



# REVUE POST-ASH

---

LE REGARD DES JEUNES HÉMATOLOGUES  
ET INTERNISTES SUR LES MALADIES RARES  
IMMUNO-HÉMATOLOGIQUES À L'ASH 2019

---

Aplasie médullaire et HPN - Cytopénies auto-immunes - Déficits immunitaires  
Histiocytoses - Maladie de Castleman - Mastocytoses - Microangiopathies  
thrombotiques - Syndromes hyperéosinophiliques



# EDITO

---

**PR. RÉGIS PEFFAULT  
DE LATOUR**  
**COORDINATEUR DE LA  
FILIÈRE MARIH**

Maladies Rares Immuno-  
Hématologiques

---

Depuis 2015, la filière MaRIH publie chaque année une revue reprenant les communications orales et écrites phares des maladies rares immuno- hématologiques présentées au congrès international d'hématologie de l'American Society of Hematology (ASH).

Cette action a deux objectifs :

- former les jeunes médecins reporters en charge de la rédaction de cette revue et qui participent pour la plupart, la première fois, à un congrès d'envergure internationale ;
- informer les professionnels de la santé sur les avancées présentées, notamment pour les médecins n'ayant pas pu se déplacer aux États-Unis pour ce congrès.

Les trois internes reporter ont été sélectionnés par le comité scientifique de la filière suite à un appel à candidature, avec le soutien des associations d'internes en hématologie (AIH) et en médecine interne (Amicale des Jeunes Internistes, AJI). Les articles ont ensuite été rédigés sous la tutelle des médecins experts des centres de référence maladies rares, qui les ont complétés du mot de l'expert.

Bonne lecture !



RETROUVEZ L'ENSEMBLE DES  
INTERVIEWS DES EXPERTS  
PRÉSENTS AU CONGRÈS  
DE L'ASH 2019 SUR NOTRE  
CHAÎNE YOUTUBE MARIH



Revue rédigée par les internes sélectionnés par le comité scientifique de la filière MaRIH :

- Anais Roeser
- Julien Maquet
- Julien Rohmer

ARTICLES RELUS ET VALIDÉS PAR LES EXPERTS NATIONAUX  
DES CENTRES DE RÉFÉRENCE MALADIES RARES :

**APLASIES MÉDULLAIRES ET HPN :**

Pr Régis Peffault de Latour, centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles

**CYTOPÉNIES AUTO-IMMUNES :**

Pr Marc Michel, centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte

**DÉFICITS IMMUNITAIRES :**

Dr Nizar Mahlaoui & Dr Guillaume Moulis, centre de référence des déficits immunitaires héréditaires

**HISTIOCYTOSES :**

Pr Abdellatif Tazi & Dr Jean Donadieu, centre de référence des histiocytoses

**MALADIE DE CASTLEMAN :**

Pr Eric Oksenhendler, centre de référence de la maladie de Castleman

**MASTOCYTOSES :**

Dr Julien Rossignol, centre de référence des mastocytoses

**MICROANGIOPATHIES THROMBOTIQUES :**

Pr Paul Coppo, centre de référence des microangiopathies thrombotiques

**SYNDROMES HYPERÉOSINOPHILIQUES :**

Pr Jean-Emmanuel Kahn, centre de référence des syndromes hyperéosinophiliques



## **APLASIES MÉDULLAIRES ET HPN ..... P.7**

Absence d'intérêt de l'Eltrombopag en première ligne en plus du traitement immunosuppresseur par sérum anti-lymphocytaire et ciclosporine chez les enfants atteints d'aplasie médullaire idiopathique ..... P.8

Mécanismes d'action de l'Eltrombopag ..... P.8

Vers une utilisation de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques haplo-identique dans l'aplasie médullaire idiopathique sévère réfractaire, mais pas en première intention ..... P.9

.....  
Preuve de concept pour le danicopan dans l'hémoglobinurie paroxys-tique nocturne ..... P.10

## **CYTOPÉNIES AUTO-IMMUNES ..... P.11**

Fostamatinib et anémie hémolytique auto-immune : résultats de l'étude de phase II ..... P.12

