de Phase 1/2, d'escalade de dose, pour l'ALXN1210.	p.24
Résultats intermédiaires de Phase 1/2, d'un SiRNA anti-C5 (ALN-CC5).	p.25
OPTIMA : Étude de suivi des patients japonais atteints d'aplasie médullaire présentant une faible population clonale HPN.	p.27
MASTOCYTOSE	P.29
Mastocytose : Quels facteurs pronostiques de survie ?	p.29
Évaluation de la tolérance et l'efficacité clinique du Blu-285, un inhibiteur hautement sélectif du KIT D816V dans les mastocytoses systémiques avancées : résultats préliminaires de Phase I.	p.30
Incidence et valeur pronostique des données cytogénétiques en combinaison avec les anomalies moléculaires chez les patients atteints de mastocytoses systémiques.	p.31
MICROANGIOPATHIE THROMBOTIQUE	P.33
Purpura thrombotique thrombocytopénique : Ciclosporine ou corticoïde en association avec les échanges plasmatiques ?	p.33
Résultats d'une étude de Phase I, évaluant une protéine ADAMTS13 recombinant (BAX930) dans le traitement du purpura thrombotique thrombocytopénique héréditaire.	p.35
Erreurs diagnostiques de purpura thrombotique thrombocytopénique : Quelles en sont les causes et les conséquences ?	p.36
Stress post-traumatique et dépression chez les patients survivant d'un purpura thrombotique thrombocytopénique.	p.37
NEUTROPENIES CHRONIQUES	P.38
Mutation de TCIRG1 responsable de neutropénie chronique.	p.38
PROLIFERATIONS LGL	P.39
Caractérisation des syndromes myélodysplasiques associés à une prolifération de lymphocytes T de type LGL.	p.39
Identification de mécanismes responsables de l'activation constitutive de NF-κB dans les leucémies à LGL.	p.40
PURPURA THROMBOPÉNIQUE IMMUNOLOGIQUE	P.42
La Décitabine : un traitement de recours dans le PTI multi-réfractaire de l'adulte ?	p.42
Le Romiplostim sous-cutané est efficace et sûr dans le traitement du PTI de l'enfant.	p.42
SYNDROMES HYPEREOSINOPHILIQUES	P.44
Place du dextransamine dans le traitement des syndromes hyperéosinophiliques.	p.44
Étude de l'exome dans les syndromes hyperéosinophiliques idiopathiques.	p.45

LES ANTICORPS ANTI CONFORMATIONNELS : UNE PISTE THÉRAPEUTIQUE PROMETTEUSE DANS LE TRAITEMENT DE L'AMYLOSE AL.

Analysis of the Phase 1 a/b Study of Chimeric Fibril-Reactive Monoclonal Antibody 11-1F4 in patients with AL Amyloidosis.

ABSTRACT 643

Camille V Edwards, Julia Gould, Arielle L Langer, Markus Mapara, Jai Radhakrishnan, Matthew S Maurer, Shahzad Raza, John G Mears, Jonathan S Wall, Alan Solomon and Suzanne Lentzsch.

Le taux de mortalité chez les patients atteints d'amylose AL reste élevé, conséquence de la destruction progressive des organes où se déposent et s'organisent en fibrilles les chaînes légères libres.

Les thérapeutiques actuelles cherchent à éliminer les plasmocytes responsables de la sécrétion de ces chaînes légères. Cependant, elles n'ont pas d'action directe pour éliminer les dépôts amyloïdes.

Cet essai de phase 1 évaluait la sécurité et la tolérance de l'utilisation d'un anticorps monoclonal murin le mAb 11-1F4 qui ciblent les fibrilles amyloïdes et entraîne leur résorption probablement via la phagocytose par les macrophages, chez des patients ayant déjà tous reçu un traitement standard anti-plasmocytaire avec au minimum une réponse partielle hématologique.

Dans deux phases successives, il était injecté soit une seule fois en intraveineux (phase 1a) soit en une série d'injections hebdomadaires pendant quatre semaines (phase 1b), avec administration de doses séquentielles entre 0,5 et 500 mg/m² afin de déterminer la dose maximale tolérée. Huit patients ont complété la phase 1a (2 kappa et 6 lambda) et 11 (4 kappa et 7 lambda) la phase 1b. L'âge moyen était de 67 ans, avec en médiane deux organes atteints, principalement le cœur et le rein. Tous les patients ont toléré la dose d'anticorps administrée ; il n'y avait pas d'effet secondaire de grade 4 ou 5. Seul, lors de la phase 1a, un patient a présenté un rash de grade 2 à quatre jours de l'injection avec une biopsie cutanée concluant à une amylose cutanée jusque-là non diagnostiquée.

Concernant les données d'efficacité du traitement, 63% des patients (5/8) ont présenté une amélioration de l'atteinte d'organe dans la phase 1a, et 83% (5/6) dans la phase 1b.

En conclusion, le traitement par l'anticorps mAb 11-1F4 paraît bien toléré en l'absence d'effet secondaire de grade 4 ou 5, ou d'une toxicité de dose observée en dessous de 500 mg/m². Les données, très préliminaires, sur l'efficacité du traitement semblent montrer une réponse précoce et prolongée avec amélioration des atteintes d'organe, un espoir pour cette maladie.

L'ANTICORPS MONOCLONAL NEOD001 ANTI CONFORMATIONNEL : UNE PERSPECTIVE ENTHOUSIASMANTE DU TRAITEMENT DE L'AMYLOSE AL.

NEOD001 demonstrates organ biomarker responses in patients with light chain amyloidosis and persistent organ dysfunction : results from the expansion cohort of a phase I/II study.

ABSTRACT 644

Morie A. Gertz, Raymond L. Comenzo, Heather Landau, Vaishali Santhorawala, Brendan M. Weiss, Jeffrey A. Zonder, Jackie Walling, Gene G. Kinney, Martin Koller, Dale B. Schenk, Spencer D. Guthrie, Enchi Liu and Michaela Liedtke.

Dans l'étude intermédiaire de la phase I/II d'augmentation de doses comprenant 27 patients souffrant d'amylose AL avec une dysfonction d'organe persistante, les perfusions mensuelles de NEOD001 étaient bien tolérées, et associées à des réponses d'organes rénales et cardiaques.

Les auteurs présentent ici les résultats mis à jour de la phase d'escalade et de nouveaux résultats de la phase d'expansion de cette étude. Pour être inclus, les patients devaient avoir complété au moins un traitement standard anti plasmocytaire et avoir atteint une réponse hématologique partielle ou mieux, mais avec une dysfonction d'organe persistante. Quarante-deux patients supplémentaires avec une atteinte cardiaque, rénale ou nerveuse ont été inclus dans la phase d'expansion. Les données d'intérêt recueillies concernaient la sécurité, la tolérance, l'immunogénicité, la pharmacocinétique, les réponses rénales et cardiaques basées sur des critères de consensus et l'évolution de l'atteinte nerveuse en utilisant le Neuropathy Impairment Score Lower Limb (NIS-LL).

Sur les 42 patients inclus, 16 présentaient une atteinte rénale, 15 une atteinte cardiaque et 11 une atteinte nerveuse. L'âge médian était de 60 ans, 61% des patients étaient des hommes. 45% des patients avaient reçu au moins 3 thérapies anti-plasmocytaires. L'utilisation du NEOD001 semblait bien tolérée en l'absence de toxicité de dose ou d'arrêt du traitement observés. Les patients n'ont pas développé d'anticorps anti-médicament ou d'effets secondaires sérieux liés au traitement. Un seul décès non lié au traitement était rapporté. Concernant l'efficacité, sur l'ensemble des patients inclus (n=69), 53% des patients avec atteinte cardiaque, 63% avec une atteinte rénale et 82% avec une neuropathie périphérique ont rempli les critères de réponse d'organe. Les autres patients sont restés stables, sans progression sous traitement. La médiane de temps pour atteindre une réponse était de 2 mois pour l'atteinte cardiaque, 4 mois pour l'atteinte rénale, et 9 mois pour l'atteinte du nerf périphérique.

À noter que les résultats de sous-analyses étaient présentés dans la session orale suivante (Abstract 647) et montraient que les réponses d'organes sous traitement par NEOD001 ne dépendaient pas du délai depuis la meilleure ou la dernière réponse hématologique, de la profondeur de cette réponse, du délai depuis la dernière thérapie anti-plasmocytaire ou de la nature de celle-ci, tout cela laissant penser que les améliorations des atteintes d'organe étaient liées au traitement par NEOD001 et pas simplement à l'amélioration lente que l'on voit chez les patients en bonne réponse hématologique.

Ces résultats encourageants démontrent la sécurité d'utilisation et la bonne tolérance du NEOD001, qui semble capable d'obtenir des réponses d'organes chez des patients qui ne s'améliorent pas après traitement standard. Un essai de phase 2 (Essai Pronto) et un essai de phase 3 (Essai Vital) sont actuellement en cours.

L'INHIBITION DE LA CALMODULINE: UNE NOUVELLE APPROCHE THÉRAPEUTIQUE DANS L'ANÉMIE DE BLACKFAN-DIAMOND ?

Calmodulin Inhibition Rescues DBA Models with Ribosomal Protein Deficiency Through Reduction of RSK Signaling.

ABSTRACT 332

Elizabeth R Macari, Alison M Taylor, David Raiser, Kavitha Siva, Katherine McGrath, Jessica M Humphries, Johan Flygare, Benjamin L. Ebert and Leonard I. Zon.

Les mutations en cause dans l'anémie de Blackfan Diamond sont situées dans les gènes codant pour les protéines ribosomales (PR). L'haploinsuffisance d'une de ces protéines conduit à une accumulation de PR libres capables de séquestrer MDM2, régulateur négatif de la p53, aboutissant à son activation et à l'apoptose des progéniteurs érythroïdes. Les auteurs avaient précédemment mis en évidence que plusieurs kinases dépendant de la Calmoduline sont impliquées dans la phosphorylation et l'activation de p53 et que l'inhibition de la Calmoduline en bloque l'activité transcriptionnelle, permettant un rétablissement de la différenciation érythroïde avec normalisation du taux d'hémoglobine. Ils précisent ici le mécanisme moléculaire en montrant que l'haploinsuffisance d'une PR conduit à l'augmentation de l'activité de phosphorylation de protéines kinases de la famille RSK (p90 ribosomal S6 kinase ; protéines kinases sérine/thréonine ubiquitaires hautement conservées qui régulent la croissance, la migration et la survie cellulaire), notamment au résidu S392 de la p53, aboutissant à son activation.

Plusieurs inhibiteurs de la Calmoduline montraient leur efficacité dans des modèles cellulaires (cellules de sang de cordon) et animaux (zebrafish, souris), dont le trifluoperozine (TFP), un antipsychotique de la classe des phénothiazines. En inhibant l'activité de protéines kinases de la famille RSK, cet agent permet un rétablissement de la différenciation érythroïde dans les modèles *in vivo* et *in vitro*.

Cet élégant travail fondamental aura bientôt des implications pratiques avec la mise en place d'un essai clinique utilisant le TFP, en 2017.

LA VOIE DE SIGNALISATION DU TGF- β : UNE CIBLE THÉRAPEUTIQUE DANS L'ANÉMIE DE FANCONI ?

Hyperactive Non-Canonical TGF- β Pathway Signaling in Fanconi Anemia Bone Marrow Stromal Cells Contributes to Growth Suppression.

ABSTRACT 1039

Kevin O'Connor, Sofia Vidal-Cardenas, Haojian Zhang, Alfredo Rodriguez, Lisa Moreau, Chunyu Yang, Michael W Epperly, Markus Grompe, Akiko Shimamura, Joel S. Greenberger, M Kalindi Parmar and Alan D D'Andrea.

Dans l'anémie de Fanconi, la perte progressive des cellules souches hématopoïétiques est responsable de l'aplasie médullaire qui survient précocement dans l'histoire naturelle de cette pathologie. En cause, le défaut de réparation de l'ADN caractéristique de la pathologie qui diminue la résistance des cellules au stress génotoxique. L'hypothèse proposée par l'équipe du Dana-Farber Cancer Institute est que ce stress est responsable d'une hyperactivation des voies de signalisation inhibitrices de la croissance cellulaire, telles que les voies canoniques et non canonique du TGF- β . Pour en faire la démonstration, ils ont étudiés le comportement de cellules du stroma médullaire d'un modèle murin de Fanconi en réponse à la présence de la Mitomycine C (MMC).

Dans l'expérience, les cellules sécrétaient des niveaux élevés de TGF- β dans le milieu cellulaire, responsable de l'augmentation mesurée des niveaux de phosphorylation de ERK, ce qui indiquait une hyper activation de la voie non canonique du TGF- β dans ces cellules. Parallèlement, l'utilisation d'un inhibiteur de la voie du TGF- β améliorait la réparation de l'ADN dans les cellules et les rendait moins sensible à la Mitomycine C. De manière intéressante, il était montré que l'inhibition de la voie canonique du TGF- β n'améliorait pas la croissance cellulaire en présence de MMC, désignant une importance moindre de cette voie dans l'inhibition de la croissance cellulaire.

L'hyperactivation de la voie non canonique du TGF- β des cellules stromales de la moelle osseuse participerait donc d'un dysfonctionnement du micro environnement des cellules souches hématopoïétiques, aboutissant *in fine* à l'aplasie médullaire dans l'anémie de Fanconi. Les auteurs proposent l'utilisation d'agents thérapeutiques dirigés contre cette voie (tel le Galunisertib) pour améliorer le pronostic des patients liés à l'aplasie médullaire.

ÉTUDE DU RÔLE DES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE DANS LE TRAITEMENT DES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES DANS UN MODÈLE MURIN.

Inhibitors of Bruton's Tyrosine Kinase Reduce Anti-Red Blood Cell Response in a Murine Model of Autoimmune Hemolytic Anemia.

POSTER 1259

Kerry A. Rogers, Amy M. Lehman, Carolyn Cheney, Virginia M. Goettl, Rose Mantel, Lisa L. Smith, Minh Tran, Amy J. Johnson, John C. Byrd and Jennifer A. Woyach.