Essai ouvert non contrôlé évaluant le sutimlimab dans la ma-ladie des agglutinines froides dépendante des transfusions -(Late-breaking abstract) ..... P.12

Preuve de concept d'un inhibiteur de la Bruton tyrosine kinase dans le purpura thrombopénique immunologique ..... P.13

Efficacité et facteurs prédictifs de réponse à l'érythropoïétine dans l'anémie hémolytique auto-immune : étude rétrospective ..... P.14

## **DÉFICITS IMMUNITAIRES ..... P.15**

Identification d'un déficit immunitaire primitif chez des patients avec une cytopénie auto-immune ..... P.16

Thérapie génique basée sur l'utilisation d'un lentivirus chez des pa-tients atteints d'un syndrome de Wiskott Aldrich : suivi à 8 ans à pro-pos de 17 patients ..... P.16

Evaluation d'un anticorps anti CD117 dans le conditionnement de greffe de patients avec un déficit immunitaire combiné sévère (SCID) ..... P.17

## **HISTIOCYTOSES ..... P.19**

Caractérisation de l'infiltrat lymphocytaire T au cours des HL..... P.20

Efficacité d'un inhibiteur d'immune checkpoint dans un modèle murin d'HL ..... P.20

Description des atteintes neurologiques centrales de la Maladie d'Erdheim Chester .....	P.21
<b>MALADIE DE CASTLEMAN .....</b>	<b>P.23</b>
L'étude de l'histoire naturelle de la maladie de Castleman multicentrique idiopathique permet d'identifier des traitements efficaces avec néanmoins la persistance de formes réfractaires .....	P.24
Identification d'une signature interféron de type 1 à travers l'étude phénotypique et transcriptionnelle des cellules de l'immunité circulantes au cours des poussées de Maladie de Castleman multicentrique idiopathique (MCDi) .....	P.24
<b>MASTOCYTOSES .....</b>	<b>P.27</b>
Expression de BCL2 dans les mastocytoses agressives et sensibilisation des cellules mastocytaires au venetoclax par la Midostaurine .....	P.28
L'association d'un contingent de mastocytose systémique est de pronostic défavorable au cours de la LMMC .....	P.28
L' Avapritinib, un nouvel inhibiteur de KIT, bientôt testé au cours des mastocytoses non agressives .....	P.29
<b>MICROANGIOPATHIES THROMBOTIQUES .....</b>	<b>P.31</b>
Prévention des rechutes de purpura thrombotique thrombopénique acquis par le rituximab à un an et trois ans dans les populations caucasiennes et afro-américaines : étude rétrospective .....	P.32
Prévention des rechutes de purpura thrombotique thrombopénique acquis par le rituximab à un an et trois ans dans les populations caucasiennes et afro-américaines : étude rétrospective .....	P.32
<b>SYNDROMES HYPERÉOSINOPHILIQUES .....</b>	<b>P.35</b>
Efficacité et tolérance de l'interféron alpha dans les syndromes hyperéosinophiliques .....	P.36
Caractéristiques cliniques, évolution à long terme et facteurs prédictifs de rechute après arrêt de l'Imatinib au cours de la leucémie chronique à éosinophiles associée au réarrangement FIP1L1-PDGFR4 : étude rétrospective à propos de 151 patients .....	P.36



## ABSTRACTS :

- **Communication 454** : Absence d'intérêt de l'Eltrombopag en première ligne en plus du traitement immunosuppresseur par Sérum anti-lymphocytaire et ciclosporine chez les enfants atteints d'aplasie médullaire idiopathique  
*Emma M. Groarke, National Institutes of Health*
- **Communication 453** : Mécanismes d'action de l'Eltrombopag  
*Yihong Guan, Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic*
- **Communication 147** : Vers une utilisation de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétique haplo-identique dans l'aplasie médullaire idiopathique sévère réfractaire, mais pas en première intention.  
*Amy E. DeZern, Johns Hopkins University*
- **Communication 3514** : Preuve de concept pour le danicopan dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne  
*Austin Kulasekararai, King's College Hospital*