La tyrosine kinase de Bruton joue un rôle majeur dans la cascade de signalisation des lymphocytes B. Les auteurs ont émis l'hypothèse que son inhibition pourrait diminuer l'activité auto-anticorps dans les anémies hémolytiques auto-immunes. Ils étudient ici la réponse à deux inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (I-TKB), l'ibrutinib (ibru) et l'acalabrutinib (acal) dans un modèle murin d'anémie hémolytique auto-immune induite via l'injection de globules rouges de rat. Les souris ont reçu un des I-TKB ou un témoin *per os* pendant 2 ou 4 semaines puis ont été injectées avec des globules rouges de rat pendant 4 semaines. À 7 jours du début de l'expérience, il n'y avait pas de différence significative observée entre les souris traitées par un des deux I-TKB, ou non traitées (souris témoins). À 15 jours cependant (Figure 1), il y avait significativement moins d'anticorps à la surface des globules rouges des souris acal comparées aux souris témoins ($p=0.001$) et aux souris ibru ($p=0.008$). Ces résultats se confirmaient après 4 semaines de pré traitement par un I-BTK. Il existait une diminution non significative dans le groupe ibru par rapport au groupe témoin.

D'autre part, les résultats observés avec le modèle de souris XID, dans lequel le gène codant pour la tyrosine kinase de Bruton est muté, étaient similaires à ceux observés dans le modèle d'inhibition pharmacologique de cette protéine. À noter que la clairance des globules rouges recouverts d'anticorps n'est pas altérée par la présence des I-TKB.

Le traitement avec l'acalabrutinib réduisait donc de manière significative les auto-anticorps anti-globules rouges dans le modèle murin d'anémie hémolytique auto-immune comparée aux souris témoins et à celles traitées par l'ibrutinib. Les mécanismes des différences de résultats observées entre les deux inhibiteurs de tyrosine kinase sont en cours d'exploration, et peuvent être en lien avec la moindre spécificité de l'ibrutinib. Ces résultats soutiennent l'idée que l'acalabrutinib est une voie thérapeutique à explorer dans le traitement de l'anémie hémolytique auto-immune.

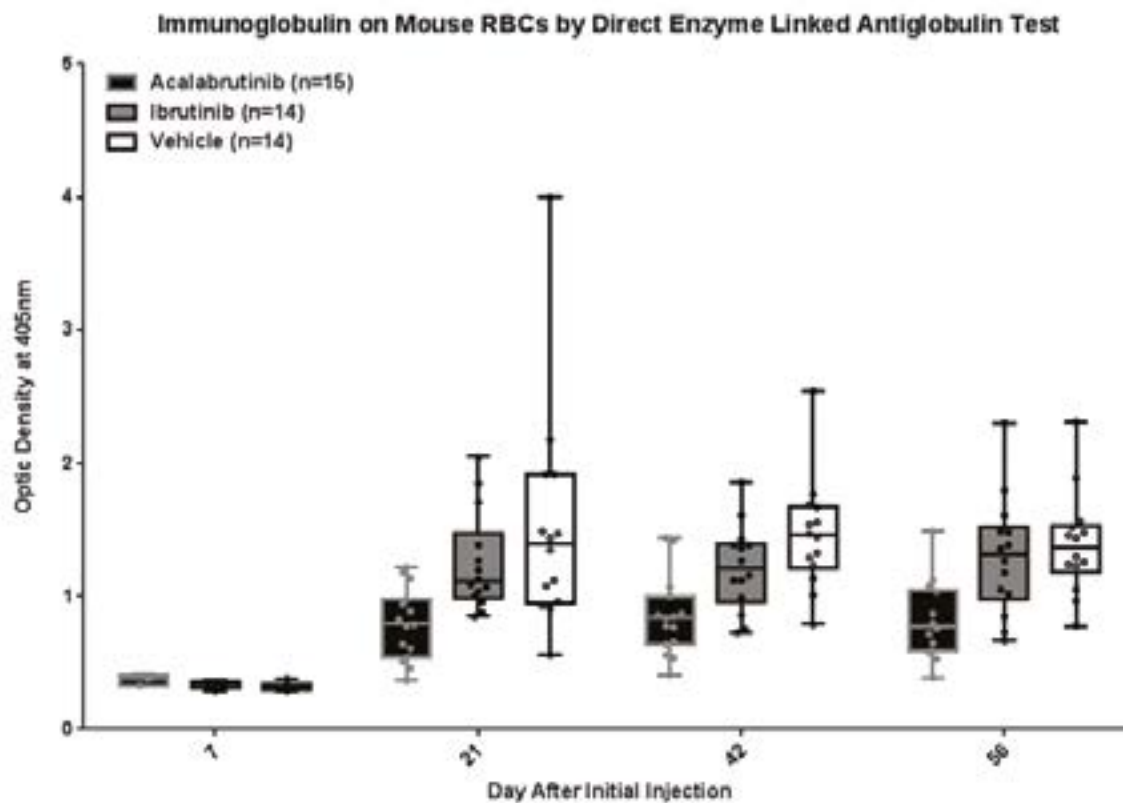


Figure 1. Mesure des immunoglobulines à la surface des GR des souris après deux semaines de pré-traitement par un I-BTK.

L'AJOUT DE L'ELTROMBOPAG AU TRAITEMENT STANDARD DE L'APLASIE MÉDULLAIRE IDIOPATHIQUE N'ENTRAÎNE PAS DE SUR-RISQUE D'ÉVOLUTION CLONALE.

Myeloid Neoplasm Gene Somatic Mutations in Patients with Severe Aplastic Anemia Treated with Eltrombopag and Standard Immunosuppression.

ABSTRACT 727

Danielle M. Townsley, James N. Cooper, Thomas Winkler, Phillip Scheinberg, Olga Rios, Barbara Weinstein, Janet Valdez, Jennifer Lotter, Marie J. Desierto, Maria del Pilar Fernandez Ibanez, Colin Wu, Cynthia E. Dunbar, Wanlong Ma, Maher Albitar and Neal S. Young.

Chez les patients atteints d'aplasie médullaire idiopathique on redoute une évolution clonale ou une progression vers un syndrome myélodysplasique ou une leucémie aigüe myéloïde, ce qui survient chez 15% des patients dans les études incluant un suivi à long terme.

L'ajout de l'eltrombopag au traitement standard sérum anti-lymphocytaire (SAL) – ciclosporine a montré des résultats particulièrement encourageants avec un taux de réponse complète approchant les 60% dans la cohorte présentée par cette même équipe en 2015. Il subsiste cependant des interrogations quant à un sur-risque potentiel d'évolution clonale chez les patients traités eltrombopag.

La moelle osseuse des 90 patients de la cohorte traités par Eltrombopag en plus du traitement standard a été recueillie à 6 mois du traitement et analysée par next generation sequencing pour 54 gènes candidats mutés de façon récurrente dans les hémopathies myéloïdes (tableau 1).

Il était détecté au moins une mutation chez 21 patients, dont 19 avec une mutation somatique. Parmi ces derniers, 74% présentaient une réponse hématologique complète. Les mutations concernaient neuf gènes, parmi lesquels *ASXL1* et *BCOP* étaient les plus fréquemment mutés. La mutation de *BCOP* prédisait une réponse hématologique plus robuste (6/7 des patients présentant la mutation avaient une réponse hématologique complète).

Au cours d'un suivi de 21 mois en médiane, une évolution clonale est survenue chez 7 patients (8%). 3 présentaient une mutation somatique dans un gène impliqué dans les cancers myéloïdes, deux dans le gène *DNMT3A* et un dans les gènes *ASXL1* et *RUNX1*. Chez les 4 autres on ne retrouvait pas de mutation somatique.

Sur cette cohorte consécutive de 90 patients, les taux de mutations somatiques dans les gènes des hémopathies myéloïdes et de l'évolution cytogénétique des patients traités par eltrombopag ne paraissent pas être plus élevés que dans les cohortes historiques. Le bénéfice observé d'ajout du traitement par eltrombopag au traitement standard ne semble pas être balancé par un sur risque de progression clonale. La durée du suivi de ces patients reste cependant courte au regard des délais médians habituels de survenue des SMD et LAM dans les grandes cohortes historiques.

Table. Myeloid neoplasm gene somatic mutations following treatment with IST and eltrombopag

	No.	Age, range (yr)	# of patients with cytogenetic evolution	VAF, range
# of patients without mutations	69	16-68	4	-
# of patients ≥ 1 mutation	21	12-82	3	3-99%
Gene with mutation*				
ASXL 1	7	33-82	1	5-35%
BCOR	7	12-49	-	15-99%
CALR	1	20	-	26%
CEBPA	1	63	-	7%
DNMT3A	4	39-72	2	3-15%
JAK2	1	82	-	53%
RUNX1	2	20-69	1	10-12%
TET2	1	82	-	36%
U2AF1	2	26-65	-	4-14%

VAF : Variant allele frequency

*An individual patient may have more than one mutation

Tableau 1.

DE L'IMPORTANCE DU DÉPISTAGE GÉNÉTIQUE DE VARIANTS PATHOGÉNIQUES ASSOCIÉS AUX SYNDROMES D'INSUFFISANCE MÉDULLAIRE HÉRÉDITAIRES CHEZ DES PATIENTS ÉLIGIBLES À L'ALLOGREFFE POUR UN DIAGNOSTIC D'APLASIE MÉDULLAIRE IDIOPATHIQUE.

Germline Mutations in Patients receiving Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplant for Severe Aplastic Anemia.

Abstract 68

Shahinaz M. Gadalla, Bari J Ballew, Michael D Haagenson, Stephen R. Spellman, Belynda Hicks, Blanche P Alter, Bin Zhu, Weiyin Zhou, Meredith Yeager, Tao Wang, Katharina Fleischhauer, Katharine C. Hsu, Michael R. Verneris, Neal Freedman, Stephanie J. Lee and Sharon A Savage.

Dans cette étude, les auteurs cherchent à montrer l'importance d'identifier les variants pathogéniques associés aux syndromes d'insuffisance médullaire héréditaires (IBMF) méconnus chez des patients atteints d'aplasie médullaire idiopathique éligible à une allogreffe et en évaluer l'impact sur leur survie.

Un séquençage de l'exome complet et un génotypage par genome-wide SNP array ont été réalisés sur des échantillons de sang de 608 patients recueillis avant leur allogreffe pour aplasie médullaire.

Chez 92 de ces patients, un diagnostic d'insuffisance médullaire constitutionnelle avait été retenu. En utilisant les données génétiques obtenues par ces deux méthodes et les données connues des modes de transmission d'IBMF, un algorithme bio-informatique a été développé pour mettre en évidence des mutations pathogènes dans 52 gènes connus dans les IBMF. La validation du modèle chez 16 patients avec des mutations identifiées pour une insuffisance médullaire constitutionnelle (12 dyskératoses congénitales et 4 anémies de Fanconi), a montré une sensibilité de 88% et une spécificité de 100%.

L'analyse des 52 gènes chez les 608 patients a mis en évidence 130 variants pathogéniques chez les 92 patients avec un diagnostic reconnu d'IBMF et 277 variants pathogéniques chez les 516 autres patients.

En utilisant cette nouvelle méthode, une preuve génétique d'IBMF a été identifiée pour 59,8% des 92 patients avec un diagnostic d'insuffisance médullaire retenu. Parmi les patients initialement classés comme une aplasie médullaire idiopathique, 10,5% ont finalement eu un diagnostic d'IBMF grâce à cet algorithme: dans 26,5% des cas il s'agissait d'une dyskératose congénitale (DC), dans 1,2% une anémie de Fanconi (1,2%), dans 8% une anémie de Blackfan-Diamond, dans 1,2% une neutropénie congénitale sévère et dans < 1% une amégacaryocytose congénitale.

Chez les patients présentant un diagnostic d'aplasie médullaire idiopathique de moins de 40 ans la survie à 3 ans post allogreffe était de 53% en cas d'association à des gènes pathogènes de la DC, 75% chez les autres types d'insuffisance médullaire et 69% en cas d'absence de variants pathogéniques identifiés. Les patients ont tous été greffés.

Il existait donc une incidence élevée de syndromes d'insuffisances médullaires

héréditaires méconnus chez des patients diagnostiqués comme aplasie médullaire idiopathique, avec un pronostic plus sombre en post allogreffe chez des patients avec une DC non connue par rapport aux patients sans preuve génétique d'IBMF.

La classification correcte d'un patient se présentant avec une aplasie médullaire par un dépistage génétique semble importante, devant l'incidence élevée des mutations pathogènes et l'implication en termes de pronostic, de sélection du donneur, de conseil génétique familial et du choix des traitements de conditionnement pré-greffe.

ACCÉLÉRER LA RECONSTITUTION IMMUNITAIRE APRÈS ALLOGREFFE HAPLOIDENTIQUE CHEZ DES ENFANTS AYANT UN DÉFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIF.

Outcome of Children with Primary Immune-Deficiencies (PIDs) Enrolled in a Phase I-II Trial Based on the Infusion of BPX-501 Donor T Cells Genetically Modified with a Novel Suicide Gene (Inducible Caspase 9, iC9) after T-Cell Depleted, HLA-haploidentical Allogeneic Stem Cell Transplantation (haplo-HSCT).

Abstract 72

Neena Kapoor, Alice Bertaina, Pietro Merli, Swati Naik, Waseem Qasim, Mary Slatter, Reem Elfeky, Barbarella Lucarelli, Monika Smogorzewska, Giuseppina Li Pira, Valentina Bertaina, Annemarie Moseley and Franco Locatelli.

Une approche innovante pour accélérer la reconstitution de l'immunité adaptative chez les enfants atteints de déficits immunitaires primitifs après transplantation allogénique haploidentique était rapportée par les auteurs de cet essai de phase I/II multicentrique. Il s'agissait de l'injection en post-allogreffe de cellules BX-501, des lymphocytes T du donneur modifiés par transduction d'un gène suicide appelé iC9.

Vingt enfants atteints d'un déficit immunitaire primitif (Tableau 2) ont été inclus et transplantés avec un greffon de CSH déplété en lymphocytes T α/β et en lymphocytes B, procédé déjà rapporté par les auteurs comme ayant montré d'excellents résultats dans la prévention de la GvH et des lympho-proliférations post transplantation. Ils ont reçu ces cellules BX-501 15 jours après transplantation sans prophylaxie de la GvH. Aucun échec de greffe n'a été observé ; la durée médiane d'hospitalisation était de 36 jours (26-180) et tous les enfants étaient en bonne santé à la fin du suivi (10 mois en médiane).