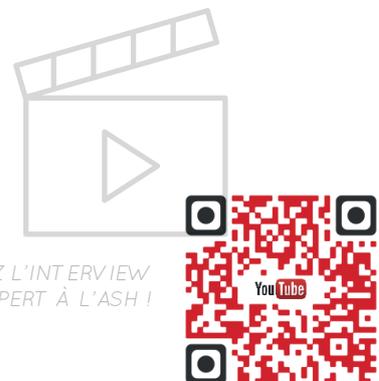
### LE MOT DE L'EXPERT

Pr. Régis Peffault de Latour

*Centre de référence des aplasies médullaires*

Cette année a été marquée par de nouvelles communications sur l'eltrombopag que ce soit sur son mode de fonctionnement ou dans des populations particulières (patients réfractaires et population pédiatrique). La greffe aussi était à l'honneur dans le domaine des aplasies médullaires idiopathiques (greffe haplo-identiques) mais aussi des pathologies constitutionnelles (Blackfan-Diamond et Fanconi).

Enfin, les nouveaux inhibiteurs du complément ont aussi fait couler beaucoup d'encre. Il faut bien faire un choix; vous trouverez ci-joint les communications les plus marquantes dans le domaine !



VISIONNEZ L'INTERVIEW  
DE NOTRE EXPERT À L'ASH !

---

**ABSENCE D'INTÉRÊT DE L'ELTROMBOPAG EN PREMIÈRE LIGNE EN PLUS DU TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR PAR SÉRUM ANTI-LYMPHOCYTAIRE ET CICLOSPORINE CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS D'APLASIE MÉDULLAIRE IDIOPATHIQUE**  
COMMUNICATION 454

Il existe actuellement un enthousiasme important à l'utilisation de l'eltrombopag en première ligne chez les patients atteints d'aplasie médullaire idiopathique suite aux travaux du NIH publiés il y a 2 ans dans le NEJM (Townsend D, NEJM, PMID 28423296). Il avait été montré dans une population adulte et pédiatrique (21% de patients <18ans), l'intérêt de la combinaison de l'eltrombopag au traitement immunosuppresseur classique (Sérum anti-lymphocytaire - SAL et Ciclosporine - CSA) en première ligne avec une amélioration significative du taux de réponse.

Cette année, cette communication rapportait les résultats de l'analyse du sous-groupe pédiatrique de l'essai publié en 2017 et de malades traités depuis, en comparaison avec une population pédiatrique contrôle (cohorte historique traitée en première ligne par SAL-CSA sans eltrombopag). Trente-neuf patients de moins de 18ans étaient traités d'emblée par la combinaison SAL CSA eltrombopag, et comparés à une cohorte historique de 87 patients traités par immunosuppresseurs seuls (SAL + CSA +/- mycophenolate mofetil ou sirolimus).

Le taux de réponse sous eltrombopag n'était pas significativement différent avec 72% contre 74% dans la cohorte pédiatrique historique. Par comparaison, chez les patients adultes, le taux de réponse était amélioré par l'adjonction d'eltrombopag avec 83% de réponse contre 58% avec SAL CSA seuls. Les taux de survie étaient également similaires

dans les populations pédiatriques traitées ou non par eltrombopag.

Au total, l'adjonction d'eltrombopag au traitement immunosuppresseur dans une population pédiatrique d'aplasie médullaire acquise ne semble pas au travers de ces résultats apporter de bénéfice, contrairement à ce qui avait été montré dans la population globale, essentiellement adulte, de l'étude publiée en 2017.

---

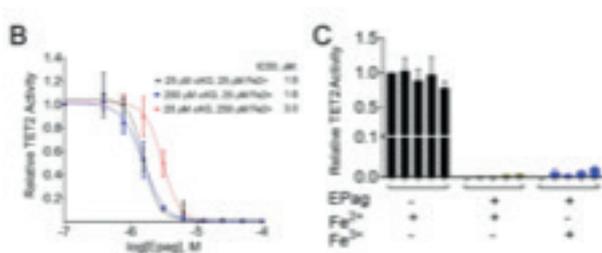
**MÉCANISMES D'ACTION DE L'ELTROMBOPAG**  
COMMUNICATION 453

L'eltrombopag est une petite molécule, agoniste du récepteur de la thrombopoïétine (TpoR). Son activité dans l'aplasie médullaire idiopathique sur la régénération des 3 lignées, et non uniquement sur la lignée mégacaryocytaire, suggère un effet off-target sur les cellules souches et précurseurs hématopoïétiques (HSPC). Il a ainsi été montré que l'eltrombopag était capable d'augmenter le renouvellement de CSH déficientes en TpoR.

Les auteurs ont voulu explorer les mécanismes de cette action. A l'aide d'une modélisation in silico, il est montré que l'eltrombopag est capable de lier Tet2, enzyme indispensable à la différenciation des HSPC. In vitro, l'eltrombopag inhibe l'activité de Tet2 de façon dose-dépendante, indépendamment des concentrations de Fe<sup>2+</sup> et d'α-kétoglutarate (liant également l'eltrombopag). L'acide ascorbique, activateur de Tet2, ne permet pas de restaurer cette activité. La production cellulaire de 5 hydroxyméthylcytosine (5hmC) par Tet2

était inhibée par l'eltrombopag, mais non modifiée par la TPO.

Ainsi, l'hypothèse présentée serait en faveur d'une action de l'eltrombopag sur les HSPC de façon indépendante du TpoR, par inhibition directe de l'activité de Tet2, bloquant leur différenciation et favorisant la prolifération. Si l'hypothèse est élégante, les données présentées restent encore très préliminaires.



a été ensuite traité efficacement par une deuxième ACSH haplo-identique. On note une GVH aiguë stade 2. En revanche, pour les patients traités en première ligne, 3 échecs de greffe ont été constatés chez les 7 premiers patients, conduisant à l'augmentation de la dose d'irradiation pour les 8 patients suivants de 2 gray à 4 gray. Parmi ces 3 patients en échec, 2 sont décédés par infection et le 3ème a reçu une seconde ACSH haplo-identique. Chez ces patients AMI en première ligne, 2 ont présenté une GVH aiguë de grade 2 ou 3, un patient a présenté une GVH chronique pulmonaire et 2 une GVH chronique orale.

En conclusion, l'ACSH haplo-identique semble intéressante chez les patients réfractaires. Néanmoins, son utilisation en première intention a montré de moins bons résultats et mérite pour l'instant d'être considéré comme très expérimentale ne justifiant pas son utilisation en dehors de protocoles de recherche clinique.

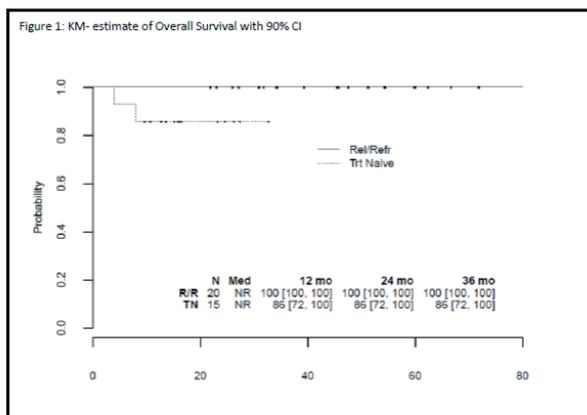
## VERS UNE UTILISATION DE L'ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUE HAPLO-IDENTIQUE DANS L'APLASIE MÉDULLAIRE IDIOPATHIQUE SÉVÈRE RÉFRACTAIRE, MAIS PAS EN PREMIÈRE INTENTION

COMMUNICATION 147

L'objectif de cette étude était d'évaluer dans l'aplasie médullaire idiopathique (AMI) l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) haplo-identique avec cyclophosphamide post-transplantation, chez les patients réfractaires ou en rechute (20 patients) ou même en première ligne (15 patients) de traitement. Le conditionnement associait sérum anti lymphocytaire, cyclophosphamide faible dose et irradiation corporelle totale à 2 gray. Les 20 patients AMI réfractaires ou en rechute, âgés de 5 à 69 ans sont tous vivants après 45 mois de suivi médian. Un échec de greffe survenait chez un patient qui