Un patient a présenté une BCGite disséminée après l'allogreffe, complication qui a été résolue complètement sans complication. Trois patients présentant une infection à CMV et un à adénovirus au moment du conditionnement ont guéri après transplantation. La tolérance était bonne : aucun décès n'est survenu, 5 patients ont présenté une GvH aiguë grade 1 ou 2, dont 3 résolutive après traitement par corticoïdes topiques ou systémiques, et 2 après adjonction de Rimiducid qui a permis l'activation du gène suicide iC9. Seuls deux patients ont présenté une GvH cutanée chronique d'intensité modérée.

En conclusion, ces résultats indiquent que la transplantation allogénique haploidentique, après déplétion des lymphocytes T α/β et lymphocytes B CD19 et injection de lymphocytes BPX-501 du donneur pourrait être une alternative efficace pour les enfants dans le besoin urgent d'une allogreffe et sans donneur HLA-identique identifié. Les lymphocytes BPX-501 prolifèrent *in vivo* et persistent dans le temps, permettant une reconstitution plus rapide de l'immunité adaptative et la lutte contre les infections chez ces enfants immuno-déprimés, avec un profil de tolérance qui semble bon. A terme, ce type d'allogreffe pourrait devenir le standard de traitement des enfants atteints de déficit immunitaire primitif selon les auteurs.

	Number	Percentage	Range
Number of patients	20	100%	
Gender			
Male	13	65%	
Female	7	35%	
Diagnosis			
SCID	9	45%	
WAS	5	25%	
CGD	2	10%	
CID	1	5%	
XIAP-deficiency	1	5%	
IL-10 RB deficiency	1	5%	
IFNgamma-receptor 1 deficiency	1	5%	
Age at HSCT (years)	3.2		0.2-15.5
Conditioning regimen			
Treosulfan-based	12	60%	
Busulfan-based	8	40%	
Cell dose infused			
CD34+ x 10 ⁶ /kg	21		10-31
TCRαβ+ 10 ⁶ /kg	0.042		0.012-0.094
Donor Characteristics			
Age (years)	34		21-45
Type of donor			
Parent	19	95%	
Sibling	1	5%	

Tableau 2.

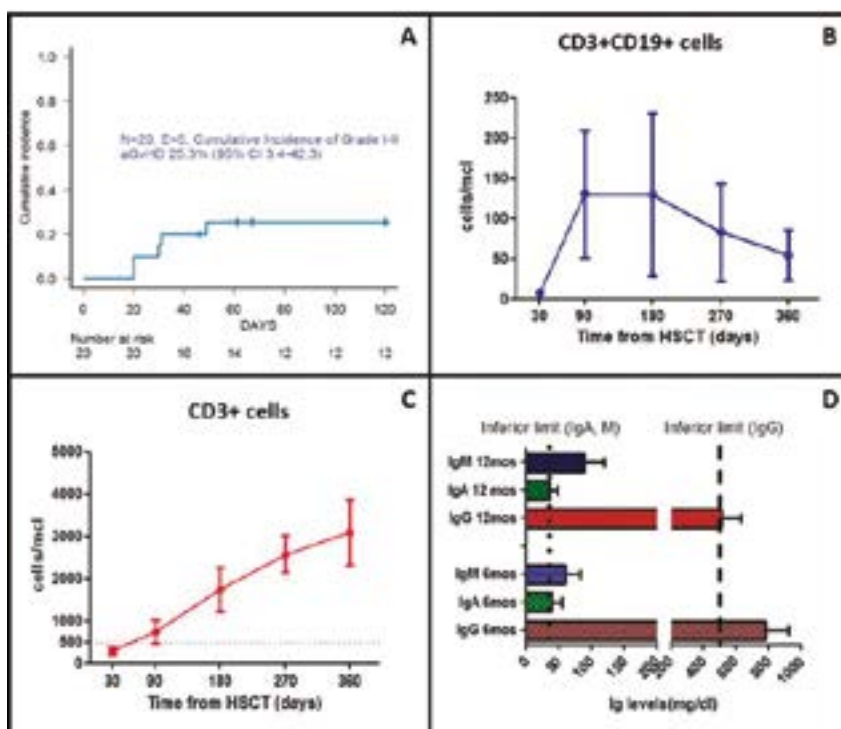


Figure 2.

A : Incidence cumulée de la GvH aigue

B : Expansion et survie chez l'hôte des cellules BPX-501

C : Reconstitution des lymphocytes T après transplantation

D : Taux d'Ig chez les enfants atteints de DICS à 6 et 12 mois post-transplantation

PLACE DU VEMURAFENIB DANS LES HISTIOCYTOSES AVEC MUTATION BRAFV600 : RÉSULTATS DE L'ÉTUDE BASKET.

Vemurafenib in Patients with Erdheim-Chester Disease (ECD) and Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) Harboring BRAFV600 mutations: a cohort of the Histology-Independent VE-Basket Study.

Abstract 480

Eli L. Diamond, Vivek Subbiah, Craig Lockhart, Jean-Yves Blay, Jason E. Faris, Igor Puzanov, Ian Chau, Noopur S. Raje, Jürgen S. Wolf, Joe Erinjeri, Jean Torris, Gary Ulane, Mario Lacouture, Susan Robson, Martina Makrutzki, Elena Elez, Josep Tabernero, Omar Abdel-Wahab, Jose Baselga and David M. Hyman.

L'histiocytose langerhansienne (LCH) et la maladie d'Erdheim Chester (ECD) sont des proliférations clonales inflammatoires rares de cellules des lignées monocytaires/macrophagiques et des cellules dendritiques, dans lesquelles l'infiltration par des histiocytes des tissus cardiaques, cérébraux, cutanées osseux, pulmonaires et rénaux est responsable de phénotypes sévères et d'une morbi/mortalité importante. Une mutation BRAFV600E est présente 50 à 60% des lésions de ces 2 histiocytoses. Le traitement des patients adultes n'est pas standardisé.

Le Vemurafenib est un inhibiteur sélectif de la kinase BRAFV600, approuvé pour le traitement du mélanome métastatique muté BRAFV600E.

L'essai multicentrique international ouvert de phase 2 VE-BASKET a pour but l'étude de l'efficacité et de la tolérance de l'utilisation du Vemurafenib chez des patients présentant un cancer avec une mutation BRAFV600, indépendamment de leur type histologique (en dehors d'un mélanome). La particularité de cette étude est d'inclure des patients dans 7 cohortes différentes réparties en 5 types de cancer solides, 1 cohorte myélome multiple et un groupe autre dans lequel sont inclus notamment les patients ECD et LCH. Dans cette dernière cohorte, les patients recevaient une prise quotidienne *per os* de Vemurafenib à 960 mg deux fois par jour. Dans cette communication orale, les auteurs ont présenté les données d'efficacité et de tolérance des patients de la cohorte ECD/LCH à 9 mois de suivi après l'inclusion du dernier patient.

26 patients (22 ECD et 4 LCH) ont été inclus, dont 7 ayant déjà eu un et 4 plus de trois traitements antérieurs. Chez 25 patients présentant une maladie active à l'inclusion, on observait 8% de réponse complète (2 patients), et 52% de réponse partielle (13 patients). Chez 15 patients, un TEP scanner au 18 FDG a été réalisée pour évaluer la réponse métabolique : 12 avait une réponse métabolique complète et 3 une réponse métabolique partielle. En moyenne le traitement a duré 14 mois, et 86% des patients étaient vivants sans progression de leur maladie à 2 ans.

Concernant les données de tolérance, les effets secondaires étaient similaires à ceux décrits dans les études antérieures utilisant le Vemurafenib. Dix-sept patients ont présenté un effet secondaire grave, dont un carcinome épidermoïde de la peau chez dix d'entre eux. Sept patients ont interrompu le traitement du fait des effets secondaires.

Ces résultats indiquent que le Vémurafenib représente une option thérapeutique en monothérapie chez les patients atteints de LCH ou ECD.

Le cas d'un homme de 35 ans

ECD avec atteinte cérébrale, orbitaire, de la base du crâne, cardiaque, de l'aorte, du squelette et rétropéritonéale (figure 3). Après 16 semaines de Vémurafenib : en réponse partielle clinique et en réponse complète au PET scanner.

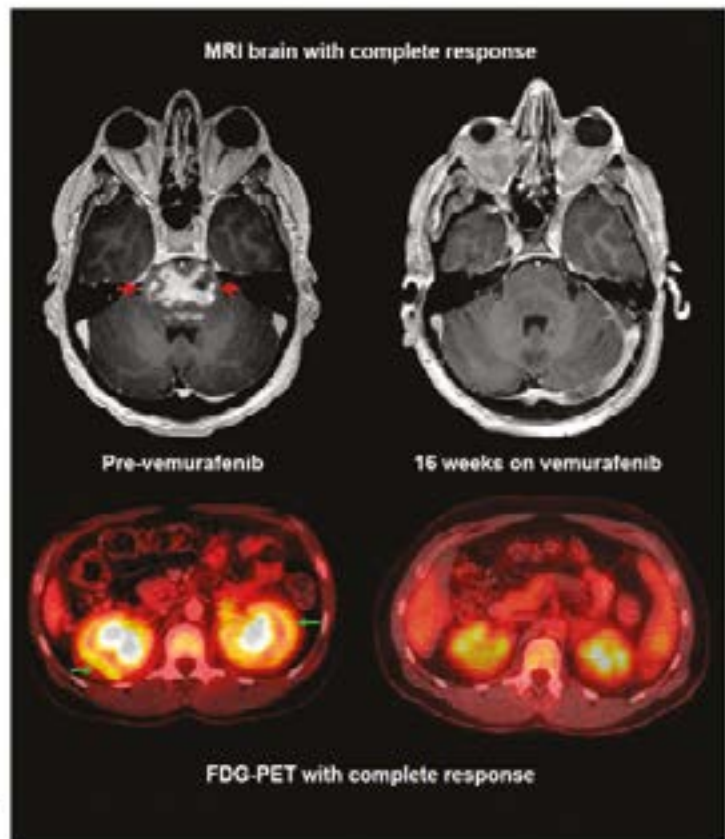


Figure 3.

ANALYSE PAR CYTOMÉTRIE EN FLUX DES PLAQUETTES DES PATIENTS ATTEINTS D'HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE.

Analysis of Platelets By Flow Cytometry in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH).

Abstract 1252

David Araten, Daniel Boxer and Michael A Nardi.

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une hémopathie acquise caractérisée par l'expansion clonale de cellules souches présentant une mutation du gène PIGA résultant en une perte de la synthèse l'ancrage protéique GPI servant d'ancrage à de nombreuses protéines membranaires dont le CD55 et CD59. Les patients HPN présentent un risque thrombotique très élevé dont l'un des mécanismes serait l'activation des plaquettes par le système du complément non régulé par CD55 et CD59. Un clone HPN important (>50% des monocytes et neutrophiles) est associé à un risque majoré de thrombose. Par ailleurs, la taille des clones HPN érythrocytaires est plus faible que celles des clones HPN granulocytaires due à l'hémolyse *in vivo* et *in vitro* mais parfois cette différence peut paraître très importante. Les auteurs se sont ici intéressés à la mise en évidence de clones HPN plaquettaires de 48 patients HPN par cytométrie en flux (CMF). À partir d'un prélèvement veineux EDTA de ces patients, ils ont réalisé, après obtention d'un plasma riche en plaquette, un double marquage CD59 et FLAER en CMF. Il apparaît que la taille du clone HPN granulocytaire était corrélé à la taille du clone HPN plaquettaire ($r=0,84$) alors que la corrélation entre les clones HPN plaquettaires et érythrocytaires, et la corrélation entre les clones HPN granulocytaires et érythrocytaires étaient de 0,6, et 0,63 respectivement.

Ce poster a pour intérêt de s'intéresser aux clones HPN plaquettaires peu décrits dans la littérature car il s'agit d'une technique de CMF plus complexe à mettre en place. Il serait intéressant dans de prochaines études prospectives, d'évaluer le rôle de ce clone plaquettaire avec le risque thrombotique des patients HPN.

RÉSULTATS DE PHASE I DE L'APL-2, NOUVELLE THÉRAPIE ANTI-C3 DANS L'HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE.

APL-2, a Complement C3 Inhibitor for the Potential Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Phase I Data from Two Completed Studies in Healthy Volunteers

Abstract 1251

Federico V Grossi, Pauline Bedwell, Pascal Deschatelets, Lil Edis, Cedric G Francois, Patrick J Johnson, Helen J Richardson, Lisa Tan, Carolina A Vega and Jason Lickliter.

L'APL-2 est un peptide cyclique PEGylé ciblant la fraction C3 du complément ayant pour objectif d'inhiber l'hémolyse intravasculaire médiée par la fraction C5 et complexe

d'attaque membranaire (MAC) ainsi que l'hémolyse extravasculaire médiée par le C3b afin d'être un traitement plus puissant de l'HPN. Certains patients, malgré le traitement par éculizumab, restent dépendants des transfusions par un mécanisme hémolytique. *Grossi et al* présentent ici les résultats complets de l'étude phase I en double aveugle qui avait pour but d'évaluer les données pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) de cette nouvelle molécule, l'APL-2, après injection sous-cutanée (SC) unique ou multiple (quotidienne) chez 51 sujets sains ainsi que sa tolérance par escalade de dose (de 30mg/jours à 1440 mg/jours). Au total, 40 sujets sains ont reçu l'APL-2 et 11 le placebo. A noter que tous les patients inclus dans le groupe avec multiple injection en SC ont reçu une vaccination anti-méningococcique, contre l'*Haemophilus influenzae* de type B ainsi que le pneumocoque.

Il ressort des données de PK/PD une demi-vie de l'APL-2 de 8 à 10 jours. Il ressort un effet dose-dépendant de l'APL-2 sur la diminution des concentrations de C3 et l'inhibition de l'AP50. Concernant la tolérance de l'APL-2, des effets indésirables liés au traitement ont été rapporté chez 67% des patients dont la majorité était des de maux têtes mais retrouvé à la même fréquence dans le groupe placebo. 10 patients ayant reçu l'APL-2, ont présenté des épisodes infectieux viraux (dont une infection herpétique) contre 2 dans le groupe placebo. Au final, il apparaît qu'un traitement quotidien par APL-2 en SC semble tolérable et inhiber l'activité de la fraction C3 chez le sujet sain. Attendons de voir la phase 2 pour savoir si il est efficace...

L'ÉCULIZUMAB AFFECTE-T-IL LA RÉPONSE AUX TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS DES PATIENTS TRAITÉS POUR APLASIE MÉDULLAIRE LORSQUE QU'IL EST ASSOCIÉ AU TRAITEMENT ?