Table 1: All Patients Treated with HaploBMT for SAA by Disease Status

	Relapsed/ Refractory (n= 20)	Treatment- Naive (n=15)
Median Age in years (range)	29 (5-69)	20 (4-63)
Males (%)	60%	53%
Under-represented minorities(%)	40%	33%
Very Severe AA (%)	50%	60%
Evidence of Clonality Pre-Transplant (%)	70%	73%
Donor age (years, median)	40 (23-71)	41 (13-56)
Median Day of neutrophil engraftment (range)	18 (14-39)	17 (14-88)
Median Day of red cell engraftment (range)	20 (6-58)	19 (14-291)
Day of platelet engraftment (range)	29.5 (15-108)	24 (18-25)
Patients with Acute GVHD	1 Grade 2 1 Grade 1	1 Grade 2
Patients with Chronic GVHD	2 Limited, Oral 1 Extensive (pulmonary)	0
Deaths	0	2
Primary graft failure	1	1
Secondary graft failure	0	2
Median Follow up (months)	45.6	16



présenté un évènement indésirable de grade 3 dont une pneumonie, ne conduisant pas à l'interruption du traitement.

En conclusion, le danicopan semble bien toléré et prometteur dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne chez des patients toujours transfusés sous l'eculizumab. Ces données devront être validées par un essai de phase 3 randomisé qui devrait ouvrir très prochainement.

## PREUVE DE CONCEPT POUR LE DANICOPAN DANS L'HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE

COMMUNICATION 3514

En bloquant la formation de la C3 convertase, le danicopan, anti facteur D oral, est supposé prévenir l'hémolyse extra vasculaire médiée par le C3 (au contraire de l'eculizumab) en plus de l'hémolyse intra vasculaire liée au complexe C5b9. Douze patients toujours transfusés sous eculizumab ont reçu en plus du danicopan initialement à 100 et 150mg par voie oral 3 fois par jour, augmenté toutes les 4 semaines jusqu'à obtenir la dose minimale efficace pour un maximum de 200mg trois fois par jour. Un patient était exclu après 2 doses en raison d'une hypertension pulmonaire avec œdèmes. A la semaine 24, les 11 patients restants présentaient une augmentation moyenne de l'hémoglobine de 2,4 g/dL, une amélioration du score de fatigue et une normalisation de la bilirubinémie et du taux de réticulocytes.

Le nombre total de transfusions de globules rouge du groupe a diminué de 58 unités pendant les 24 semaines précédant le traitement à 2 unités pendant les 24 semaines de suivi. Deux patients ont

## ABSTRACTS :

- **Communication 3518** : Fostamatinib et anémie hémolytique auto-immune : résultats de l'étude de phase II  
*Kerry A. Rogers, Ohio State University Hospital*
- **Late-breaking abstract** : Essai ouvert non contrôlé évaluant le sutimlimab dans la maladie des agglutinines froides dépendante des transfusions  
*Alexander Roeth, West German Cancer Center, University Hospital Essen*
- **Communication 87** : Preuve de concept d'un inhibiteur de la *Bruton tyrosine kinase* dans le purpura thrombopénique immunologique  
*David J. Kuter, Massachusetts General Hospital Cancer Center*
- **Communication 3516** : Efficacité et facteurs prédictifs de réponse à l'érythropoïétine dans l'anémie hémolytique auto-immune : étude rétrospective  
*Bruno Fattizzo, University of Milan*



### LE MOT DE L'EXPERT

Pr. Marc Michel

*Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte*

Année relativement faste avec pas mal de nouveautés dans le domaine des cytopénies auto-immunes à l'ASH. Parmi les nouvelles molécules en développement, nous avons choisi de façon un peu arbitraire de faire la part belle à un nouvel inhibiteur de btk n'interférant pas avec les fonctions plaquettaires développé dans le PTI.

Dans l'AHAI, nous avons choisi de vous résumer les résultats de la phase 2 avec le fostamatinib (inhibiteur de syk en attente d'AMM pour le PTI en Europe), l'intérêt potentiel de recourir à un traitement par Epo dans les AHAI à Ac. chauds ou froids sur la base d'une étude observationnelle multicentrique et enfin de parler du sutimlimab, inhibiteur du C1s dont les résultats particulièrement prometteurs dans l'essai de phase 2 dans la

MAF ont été rapportés en « *late breaking abstract* ».