Concurrent Treatment of Aplastic Anaemia (AA) with Immunosuppressive Therapy and Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) with Eculizumab: A UK Experience.
Abstract 2683

Morag Griffin, Austin Kulasekararaj, Shreyans Gandhi, Peter Hillmen, Talha Munir, Stephen John Richards, Louise Arnold, Kathryn Riley, Katherine Pelton, Nana Benson-Quarm, Isabel Duggins, Judith C. W. Marsh and Anita Hill.

Au Royaume-Uni, l'aplasie médullaire (AM) touche 1 à 2 patients par millions d'habitants et 50% des patients présentent un clone HPN pour lequel ils sont suivis et traités avec parfois un traitement concomitant par éculizumab. Il n'y a actuellement que peu de données concernant l'effet de ce «type d'association» dans le traitement des AM associées à un clone HPN. A partir de la base de données anglaise des patients HPN (UK PNH National Service), les auteurs ont évalué rétrospectivement la réponse au traitement des patients recevant un traitement par éculizumab de façon concomitante à leur traitement pour l'AM. Il s'agit ici de la plus grande cohorte de patient recevant à la fois un traitement pour AM et un traitement pour HPN. Au total 26 patients d'âge médian 39,5 ans (7-75) ont été traité par éculizumab et traitement immunosuppresseur (IST) selon les recommandations anglaises dont 10 avec une AM sévère, 15 non sévère, et 1 SMD hypoplasique. La taille médiane du clone HPN leucocytaire, avant traitement par éculizumab, était de 82% chez ces patients. 8 patients ont reçu de l'ATG et de la ciclosporine, 14 ont reçu de la ciclosporine en monothérapie et 1 patient des androgènes

seuls. 3 patients ont eu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques comme traitement initial avec un relais par IST. Par ailleurs, les auteurs ont étudié en parallèle les données de 14 contrôles appariés en âge et ne recevant pas d'éculizumab mais recevant les mêmes traitements. 6 patients sont décédés (23%) au cours de suivi. Les auteurs n'ont pas observé de différence de réponse aux IST chez ces patients traités par éculizumab comparé à des contrôles appariés en âge. Les auteurs suggèrent donc que l'éculizumab n'interfère donc pas sur la réponse aux IST chez ces patients et concluent que ces patients doivent être traités conformément aux recommandations pour leur AM et que l'éculizumab peut être utilisé de façon concomitante.

**L'HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE ATYPIQUE :
MUTATIONS DE PIGT.**

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Caused By Pigmt Mutations; Atypical PNH
Abstract 2450

Yoshiko Murakami, Michi Kawamoto, Norimitsu Inoue, Makiko Osato, Shogo Murata, Sho Murase, Hajime Yoshimura, Yasutaka Ueda, Jun-Ichi Nishimura, Yuzuru Kanakura, Nobuo Kohara and Taroh Kinoshita.

Les mutations somatiques du gène *PIGA* provoquent une limitation ou absence de synthèse de GPI et donc un déficit partiel ou total en protéines GPI-ancrées dont CD55 et CD59 entraînant une sensibilité anormale à l'action hémolytique du complément. Le gène *PIGT* est responsable du transfert de GPI jusqu'aux protéines et son déficit entraîne accumulation de GPI libre non liée aux protéines.

Les auteurs ont récemment identifié un patient japonais avec une mutation non-sens au niveau germinale ainsi qu'une délétion somatique de 18mb incluant *PIGT* au niveau du chromosome 20q. En parallèle est présenté un second cas allemand afin de préciser le phénotype atypique (tableau 3).

Cas Japonais (52nd Jpn C Sym 2015)	Cas Allemand (Krawitz PM, Blood 2013)
Homme, 69 ans	Femme, 44 ans
Urticaire, douleurs articulaires et fièvre suivie de méningites non infectieuses (plusieurs fois/ans et hyperleucocytose).	À 26 ans, urticaire chronique et maux de tête occasionnels, douleurs articulaires et abdominales ainsi que diarrhées.
14 ans après les 1ers symptômes, méningites fréquentes et apparition d'urine foncée.	À 44 ans, anémie hémolytique avec diagnostic d'HPN (sans aplasie médullaire).
16 ans après les 1ers symptômes, crise hémolytique suivie de méningite et d'insuffisance rénale. Diagnostic d'HPN. Le Traitement par éculizumab a permis de contrôler l'hémolyse, les méningites récidivantes et autres syndromes inflammatoires.	Traitement par éculizumab a permis de contrôler l'hémolyse, et autres symptômes. Sous traitement, apparition d'une thrombose veineuse du membre supérieur et progression de la colique ulcéraive.

Tableau 3.

Les 2 patients présentaient des urticaires chroniques et des douleurs articulaires. Dans les 2 cas, ces symptômes étaient apparus bien avant la symptomatologie hémolytique amenant à faire le diagnostic d'HPN. Les urticaires et les douleurs articulaires ont été contrôlé grâce au traitement par éculizumab ainsi que les méningites. Selon les auteurs ces symptômes inflammatoires sont spécifiques des HPN-PIGT et seraient dus à la forte expression de GPI libre associée à l'activation du complément et responsable de la réaction inflammatoire. Le second aspect atypique serait son mode d'expansion clonal. Dans l'HPN-PIGA, l'auto-immunité dirigée contre les cellules souches hématopoïétiques est responsable de la sélection clonale des cellules GPI-déficientes. Les auteurs suggèrent que de par la présentation clinique légèrement différente, ces patients HPN-PIGT doivent être classés en HPN atypique et que le screening des HPN-PIGT chez les patients diagnostiqués HPN peut se faire facilement par CMF par détection de GPI libre ou par l'interrogatoire.

RÉSULTATS INTERMÉDIAIRE DE PHASE 1/2, D'ESCALADE DE DOSE, POUR L'ALXN1210.

Immediate, Complete, and Sustained Inhibition of C5 with ALXN1210 Reduces Complement-Mediated Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Interim Analysis of a Dose-Escalation Study.
Abstract 2428

Jong-Wook Lee, Eric Scott Bachman, Rasha Aguzzi, Jun Ho Jang, Jin Seok Kim, Scott T. Rottinghaus, Lori Shafner and Jeff Szer.

L'ALXN1210 est un anticorps monoclonal humanisé ciblant la fraction C5 désigné pour permettre une inhibition complète et durable de la fraction C5. La demi-vie de l'ALXN1210 serait 3 à 4 fois plus longue que celle de l'éculizumab permettant une suppression de l'hémolyse sur des intervalles plus grands. Les auteurs présentent ici les résultats intermédiaires ALXN1210-PNH-103 (NCT02598583), essai de Phase 1/2, multicentrique d'escalade de dose ayant pour but d'évaluer la tolérance et l'efficacité de 2 schémas de posologie mensuelle d'injection chez les patients HPN majeurs et naïfs de tout traitement par thérapie ciblant le complément. La cohorte 1 (C1), recevait une dose d'induction de 400 à 600 mg d'ALXN1210 suivie par une maintenance de 900 mg toutes les 4 semaines. La cohorte 2 (C2), recevait une dose d'induction de 600 à 900 mg suivie par une maintenance de 1800 mg toutes les 4 semaines. Le critère d'efficacité principal était la diminution du taux basal de LDH. Les autres critères d'efficacité étaient la diminution des besoins transfusionnels, la diminution de la fatigue évaluée par le score FACIT-Fatigue.

Au total, 13 patients ont été inclus, 6 dans C1 et 7 dans C2 (tableau 4). Après injection le taux de LDH a diminué jusqu'à 85,9% dans C1 après 24 semaines et 85,2% dans C2 après 20 semaines. Le taux de LDH retournait sous la limite supérieure de la normale chez 67% des patients de C1 et 80% de C2. Concernant, les 5 patients avec des besoins transfusionnels, 1 patient sur 2 de C1 est devenu libre de transfusion contre 3/3 de C2. Il est à noter qu'un patient dans C1 a présenté une récurrence d'hémolyse nécessitant des transfusions. Concernant le score FACIT-Fatigue, il a augmenté de 28,7% dans C1 et de 76,2% dans C2 respectivement après 24 semaines. Des effets indésirables liés au traitement ont été rapportés chez 83,3% et 85,7% des patients de C1 et C2 respectivement dont la majorité était des maux de tête.

Les résultats présentés suggèrent qu’une faible dose de 900mg toutes les 4 semaines serait moins efficace qu’une dose de 1800mg toutes les 4 semaines sur les symptômes liées à l’hémolyse médiée par le complément. La phase 2 de l’ALXN1210 est toujours en cours et la phase 3 étudiant son efficacité avec une injection toutes les 8 semaines vient de débiter (NCT02946463).

Table 1. Baseline Demographics and Disease Characteristics

		Cohort 1 (900 mg) n=6	Cohort 2 (1800 mg) n=7	Overhall N=13
Race				
Asian	n (%)	6 (100)	6 (86)	12 (92)
White/Caucasian	n (%)	0	1 (14)	1 (8)
Female Gender	n (%)	2 (33)	5 (71)	7 (54)
Age at First Infusion (years)	Mean (SD)	41.1 (10.86)	43.6 (13.49)	42.4 (11.91)
	Median	43.6	40.6	41.5
	Min, Max	24.5, 55.9	24.9, 62.3	24.5, 62.3
LDH (U/L)	Mean (SD)	1709.9 (582.10)	1532.7 (355.05)	1614.5 (461.16)
	Median	1744.8	1424.3	1541.0
	Min, Max	779.3, 2392.7	1048.7, 2057.7	779.3, 2392.7
LDH (xULN)	Mean (SD)	7.3 (2.49)	6.6 (1.52)	6.9 (1.97)
	Median	7.5	6.1	6.6
	Min, Max	3.3, 10.2	4.5, 8.8	3.3, 10.2
PNH granulocyte clone size^a (%)	Mean (SD)	90.0 (6.98)	91.1 (6.51)	90.6 (6.47)
	Median	88.9	90.6	90.6
	Min, Max	81.4, 99.8	80.6, 99.4	80.6, 99.8
Pts with Transfusion in Year Prior to Enrollment	n (%)	2 (33)	3 (43)	5 (38)

^aCD24 and FLAER-negative cells.
FLAER, fluorescein-labeled proaerolysin; LDH, lactate dehydrogenase; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; SD, standard deviation; xULN, multiples (fold) of the upper limit of normal.

Tableau 4.

RÉSULTATS INTERMÉDIAIRES DE PHASE 1/2, D’UN SIRNA ANTI-C5 (ALN-CC5).

A Subcutaneously Administered Investigational RNAi Therapeutic (ALN-CC5) Targeting Complement C5 for Treatment of PNH and Complement-Mediated Diseases: Preliminary Phase 1/2 Study Results in Patients with PNH.

Abstract 3891

Anita Hill, Anna Gaya Valls, Morag Griffin, Talha Munir, Anna Borodovsky, Nori Kawahata, Helen Mclean, Kelvin Shi, Angela M. Partisano, Jae Kim, Nader Najafian and Alvaro Urbano.

L’ALN-CC5 est un ARN anti-sens (ou SiRNA), injectable par voie sous-cutanée, capable de se fixer à l’ARNm issue de la transcription du gène codant pour la protéine C5. Une fois fixé sur l’ARNm, l’ALN-CC5 empêche la traduction de l’ARNm et donc la synthèse de la protéine C5. Hill A et al nous présentaient les résultats intermédiaires actualisés de la partie C de l’essai

de phase I/II de l'ALN-CC5. Les résultats de la partie A et B de cette étude, chez les volontaires sains déjà présentés en 2015 confirmaient l'efficacité de l'ALN-CC5 ainsi que sa bonne tolérance. La partie C évalue l'inhibition de la fraction C5 après administration d'ALN-CC5 (200mg ou 400mg) chez les patients HPN en monothérapie ou associé à l'éculizumab. Les patients inclus étaient soit naïfs de tout traitement anti-C5 soit recevant de l'éculizumab afin d'observer si l'ALN-CC5 permet une diminution de dose d'éculizumab. L'objectif primaire était la tolérance de l'ALN-CC5 et les objectifs secondaires étaient pourcentage d'inhibition de C5 et la diminution du taux de LDH.

Au total 6 patients ont été inclus. Parmi eux, 3 naïfs de traitement anti-C5 et 3 étaient sous éculizumab (dont 1 traité à forte posologie d'éculizumab, 1200mg/2semaines). Chez les patients naïfs traités par ALN-CC5, une inhibition de 98% de la fraction C5 a été observée. Chez 2 patients, une diminution de 37 et 50% du taux de LDH a été obtenue après 17 injections mais restant toutefois $> 1,5 \times N$. Chez le 3ème patient, les LDH n'ont pas diminué après 8 injections. Ensuite, Ces patients ont reçu ensuite une posologie d'éculizumab 600mg/4 semaines et ont obtenu des taux de LDH $< 1,5 \times N$ en 4 semaines. L'association à l'ALN-CC5 permettait alors une réduction de la dose d'entretien d'éculizumab de 67% pendant plus de 6 mois.

Chez les 3 patients traités par éculizumab et recevant de l'ALN-CC5, une inhibition de 86,7% de la fraction C5 a été observée, ainsi qu'une normalisation des taux de LDH chez 2 patients. Dans le cas du patient habituellement traité par de forte dose d'éculizumab (1200mg/2semaines), l'adjonction d'injection ALN-CC5 hebdomadaire avec l'éculizumab à posologie alors diminuée (900mg/2semaines) a permis de normaliser le taux de LDH à J112. De la même façon que les patients naïfs, ces patients ont reçu ensuite une posologie d'éculizumab 900mg/4 semaines et ont obtenu des taux de LDH $< 1,5 \times N$ en 4 semaines. L'association à l'ALN-CC5 permettait alors une réduction de la dose d'entretien d'éculizumab de 50% pendant plus de 5 mois.

Au total, il semblerait que l'ALN-CC5 confirme sa bonne tolérance ainsi que son efficacité. De plus, son association hebdomadaire à l'éculizumab semble permettre d'obtenir un meilleur contrôle de l'activation du complément notamment de l'hémolyse évaluée par le taux de LDH en utilisant des doses plus faibles et moins fréquentes d'éculizumab. Ce dernier point semble être un argument économique très intéressant qui reste à confirmer dans les prochaines études.

OPTIMA : ÉTUDE DE SUIVI DES PATIENTS JAPONAIS ATTEINTS D'APLASIE MÉDULLAIRE PRÉSENTANT UNE FAIBLE POPULATION CLONALE HPN.

The First Follow-up Data Analysis of Patients with Acquired Bone Marrow Failure Harboring a Small Population of PNH-Type Cells in the Japanese, Multicenter, Prospective Study Optima.

Abstract 3896

Yasutaka Ueda, Jun-Ichi Nishimura, Chiharu Sugimori, Kohei Hosokawa, Yuji Yonemura, Naoshi Obara, Hideyoshi Noji, Yoshihiko Nakamura, Yukari Shirasugi, Kiyoshi Ando, Tsutomu Shichishima, Haruhiko Ninomiya, Shigeru Chiba, Tatsuya Kawaguchi, Yuzuru Kanakura and Shinji Nakao.

Des clones HPN de taille $< 1\%$ sont retrouvés dans environ 60% des AM et 20% des SMD de faible risque sans signes clinico-biologiques d'hémolyse. Par ailleurs, la présence de clone HPN lors d'AM est associée à une meilleure réponse aux IST. Afin de mieux confirmer la signifiante clinique de la présence de ces clones HPN de faible taille, *Yasutaka et al* ont réalisé une étude nationale, multicentrique, prospective et observationnelle au Japon incluant tous les patients avec un clone HPN $> 0,01\%$ depuis 2011.

Au total 2734 patients avec une HPN, une AM, un SMD, ou une forme inclassable d'AM ont été analysés. Parmi eux, 238 (8,7%) patients avaient un clone HPN $> 1\%$. Un clone HPN était retrouvé dans 100% des HPN, chez 512/982 (52,1%) des AM, chez 132/822 (16,1%) des SMD, et 141/512 (27,5%) des formes inclassables d'AM. Parmi les patients avec un SMD, ils retrouvaient un clone HPN chez 20% des patients avec un SMD de faible risque mais pas chez les patients avec une anémie réfractaire sidéroblastique, ni AREB-1 et ni AREB-2 (figure 4).

Le taux de LDH augmentait proportionnellement avec la taille du clone HPN érythrocytaire. Ainsi, 63,3 % des patients avec un clone HPN érythrocytaire $> 1\%$ avaient des taux de LDH $> 1,5 \times N$.

Concernant les données de suivi à 3 ans de 171 patients, il apparaît que les AM associées à un clone HPN présentaient un taux plus élevé de bonne réponses (complètes et partielles) aux IST comparé à ceux sans clones HPN (92,5% vs 68,8%, $p < 0,001$).

Il s'agit de résultats intermédiaires mais ces résultats confirment les données pré-existantes concernant l'association du clone HPN avec les SMD de faible risque ainsi que la bonne réponse aux IST. Bien sûr, ce même type d'étude au niveau internationale paraît nécessaire.

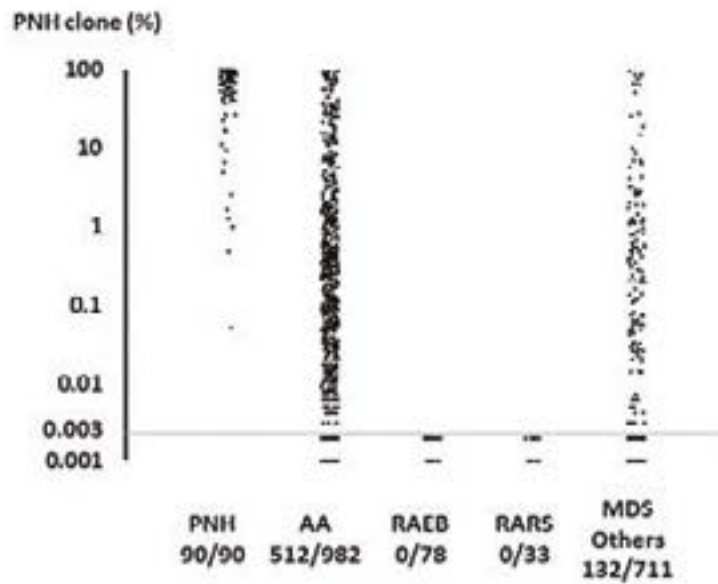


Fig. 1. PNH-type granulocytes were not detected in high-risk MDS

PNH: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, AA: aplastic anemia
 RAEB: refractory anemia with excess blasts
 RARS: refractory anemia with ringed sideroblasts
 MDS: myelodysplastic syndromes

Figure 4.

MASTOCYTOSE : QUELS FACTEURS PRONOSTIQUES DE SURVIE ?

Prognostic Factors and Survival Prediction in 1,088 Patients with Mastocytosis Collected in the Registry of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM Registry).

Abstract 136

Wolfgang R. Sperr, Michael Kundi, Hanneke Oude Elberink, Björn van Anrooij, Karoline V Gleixner, Emir Hadzijusufovic, Aleksandra Górska, Magdalena Lange, Anja Rabenhorst, Serena Merante, Chiara Elena, Anna Belloni Fortina, Elena Fontana, Juliana Schwaab, Mohamad Jawhar, Roberta Zanotti, Patrizia Bonadonna, Massimo Triggiani, Cecelia Perkins, Jason R. Gotlib, Michael Doubek, Khalid Shoumaryeh, David Fuchs, Vito Sabato, Knut Brockow, Agnes Bretterklieber, Nadja Jaekel, Andreas Reiter, Karin Hartmann, Marek Niedoszytko, Hanneke C. Kluin-Nelemans and Peter Valent.

Lors de cette présentation *Sperr et al*, ont identifié, à l'aide des données du registre européen des mastocytoses (ECNM), les facteurs pronostiques de survie globale (OS) et de survie sans progression (EFS) des patients atteints de mastocytoses. De plus, ils ont voulu établir et valider un score pronostique à partir de ces données.

Au total, au moment de cette analyse le registre comportait 1088 patients atteints de mastocytose, d'âge médian 45,7 ans avec un sex-ratio de 0,79 et bénéficiant d'un suivi médian de 3,5 ans. Le registre incluait, selon la classification OMS, 650 cas de mastocytose systémique indolente (ISM), 152 cas de mastocytose cutanée (CM), 89 cas de mastocytose systémique associée à une hémopathie (SM-AHN), 35 cas de mastocytose systémique agressive (ASM), 26 cas de mastocytose systémique smouldering (SMM) et 10 cas de leucémie à mastocytes (MCL). L'OS à 5, 10 et 20 ans était de 89, 83 et 70% respectivement. L'OS était diminuée chez les hommes probablement du fait de la prédominance des femmes dans les formes indolentes, prévalentes en fréquence. L'OS était bien estimée par la classification pronostique OMS (figure 5) avec de façon notable une amélioration de la survie des formes agressives (ASM, SM-AHN, MCL) probablement en raison de l'arrivée de nouvelles thérapeutiques. En analyse multivariée, l'âge > 70 ans, une numération plaquettaire < 80 G/L et un taux de PAL > 240 UI/L étaient des facteurs indépendants de survie. Les auteurs ont alors établi un score incluant la classification clinique OMS et ces 3 facteurs. Un score faible était défini par une mastocytose de faible risque selon l'OMS (CM, ISM, SSM) et aucun de ces 3 facteurs. Un score intermédiaire était défini par une mastocytose de faible risque selon l'OMS associée à la présence de l'un de ces facteurs. Un score élevé était défini par une mastocytose de haut risque (ASM, MCL, SM-AHN). Il ressortait de ce nouveau score une meilleure estimation de l'OS (figure 5B) et de l'EFS (figure 5C).

Au total, même si la classification OMS reste le gold standard pour estimer la survie des patients atteints de mastocytose, les facteurs âge, numération plaquettaire, PAL semblent pouvoir affiner le pronostic des patients, notamment ceux atteints d'une forme non agressive.

Figure 1

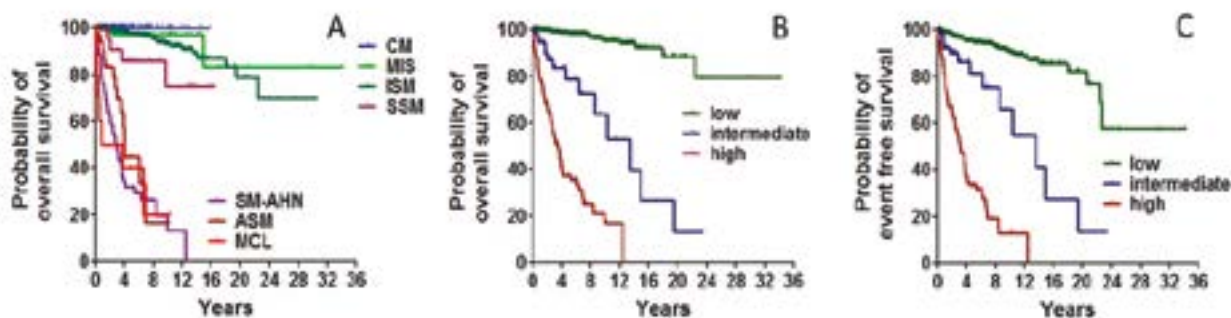


Figure 5. Survie globale estimée par la classification OMS (A) et l'ajout des nouveaux facteurs de risque à la classification OMS (B). Survie sans progression évaluée par l'ajout des nouveaux facteurs de risque à la classification OMS (C).

ÉVALUATION DE LA TOLÉRANCE ET L'EFFICACITÉ CLINIQUE DU BLU-285, UN INHIBITEUR HAUTEMENT SÉLECTIF DU KIT D816V DANS LES MASTOCYTOSES SYSTÉMIQUES AVANCÉES : RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES DE PHASE I.

Preliminary Safety and Clinical Activity in a Phase I Study of Blu-285, a Potent, Highly-Selective Inhibitor of KIT D816V in Advanced Systemic Mastocytosis (SM).

Abstract 477

Mark Drummon, Daniel J. DeAngelo, MD, Michael W. Deininger, Deepti Radia, Albert Thomas Quiery, Elizabeth O Hexner, Hongliang Shi, Terri Alvarez-Diez, Erica K. Evans, Mary Ellen Healy, Beni B. Wolf and Srdan Verstovsek.

Actuellement, l'espérance de vie des ASM, des SM-AHN, et des MCL est de 41, 24 et 2 mois respectivement d'où la nécessité de développer de nouvelles thérapies anti-mastocytaires. Lors de cette session orale, *Mark Drummond et al.*, présentait les résultats préliminaires de l'étude de phase I évaluant l'efficacité et la tolérance du BLU-285, inhibiteur hautement sélectif de KIT muté D816V, dans les formes agressives de mastocytoses (Advanced systemic mastocytosis) (tableau 5).

Douze patients atteints d'une forme agressive de mastocytose selon les critères de l'OMS, (ASM = 8 ; SM-AHN = 3 ; MCL=1), dont 11 (92%) porteurs d'une mutation KITD816V+, ont été traités par le BLU-285 dans deux cohortes : l'une à la dose de 30 mg, l'autre 60 mg, *per os*, une fois par jour. Les caractéristiques clinico-biologiques étaient habituelles pour ce type de maladie. Six patients avaient déjà reçu au préalable une 1ère ligne de traitement cytoréducteur. Les données de pharmacocinétique confirmaient l'absorption rapide du médicament en 2 à 4 heures et une $\frac{1}{2}$ vie de 19 heures.

Les résultats préliminaires incluait une réduction rapide des signes de dégranu-

lation mastocytaire, de l'urticaire pigmentaire, du volume splénique, du taux de tryptase sérique et de la charge allélique du KIT D816V dans le sang et la moelle. Une réduction importante de l'infiltration médullaire chez 6 patients sur 8 étudiés était aussi observée. En termes de tolérance, la dose maximale tolérée n'a pas été atteinte et l'escalade de dose se poursuit (actuellement 130 mg/jour). La tolérance a semblé satisfaisante avec des toxicités essentiellement de grade 1-2 : fatigue (33%), augmentation des PAL (25%), céphalées (17%), anémie (25%), thrombopénie (17%). Trois patients ont présenté une augmentation isolée de grade 3 des PAL (sans autre perturbation du bilan hépatique), suspectée d'être en lien avec le BLU-285 et un patient a présenté une thrombopénie de grade 3.

Ces résultats préliminaires permettent d'envisager les essais de phase II pour le BLU 285 dans les formes agressives de mastocytose.

	KIT D816V	
	CI ₅₀ (nM)	Kd (nM)
BLU-285	0,27	0.6
imatinib	8.150	> 10K
Masitinib	> 10K	> 10K
midaustaurine	2.8	3.4

Tableau 5. Caractéristiques biochimiques de divers inhibiteurs de tyrosine kinase.

INCIDENCE ET VALEUR PRONOSTIQUE DES DONNÉES CYTOGÉNÉTIQUES EN COMBINAISON AVEC LES ANOMALIES MOLÉCULAIRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MASTOCYTOSES SYSTÉMIQUES.

Incidence and Prognostic Impact of Cytogenetics in Combination with Molecular Aberrations in Patients with Systemic Mastocytosis.

Abstract 947

Nicole Naumann, Mohamad Jawhar, Juliana Schwaab, Georgia Metzgeroth, Henning D Popp, Nada Khaled, Hans-Peter Horny, Karl Sotlar, Peter Valent, Claudia Haferlach, Gudrun Göhring, Brigitte Schlegelberger, Manja Meggendorfer, Nicholas C.P. Cross, Wolf-Karsten Hofmann, Andreas Reiter and Alice Fabarius.

La présence d'anomalies moléculaires additionnelles (autres que KITD816V+) à savoir *SRSF2*, *ASXL*, ou *RUNX1* (S/A/Rpos) est fréquente (60-70%) chez les patients atteints de formes agressives de mastocytose (Advanced systemic mastocytosis incluant : ASM, SM-AHN et MCL). Ces mutations additionnelles ont un impact pronostique négatif. *Reiter A et al*, ont évalué dans cette étude la présence d'anomalies cytogénétiques et leur impact pronostique.

Au total, 109 patients atteints d'ISM (n=26) et d'une forme agressive de mastocytose (n=83), porteurs d'une mutation D816V de KIT dans 96% des cas, étaient évalués par NGS (pour la recherche des mutations de *SRSF2*, *ASXL*, ou *RUNX1*) et par analyse cytogénétique. Tous les patients atteints d'ISM présentaient un caryotype normal. Par contre dans les formes agressives de mastocytose, un caryotype anormal était identifié chez 16 patients/83. Les 2 groupes étaient classés en fonction de leur caryotype. Le groupe dit de «faible risque» cytogénétique correspondait aux patients ayant : caryotype normal ou del5q avec syndrome myélodysplasique ou trisomie 8 ou del(1q) ou del(12p). Tandis que le groupe dit à «haut risque» comprenait les caryotypes complexes ou une monosomie 7 ou une del5q avec LAM. Ils observaient que la survie globale (OS) était significativement plus faible dans le groupe à «haut risque» (4 vs 41 mois ; $p < 0,0001$). Après analyse en NGS, 10 patients avec un caryotype dit à «haut risque» et 30 patients avec caryotype dit de «bas risque» étaient S/A/Rpos. L'association des anomalies moléculaires (S/A/Rpos) et cytogénétiques a permis de différencier 3 groupes avec des OS significativement différentes (Figure 6).

Cette combinaison cytogénétique et moléculaire permet de mieux classer les patients en terme de pronostic. Ces résultats sont à valider sur une plus grande cohorte multicentrique.

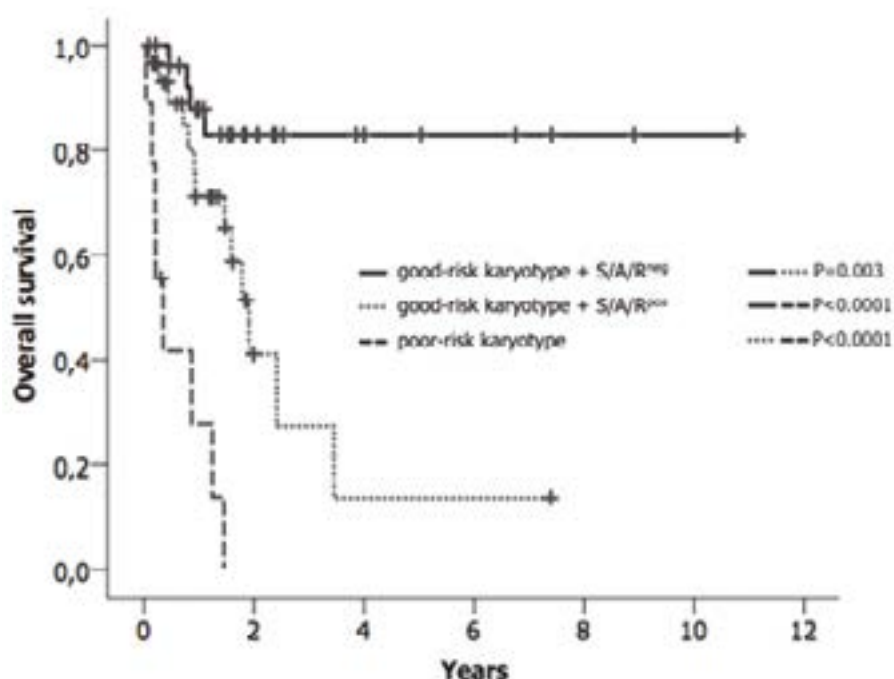


Figure 6. Survie globale des patients atteints de formes agressives de mastocytose en fonction du caryotype et des mutations additionnelles (*SRSF2* / *ASXL* / *RUNX1*) (Courbes de Kaplan-Meier).

PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPÉNIQUE : CICLOSPORINE OU CORTICOÏDE EN ASSOCIATION AVEC LES ÉCHANGES PLASMATIQUES ?

A Prospective, Randomized Study of Cyclosporine or Corticosteroids As an Adjunct to Plasma Exchange for the Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.

Abstract 133

Spero Cataland, Shangbin Yang, Camila Masias Castanon, Michael McGookey, Haiwa Wu, Susan Geyer, James N. George, Lauren Jay and Haifeng M Wu.

Lors de cette session orale, *Cataland et al* nous ont présenté les résultats préliminaires de l'étude prospective et randomisée (NCT00713193) comparant l'efficacité et la tolérance de la ciclosporine (CSA, 2-3mg/kg/j pendant 6 mois) ou de la prednisone (1mg/kg/j pendant 4 semaine puis décroissance) en association aux échanges plasmatiques (EP) dans le traitement du purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) acquis.

Au total, entre 2007 et 2014, 26 patients atteints de PTT ont été inclus, dont 12 patients qui ont reçu de la CSA et 14 de la prednisone avec une médiane de suivi de 42 mois. Le taux de réponse était comparable dans les 2 groupe, 92% dans le groupe CSA et 79% dans le groupe prednisone ($p=0.2$). Il y a une différence mais non significative du taux d'exacerbation dans les 2 groupes, 27% dans le groupe CSA et 9% dans le groupe prednisone ($p=0.3$). Le délai de première normalisation de la numération plaquettaire était de 5 jours dans chacun des 2 groupes. Concernant les rechutes, 9 patients ont rechuté dans le groupe prednisone donc 44% dans un délai de 15,5 mois. Dans le groupe CSA, 6 patients ont rechuté dont 50% après un délai médian 5 mois. Par ailleurs, les résultats biologiques après arrêt des EP sont très intéressants (figure 7) : L'activité d'ADAMTS13, dans les 30 premiers jours suivant les EP, était significativement plus élevée dès 3 semaines dans le groupe recevant la prednisone comparé au groupe CSA. Ce résultat était confirmé de la même façon par une diminution significativement plus importante du taux d'IgG anti-ADAMTS13 dès la 2nd semaine dans le groupe recevant la prednisone.

Au final, ces résultats intermédiaires ne montrent pas de différences entre les 2 traitements associés aux EP concernant le taux d'exacerbation et de rechute. Cependant, il semble que la prednisone soit plus efficace que la CSA sur la suppression des IgG anti-ADAMTS13 et la restauration de l'activité ADAMTS13. Des résultats sur un plus grand effectif de patients sont nécessaires.

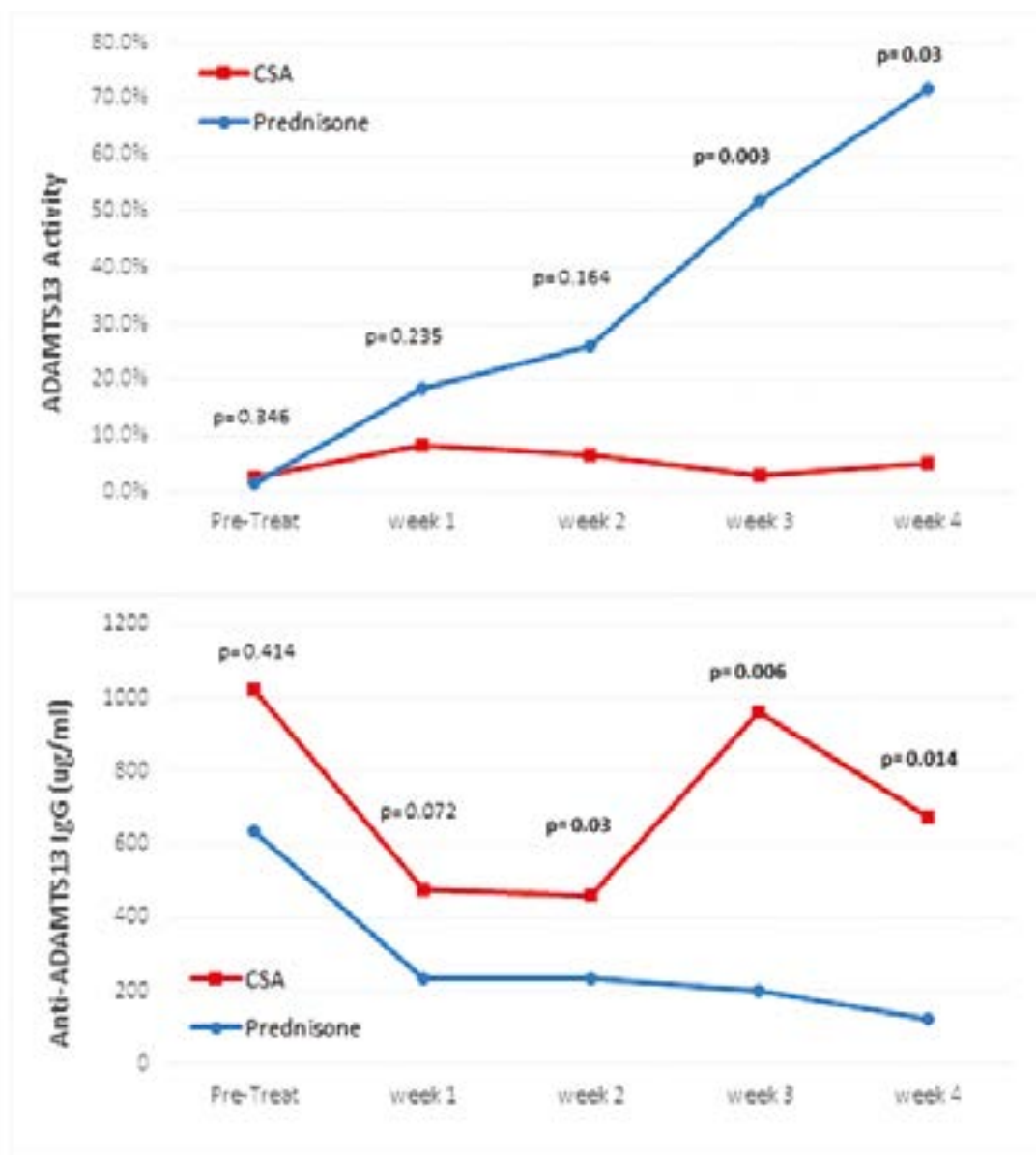


Figure 7. Évolution de l'activité ADAMTS13 et des taux IgG anti-ADAMTS13 circulants après arrêt des échanges plasmatiques.

RÉSULTATS D'UNE ÉTUDE DE PHASE I, ÉVALUANT UNE PROTÉINE ADAMTS13 RECOMBINANT (BAX930) DANS LE TRAITEMENT DU PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPÉNIQUE HÉRÉDITAIRE.

Pharmacodynamic Profile of a Recombinant ADAMTS13 (BAX930) in Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (Upshaw-Schulman Syndrome (USS)).

Abstract 135

Marie Scully, Paul Knoebl, Karim Kentouche, Lawrence Rice, Jerzy Windyga, Reinhard Schneppenheim, Johanna A Kremer Hovinga, Michiko Kajiwara, Caterina Maggiore, Jennifer Doralt, Leah Martell and Bruce M. Ewenstein.

Lors de cette présentation orale, Marie Scully nous a présenté les résultats de la très attendue protéine ADAMTS13 recombinante (rADAMTS13) dans le traitement du PTT héréditaire ou syndrome d'Upshaw-Schulmann, caractérisé par un déficit congénital sévère en ADAMTS13 (<10% de l'activité normale). BAX90 est une protéine ADAMTS13 glycosylée recombinante humaine de 176 kDa produite par la lignée de cellules ovariennes d'Hamster chinois. Il s'agit des résultats d'une Phase 1 multicentrique, de pharmacocinétique et pharmacodynamie avec escalade de dose chez les des patients âgés de 12 à 65 ans avec PTT héréditaire (activité ADAMTS13 < 6%).

Au total, 15 patients ont reçu un traitement par rADAMTS13, dont 3 à 5 UI/kg, 3 à 20 UI/kg et 9 à 40 UI/kg. L'injection de rADAMTS13 était bien tolérée sans effets secondaires sévères associés. Aucun développement d'anticorps anti-rADAMTS13 n'a été détecté après injection. Les données pharmacodynamiques présentées concernaient 7 patients ayant reçu la dose maximale de 40 UI/Kg. La protéine recombinante a une demi-vie de 60,5 heures. Après injection, la Cmax évaluée par le dosage de l'activité ADAMTS13 était de 0,008, 0,42 et 0,96 U/mL après injection de 5, 20 et 40 UI/kg respectivement. En parallèle, les fragments de taille intermédiaire de facteur Willebrand (vWF) ont augmenté pendant 3, 24 et 48 heures chez les patients ayant reçu une injection de rADAMTS13 de 5, 20 e 40 UI/kg respectivement, suggérant bien un clivage des multimères de vWF les plus larges par la protéine recombinante, et donc une activité fonctionnelle de cette protéine. Chez tous les patients, une augmentation de la numération plaquettaire ainsi qu'une diminution des LDH a été observée dans les 96 heures après injection de rADAMTS13.

Ces résultats très prometteurs suggèrent fortement que le traitement par rADAMTS13 devrait, sans aucun doute, révolutionner la prise en charge des patients atteints de PTT congénital (et probablement acquis) dans les années à venir.

ERREURS DIAGNOSTIQUES DE PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPÉNIQUE : QUELLES EN SONT LES CAUSES ET LES CONSÉQUENCES ?

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Misdiagnosed As Autoimmune Cytopenia: Causes of Diagnostic Errors and Consequence on Outcome. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Centre.

Abstract 3730

Maximilien Grall, Ygal Benhamou, Elie Azoulay, Eric Mariotte, Lionel Galicier, Steven Grange, Virginie Barbay, Dominique Bordessoule, Agnes Veyradier and Paul Coppo.

Le PTT est une pathologie grave nécessitant un diagnostic rapide et une prise en charge adaptée en urgence. Le diagnostic de PTT acquis est confirmé par une activité ADAMTS13 < 10%. Dans ce travail, les auteurs du CNR-MAT ont cherché à identifier quelles pouvaient être les erreurs possibles au diagnostic de PTT entraînant un délai de prise en charge avec des conséquences potentiellement graves.

À partir de 423 cas de PTT répertoriés entre 2000 et 2014, *Grall et al* ont identifié 84 patients (20%) qui avaient initialement eu une erreur diagnostique. Les erreurs diagnostiques de PTT étaient dans 51% des cas un syndrome d'Evans, 37% des cas une thrombopénie immune, dans 3% des cas une hémopathie, une toxicité médicamenteuse et plus rarement un HELLP syndrome, une thrombopénie induite à l'héparine ou syndrome catastrophique des antiphospholipides. Il en ressortait donc que chez 88% de ces 84 patients un diagnostic erroné de cytopénie auto-immune avait été porté. Point important, plus de 50% de ces patients avait des manifestations cérébrales qui n'ont pourtant pas orienté vers le bon diagnostic immédiatement. Le délai médian au diagnostic était plus long dans le groupe avec erreur diagnostique de 5 jours (2 -8) contre 1 jour (0-3) dans le groupe correctement diagnostiqué.

Après analyse multivariée, certaines caractéristiques des patients étaient associées à une erreur diagnostique initiale : un test direct à l'antiglobuline positif, un taux faible ou indétectable de schizocytes, le sexe féminin et un taux d'hémoglobine plus élevée. De manière inattendue, 10% des patients avec un diagnostic erroné de cytopénie auto-immune avaient un TDA positif et/ou des schizocytes faibles ou absents. Par ailleurs, le délai de normalisation du taux de plaquettes était plus long dans le groupe avec une erreur diagnostique initiale comparé au groupe ayant eu un diagnostic initial correct de PTT. ($p=0,041$). De façon rassurante, la mortalité et le taux de rechutes étaient identiques entre le groupe ayant eu un diagnostic initial correct de PTT et celui ayant eu une erreur de diagnostic initial. On ne peut cependant pas exclure que des patients soient décédés avant que le diagnostic ait été redressé.

Le PTT étant fréquemment mal diagnostiqué, les auteurs concluent qu'un taux de schizocytes faibles ou indétectable ainsi qu'un test direct à l'antiglobuline positif ne doivent pas éliminer le diagnostic de PTT, surtout en cas de défaillance d'organe associée.

STRESS POST-TRAUMATIQUE ET DÉPRESSION CHEZ LES PATIENTS SURVIVANT D'UN PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPÉNIQUE.

Post-Traumatic Stress Disorder and Depression in Survivors of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.

Abstract 1364

Shruti Chaturvedi, Olalekan Oluwole, Sydney Kodatsky, Spero Cataland and Keith R. McCrae.

Dans ce travail, *Chaturvedi et al* ont cherché à évaluer la prévalence du stress post-traumatique et de la dépression chez les patients ayant survécu à un PTT à l'aide d'une étude online comportant 2 questionnaires validés : un pour le syndrome de stress post traumatique (PCL-5) et un (BDI-II).

Au total, 236 patients ont répondu à l'étude et à l'un des 2 questionnaires : PCL-5 (n=231) et BDI-II (209). 206 patients (87,3%) étaient des femmes avec un âge médian de 44 ans. Un diagnostic antérieur de dépression, d'anxiété ou de syndrome de stress post-traumatique était présent chez 97 (41,1%), 81 (34,3%) et 37 (15,7%) patients respectivement. Après réponse aux questionnaires, un syndrome dépressif était retrouvé chez 169 (80,8%) patients et un syndrome de stress post-traumatique chez 75 (32,4%) patients ayant survécu à un PTT. Après analyse multivariée, il apparaît différents facteurs de risque indépendants de dépression, comme un antécédent de dépression (OR=3,65 ; IC95% : 1,26-10,57; p=0.017) ou la perte d'un emploi pour des raisons attribuables au PTT (OR=5,86 ; IC95% : 1,26-27,09; p=0.024). Un syndrome de stress post-traumatique était associé à un âge plus jeune (p=0.017), ou la perte d'un emploi pour des raisons attribuables au PTT (OR=5,86 ; IC95% : 1,26-27,09 ; p=0.024). Un syndrome de stress post-traumatique était associé à un âge plus jeune (p=0.017), à un antécédent d'anxiété [OR=3,57 ; IC95% : 1,76-7,25 ; p<0.001], ou la perte d'un emploi pour des raisons attribuables au PTT [OR=6,42 ; IC95% : 2,75-415,00 ; p<0.001].

Ainsi, il apparaît que le PTT est une pathologie pouvant être aussi responsable de séquelles psychologiques graves au décours de l'épisode aigu.

MUTATION DE TCIRG1 RESPONSABLE DE NEUTROPÉNIE CHRONIQUE.

TCIRG1 Mutations As a Cause for Chronic Neutropenia.

Abstract 2511

Vahagn Makaryan, Breanna Fletcher, Merideth L. Kelley, Audrey Anna Bolyard, Daniel C. Link, Eric J. Duncavage, David Augustus Qualls and David C. Dale.

Les neutropénies congénitales sont définies par un compte de polynucléaire neutrophile (PNN) < 0,5 G/L et des infections bactériennes récidivantes dès l'enfance. En Amérique du Nord 60% des cas de neutropénies congénitales sont dues à des mutations du gène ELANE.

Récemment ces auteurs ont mis en évidence des mutations hétérozygotes de TCIRG1 associées à des neutropénies congénitales ainsi qu'une association entre le compte de PNN et des variations du gène TCIRG1. TCIRG1 code pour pompe H⁺/ATPase vacuolaire retrouvé au niveau des vacuoles phagocytaires des PNN. Dans ce poster, *Makaryan et al* ont cherché à évaluer la fréquence et les possibles cas asymptomatique de mutations de TCIRG1. Dans cet objectif et à l'aide du registre international des neutropénies congénitales (SCNIR), *Makaryan et al* ont réalisé du séquençage d'exomes à partir de familles ayant des neutropénies congénitales d'étiologie inconnue ayant un mode de transmission autosomique dominant. Ces résultats étaient confirmés par un séquençage type Sanger.

Les auteurs, ont alors pu identifier 2 familles. La 1ère avec une substitution P161L (c.482C>T) détectée chez 3 membres de la famille. Ce variant est très rare dans la population mais présente une MAF (mino allele frequency) relativement faible de 0,08. Il concerne un résidu de proline hautement conservé et son GERP (genomic evolutionary rate profiling) est très élevé à 3,46. A noter que d'autres membres de cette famille présentaient une neutropénie sévère. La seconde famille avec une substitution I721N (c.2162T>A) détectée chez 3 membres de la famille. Ce variant aussi est très rare dans la population mais présente une MAF relativement faible de 0,07. Il concerne un résidu d'isoleucine relativement conservé avec un GERP à 2,73. Dans cette famille aussi, d'autres membres de la famille présentaient une neutropénie sévère.

Il apparait alors que les mutations de TCIRG1 peuvent liées à des cas de neutropénie congénitale mais dont la physiopathologie est peu claire ainsi que la pénétrance. En effet, tous les membres de la famille n'ont pas le même phénotype de sévérité et certains membres sont atteints sans présenter de variant de TCIRG1. Il semble nécessaire de rechercher ce gène parmi le panel de gènes pouvant être impliqués dans les neutropénies congénitales mais aussi d'étudier plus précisément l'implication TCIRG1 dans les neutropénies.

CARACTÉRISATION DES SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES ASSOCIÉS À UNE PROLIFÉRATION DE LYMPHOCYTES T DE TYPE LGL.

Characterization of Myelodysplastic Syndromes (MDS) with T-Cell Large Granular Lymphocyte Proliferations (LGL).

Abstract 113

Christa Roe, Najla Alali, Eric Padron, Pearlie K Burnette, Kendra L. Sweet, David Sallman, Lubomir Sokol, Jeffrey E. Lancet, Alan F. List and Rami S Komrokji.

Il est rapporté l'observation de proliférations de lymphocytes T de type LGL (large granular lymphocyte) associées à un syndrome myélodysplasique (SMD). Ces proliférations de LGL pourraient provenir d'une réaction auto-immune contre un antigène présenté par des cellules médullaires saines ou SMD. Lors de cette présentation orale, les auteurs ont présenté l'incidence de clones LGL chez des patients atteints de SMD, leurs caractéristiques clinico-pathologiques ainsi que le pronostic de cette association. Il s'agit d'une étude rétrospective concernant les patients SMD au sein du Moffitt Cancer Center. Les patients étaient prélevés lors de leur première visite et la population LGL était recherchée par immunophénotypage lymphocytaire avec un panel standard de cytométrie en flux sur un prélèvement sanguin. La clonalité LGL était ensuite confirmée par étude du réarrangement du TCR.

Parmi les 675 patients inclus, 206 (31%) présentaient une population LGL clonale dont le taux moyen était de 0,335 G/L, donc dans les limites des normes usuelles. Cette prolifération clonale était davantage retrouvée chez les patients âgés de plus de 60 ans ($p=0.009$). Il n'était pas retrouvé de différence concernant le sexe, l'ethnie, la NFS, le nombre de blastes circulants et ni la classification OMS du SMD ainsi qu'entre les scores pronostiques IPSS et R-IPSS entre la population avec et sans clone LGL associé. Avec un suivi médian était de 40 mois, la survie globale était de 65 mois pour les patients SMD sans clone LGL contre 46 mois pour ceux avec un clone LGL ($p=0.024$). Cette différence de survie globale est retrouvée pour les patients présentant une myélodysplasie de faible risque (IPSS faible et intermédiaire 1), 68 mois contre 97 mois pour les patients avec et sans clone LGL respectivement ($p=0.005$). Cette différence n'est plus retrouvée pour les patients présentant un risque fort (score IPSS intermédiaire 2 et élevé). Après analyse multivariée, il apparaît que la présence d'un clone LGL est un facteur indépendant de mauvais pronostic de survie globale et quel que soit le taux de LGL. Par ailleurs, l'absence de clone LGL était associée à une meilleure réponse au lénalidomide mais cet effet n'était pas observé sur la réponse à l'azacitidine ou aux immunosuppresseurs. A partir des données de 151 patients pour lesquels les mutations somatiques étaient disponibles, il n'a pas été montré de différence de distribution de ces mutations, exceptés pour les mutations d'IDH-2 qui sont plus fréquemment retrouvées chez les patients SMD avec un clone LGL ($p=0.02$) et pour celles de DNMT3A et TP53 qui sont significativement moins fréquentes dans cette population.

Les résultats de ce travail sont très intéressants car ils montrent qu'une population LGL est présente chez 30% des patients présentant une myélodysplasie. Cette prolifération est associée à un âge plus avancé et à un moins bon pronostic pour les patients présentant une myélodysplasie de risque faible. Des études observationnelles multicentriques

sur de plus grands effectifs paraissent nécessaires. Il faudrait également compléter l'analyse par l'étude de la mutation de Stat3 chez ces patients.

IDENTIFICATION DE MÉCANISMES RESPONSABLES DE L'ACTIVATION CONSTITUTIVE DE NF- κ B DANS LES LEUCÉMIES À LGL.

Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL) Mediates and Sustains NF- κ B Constitutive Activation in LGL Leukemia Cells.

Abstract 2762

Jun Yang, Francis R Leblanc, Shubha Dighe, Susan B. Nyland, David J. Feith and Thomas P. Loughran Jr.

Les leucémies LGL résultent de l'expansion clonale de lymphocytes T cytotoxiques CD3⁺ ou de cellules Natural Killers (NK) CD3⁺. Cette expansion clonale résulte d'une activation de nombreuses voies de survie conduisant à une dérégulation des mécanismes apoptotiques. L'une des hypothèses avancées serait que l'activation constitutive de la voie NF- κ B joue un rôle central dans la survie des clones LGL. *TRAIL* (tumor-necrosis-factor related apoptosis inducing ligand) est un inducteur potentiel de l'apoptose et de la voie NF- κ B par sa liaison au *TRAIL* récepteur (TR) 1, 2. En revanche sa liaison avec DcR2 (decoy receptor 2 ou récepteur leurre 2) induit uniquement l'activation de la voie NF- κ B et ne transduit pas de signal de mort à la cellule. L'expression et la régulation de *TRAIL* au cours de la leucémie LGL ne sont pas connues. *Yang J et al* se sont intéressés à l'expression de *TRAIL* au cours de la leucémie LGL et de sa potentielle cible thérapeutique par l'utilisation d'inhibiteur de NF- κ B comme le bortézomib et l'ixazomib.

Pour ce faire, ils ont utilisé des lignées cellulaires de leucémies LGL-T et -NK ainsi que des cellules mononuclées (PBMC) de patients atteints de leucémie LGL et celles de donneurs sains. Ils observent que les taux sériques moyens de *TRAIL* ainsi que l'expression de DcR2 chez les patients atteints de leucémies LGL sont supérieurs de 4 fois à ceux retrouvés chez les donneurs sains ($p \leq 0,0001$). L'expression de DcR2 est corrélée à la quantité de cellules pathologiques circulantes. Les auteurs montrent que les cellules leucémiques constituent la principale source de *TRAIL*. Dans ces cellules tumorales, *TRAIL* active la voie NF- κ B via DcR2 et induit la transcription de ces gènes cibles : NF κ B lui-même et Mcl1. L'inhibition de la transcription de cette protéine par siRNA induit une apoptose des cellules leucémiques au sein des lignées cellulaires.

Par ailleurs, les auteurs ont montré que le bortézomib et l'ixazomib augmentaient l'apoptose des cellules leucémiques de lignées mais aussi celles des patients par inhibition de l'activité NF- κ B (ixazomib, $p \leq 0,0001$ et bortezomib, $p \leq 0,03$). De plus, les taux sériques de *TRAIL* étaient significativement plus bas chez les patients répondeurs au méthotrexate. Ces taux sériques bas étaient associés à une diminution de l'activité NF- κ B et à une augmentation du taux de neutrophiles, témoin de la réponse clinique.

Cette étude confirme le rôle pivot de NF- κ B dans les leucémies LGL. Son activation constitutive passe par la liaison à DcR2 permettant l'échapper à l'apoptose médiée par *TRAIL*. Cette activation de la voie NF- κ B permet secondairement d'activer la synthèse protéique de *TRAIL* et promouvoir une boucle de régulation autocrine.

L'inhibition de NF- κ B via ixazomib ou le bortezomib permet d'interrompre cette boucle de régulation et d'orienter la cellule vers l'apoptose (figure 8). Ces résultats précliniques encouragent le développement d'essais cliniques testant l'utilisation du bortézomib et de l'ixazomib dans le traitement des leucémies LGL.

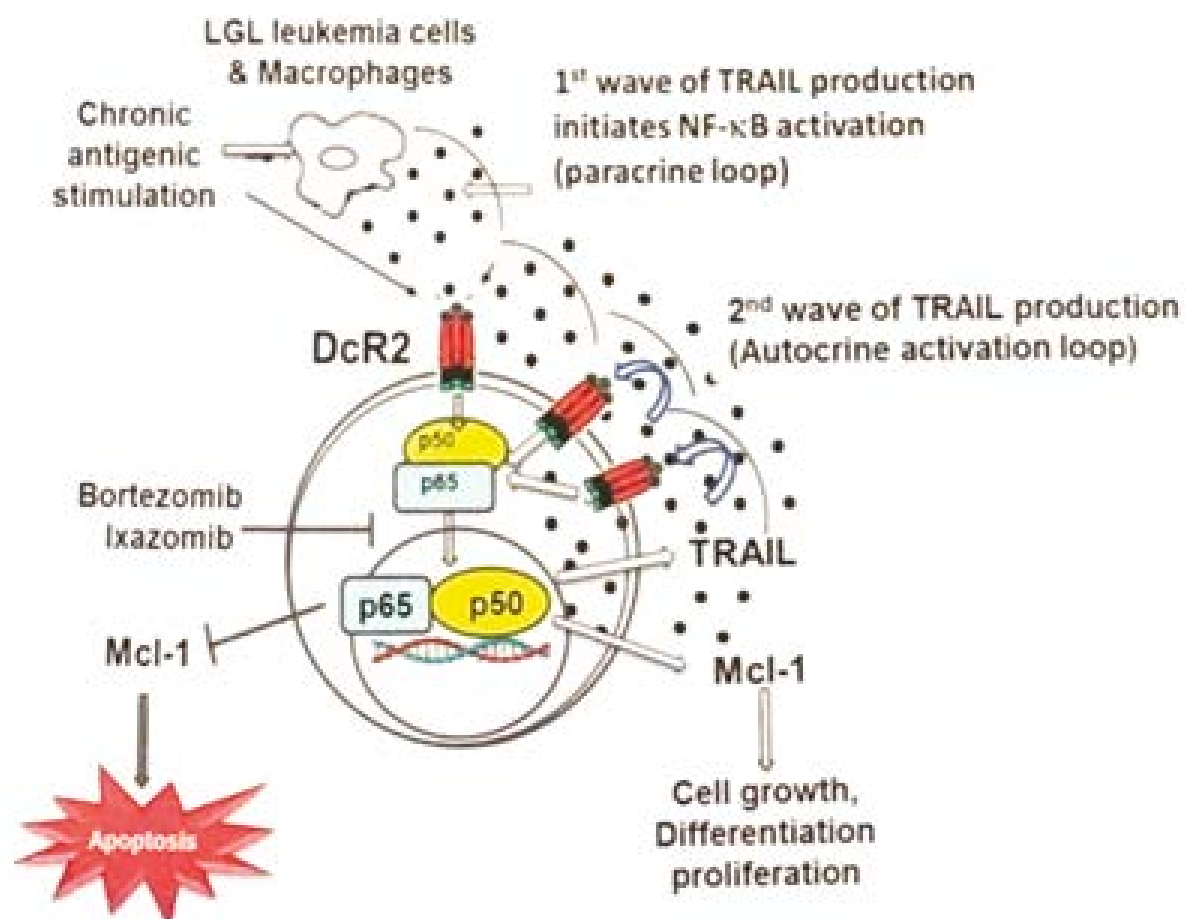


Figure 8. Interaction TRAIL/DcR2 est responsable de l'activation de NF- κ B et permet une boucle autocrine d'activation.

LA DÉCITABINE : UN TRAITEMENT DE RECOURS DANS LE PTI MULTI-RÉFRACTAIRE DE L'ADULTE ?

A Prospective Multicenter Single-Arm Study of Low-Dose Decitabline in Adults Patients with Immune Thrombocytopenia.

Poster 3744

Hai Zhou, Ping Qin, Chenglu, Yuan Haiyan Zhang, hencheng Wang, Xuehong Ran, Xiaoxia Chu, Yunliang Hao, Wenzheng Yu, Xin Wang, Jun Peng and Ming Hou.

La décitabine, agent déméthylant utilisé dans le traitement des syndromes myélo-dysplasique, a montré un rôle dans la maturation mégacaryocytaire et la production de plaquettes lorsqu'il est donné à faible dose. Dans cette étude, les auteurs ont évalué dans une étude prospective ouverte, l'efficacité et la tolérance de la décitabine chez 20 patients (12 hommes et 8 femmes, âge médian 38 ans), atteints d'un PTI réfractaire à plusieurs lignes de traitement (corticoïdes, immunoglobulines intra-veineuses, rituximab, agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine). Le schéma d'administration était le suivant : une dose de 3,5 mg/m² pendant 3 jours à chaque cycle avec un total de 3 cycles. Après la 12^{ème} semaine de traitement, une réponse complète a été observée chez 1 patient (5%), une réponse a été atteinte pour 9 des patients (45%), la réponse globale était de 50%. Le suivi médian des patients était de 24 semaines.

L'utilisation de la décitabine était particulièrement bien tolérée, avec des effets secondaires de grade 1 observés chez seulement deux patients.

Bien qu'il y ait des limites en terme de nombre de patients et de durée de suivi évidentes ; cette étude préliminaire suggère que la décitabine à faible dose pourrait être une voie thérapeutique intéressante pour la prise en charge du PTI de l'adulte multi-réfractaire. Ces résultats devront être confirmés par une étude à plus large échelle.

LE ROMIPLOSTIM SOUS-CUTANÉ EST EFFICACE ET SÛR DANS LE TRAITEMENT DU PTI DE L'ENFANT.

Safety and Efficacy of Long-Term Open-Label Dosing of Subcutaneous (SC) Romiplostim in Children with Immune Thrombocytopenia (ITP).

Poster 3738

James B. Bussel, Michael D. Tarantino, Victor S. Blanchette, Ashok Raj, Jenny Despotovic, Donald Beam, John Roy, Xuena Wang, Bhakti Mehta and Melissa Eisen.

Étude ouverte multicentrique d'extension réalisée chez des enfants ayant participé préalablement à une étude de phase I/II ou III concernant l'utilisation du romiplostim en sous cutanée dans le traitement du purpura thrombopénique immunologique de l'enfant. 66 patients ont été inclus au total dans cette étude d'extension ouverte, parmi lesquels, 65

ont reçu le romiplostim pendant une durée variable (médiane de 100 semaines) avec un suivi maximum à ce jour de 321 semaines (6,2 années). Les résultats montrent une efficacité du traitement avec plus de 90% des enfants ayant atteint au moins une fois une réponse (plaquettes > 30G/L avec au moins doublement du taux initial avant traitement). Cette réponse a été obtenue sur plus de 75% de la période d'observation pour 72% d'entre eux et sur plus de 90% du temps pour 58% d'entre eux. Neuf enfants (14%) ont obtenu une rémission complète (plaquettes > 100G/L). Cependant, 35% des patients ont dû avoir recours ponctuellement à des traitements de « sauvetage » pour des exacerbations transitoires de la thrombopénie. Le profil de tolérance est globalement bon, comparable aux études précédentes. Enfin, 89% des patients étaient autonomes pour l'injection du traitement.

Au total, comme chez l'adulte, ces données sont globalement rassurantes au vu du bon rapport efficacité/tolérance sur le moyen-long terme.

PLACE DU DEXPRAMIPEXOLE DANS LE TRAITEMENT DES SYNDROMES HYPERÉOSINOPHILIQUES.

Dexpramipexole As a Steroid-Sparing Agent in Hypereosinophilic Syndromes (HES):
An Open-Label Proof-of-Concept Study.

Abstract 1327

Sandhya R. Panch, Michael Bozik, Thomas Brown, Ulrike Demarco, Jamie Hahn, Alexander Komarov, Tamika Magee, Michelle Makiya, Calman Prussin, Armando Signore, Mary Sullivan, Lauren Wetzler, Cynthia E. Dunbar, Steven Dworetzky, Irina Maric and Amy D Klion.

Les syndromes hyperéosinophiliques (SHE) regroupent des situations hématologiques variées caractérisées par une éosinophilie périphérique associées à une atteinte d'organe liée à l'infiltration tissulaire par les polynucléaires éosinophiles (PNéo). Les patients atteints de SHE répondent le plus souvent à la corticothérapie avec parfois utilisation de fortes doses pouvant être responsable de toxicité. Le dexpramipexole utilisé (sans succès) per os dans le traitement sclérose latérale amyotrophique a montré une bonne tolérance ainsi qu'une capacité à réduire la numération des PNéo > 70% chez les patients.

Les résultats présentés ce jour correspondent à une étude preuve de concept concernant l'utilisation du dexpramipexole dans les SHE. Les patients atteints de SHE et recevant des corticoïdes avec une dose > à 10mg/j de prednisone étaient inclus. Les patients avec un taux de PNéo < 1G/L et sans symptômes permettaient de définir la « dose effective minimale de corticoïdes » (DEMC). Les patients avec un taux de PNéo ≥ 1 G/L recevaient le traitement par dexpramipexole (150mgx2/jours). A l'inclusion puis 12 semaines après, l'évaluation clinique et la biopsie médullaire (BOM) chez ces patients permettaient de définir la DEMC sous dexpramipexole. Ainsi, le critère d'efficacité principal était une diminution de dose de prednisone $\geq 50\%$ maintenant ou diminuant le taux de PNéo et contrôlant la symptomatologie (DEMC sous dexpramipexole < 50% de la DEMC).

Au total 14 patients ont été enrôlés dont 40% de femmes avec un âge médian de 51 ans. Ces patients présentaient une atteinte gastro-intestinal (60%), pulmonaire (50%), cutanée, musculaire, sinusale et cardiaque. Seulement 2 patients ont obtenu une bonne réponse, c'est-à-dire une DEMC sous dexpramipexole < 50% correspondant à l'arrêt de la prednisone chez ces 2 patients avec une rémission clinique et une normalisation des PNéo pendant 7 et 12 mois sous monothérapie. Un autre patient a obtenu une bonne réponse mais à 6 mois après avec une DEMC sous dexpramipexole de 8,75mg de prednisone. Les BOM à 12 semaines des sujets répondeur montraient une importante diminution des PNéo et des polynucléaires basophiles comparée aux BOM initiales. Chez un sujet répondeur, les biopsies gastro-intestinales ont montré une complète résolution après traitement.

Le dexpramipexole semble bien toléré et efficace chez certains patients permettant alors une diminution voire l'arrêt de l'utilisation de corticoïdes limitant ainsi leur toxicité. Le caractère ouvert de cette étude sur un petit nombre de cas et la possibilité de rémissions spontanées au cours des SHE justifieront d'autres études cliniques pour mieux confirmer ces résultats et définir les patients pouvant répondre au dexpramipexole.

ÉTUDE DE L'EXOME DANS LES SYNDROMES HYPERÉOSINOPHILIQUES IDIOPATHIQUES.

Staring inside of Idiopathic Hypereosinophilia: Identification of Clonality Using Targeted Exome Sequencing.

Abstract 3119

Jee-Soo Lee, Heewon Seo, Kyongok Im, Si Nae Park, Jung-Ah Kim, Seon Young Kim, Joon-hee Lee, Sunghoon Kwon, Insong Koh, Seungwoo Hwang, Heung-Woo Park, Hye-Ryun Kang, Ju Han Kim, Miyoung Kim and Dong Soon Lee.

L'expansion de la lignée éosinophile au cours des SHE est liée soit à un mécanisme réactionnel (dépendant des cytokines), soit clonale liée à une expansion autonome des PNéo. Par ailleurs, on retrouve fréquemment une prolifération T clonale pouvant être associée au SHE. Les auteurs ont donc voulu étudier la fréquence des mutations somatiques et des clones T associées dans les SHE.

Dans cet objectif, 30 patients atteints de SHE avec un caryotype normal ont été inclus et les cellules médullaires analysées rétrospectivement par séquençage d'exome pour 88 gènes liés à des pathologies hématologiques ainsi que par analyse du TCR des lymphocytes T.

Le séquençage d'exome a permis d'identifier 59 mutations chez 16 patients (53,3%). Les gènes les plus fréquemment mutés étaient *NOTCH* (n=8), *SCRIB* (n=5), *STAG2* (n=5) et *SH2B3* (n=4). Ces gènes peuvent affecter l'hématopoïèse et être responsable de la population clonale de PNéo. Par ailleurs, l'étude du TCR a mis en évidence chez 4 patients (13,3%) un réarrangement clonal. A noter que 3 de ces patients présentaient une atteinte cutanée. Ces résultats sont très intéressants mais doivent être confirmés sur une plus grande population et si possible de façon prospective afin d'identifier et de classer les profils clinico-biologique d'évolution de ses patients. Ce travail préliminaire souligne l'intérêt probable des séquençages haut débit dans les SHE afin d'identifier des mutations potentiellement responsables de proliférations clonales d'éosinophiles justifiant une prise en charge plus agressive.

LES PROCHAINS RENDEZ-VOUS DE LA FILIÈRE

- **13 AVRIL** : Journée interactive régionale e-MaRIH sur les maladies rares immuno-hématologiques au CHU de Dijon pour les jeunes médecins et internes.
- **11 MAI** : Webcast médical en direct sur internet sur les agonistes et les maladies rares immuno-hématologiques, regard croisé entre pédiatre et médecin adulte (aplasie médullaire et purpura thrombopénique immunologique).
- **1^{ER} JUIN** : 3ème journée annuelle MaRIH « Du diagnostic aux actualités 2017 » à la Maison de l'Amérique Latine, Paris.
- **9 JUIN** : 5ème Journée Francophone Multidisciplinaire de l'Amylose à l'institut Pasteur, Paris.
- **9 JUIN** : Journée annuelle du centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte.
- **DU 14 AU 16 JUIN** : 75ème Congrès de la Société Nationale Française de Médecine Interne.
- **DU 22 AU 25 JUIN** : 22nd « European Hematology Association » Congress, Madrid.
- **30 JUIN** : Journée annuelle du centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant « CEREVANCE » à Trousseau.
- **20 SEPTEMBRE** : Journée annuelle du centre de référence des aplasies médullaires à Saint-Louis, Paris.
- **22 SEPTEMBRE** : Journée interactive régionale e-MaRIH sur les maladies rares immuno-hématologiques à Nantes pour les jeunes médecins et internes.
- **6 OCTOBRE** : Journée annuelle du syndrome hyperéosinophilique.
- **DU 12 AU 14 OCTOBRE** : Annual Meeting of the European Competence Network on Mastocytosis, Paris.
- **DU 12 AU 13 OCTOBRE** : Congrès de la Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique.
- **VENDREDI 13 OCTOBRE** : Journée annuelle du centre de référence des microangiopathies thrombotiques, Paris.
- **DU 15 AU 17 NOVEMBRE** : Congrès de la Société Francophone de Greffe de Moelle – Thérapie Cellulaire.
- **DU 15 AU 17 NOVEMBRE** : 59th "American Society of Hematology" Annual meeting and Exposition, Atlanta.