A noter par ailleurs que l'efficacité de ce médicament est actuellement à l'étude également dans le PTI au cours duquel la cytotoxicité du complément vis-à-vis des plaquettes pourrait jouer un rôle.

Bonne lecture !



VISIONNEZ L'INTERVIEW  
DE NOTRE EXPERT À L'ASH !

---

## **FOSTAMATINIB ET ANÉMIE HÉMOLYTIQUE AUTO-IMMUNE : RÉSULTATS DE L'ÉTUDE DE PHASE II**

COMMUNICATION 3518

Le fostamatinib est un inhibiteur de SYK (*spleen tyrosine kinase*) censé inhiber la phagocytose des plaquettes ou hématies opsonisées par des auto-anticorps. Il a déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché par la FDA aux Etats-Unis pour le traitement du PTI chronique de l'adulte en échec d'une ligne de traitement.

Cette étude de phase II visait à évaluer l'efficacité et la tolérance du fostamatinib dans l'anémie hémolytique auto-immune (AHA) à anticorps chauds active, réfractaire à au moins une ligne thérapeutique, à la dose initiale de 150 mg matin et soir, chez 26 patients de 61 ans d'âge médian (extrêmes : 27-88 ans), dont 21 avaient une AHA primitive et 3 un lymphome. Cinq patients n'avaient jamais reçu de corticothérapie et 13 en prenaient lors de l'inclusion. Quatorze patients avaient reçu du rituximab et six étaient splénectomisés. L'hémoglobine médiane à l'inclusion était de 9 g/dL. Onze patients ont validé le critère de jugement principal à la semaine 24 (augmentation de l'hémoglobine d'au moins 2 g/dL et au-dessus de 10 g/dL sans traitement de secours ni transfusion). La réponse était majoritairement obtenue dans les deux premières semaines. Sept patients ont arrêté le traitement.

Les troubles digestifs et l'hypertension, attendus sous fostamatinib, sont survenus chez plus d'un tiers des patients. Sept patients ont présenté des événements indésirables graves, notamment une pneumonie et une infection cutanée nécrosante ayant conduit au décès.

En conclusion, le fostamatinib semble efficace chez 44 % des patients de façon précoce. Il y a un signal de sécurité infectieux. Une phase 3 est en cours comparant le fostamatinib au placebo chez 80 patients.

---

## **ESSAI OUVERT NON CONTRÔLÉ ÉVALUANT LE SUTIMLIMAB DANS LA MALADIE DES AGGLUTININES FROIDES DÉPENDANTE DES TRANSFUSIONS**

LATE-BREAKING ABSTRACT

Il y deux ans la phase Ib, prometteuse, était rapportée dans cette revue MaRIH. Cette année, un essai ouvert multicentrique international non contrôlé de phase III (essai CARDINAL) chez 24 patients a été rapporté le dernier jour de l'ASH en late-breaking abstract. Le sutimlimab, anticorps anti-C1s, a été administré IV à la dose de 6,5 g (7,5 g pour les patients de plus de 75 kg), à J0, J7 puis toutes les deux semaines pendant 26 semaines (puis étude d'extension de sécurité) chez 24 patients âgés en moyenne de 71 ans (extrêmes : 55-85 ans), ayant une maladie des agglutinines froides primitive (MAF) avec hémolyse active (hémoglobine 8,6 g/dL (extrêmes : 4,9 - 11,1 g/dL), bilirubinémie moyenne 51 µmol/L (extrêmes : 16 - 112 µmol/L) et au moins une transfusion dans les 6 mois avant l'inclusion). Le critère de jugement principal (augmentation de l'hémoglobine à 6 mois de 2 g/dL ou au-delà de 12 g/dL, sans transfusion de la semaine 5 à la semaine 26 et sans autre traitement de fond de la MAF) était atteint chez 13 des 24 patients. L'hémoglobine moyenne était augmentée de 1 g/dL dès la première semaine, de 2 g/dL à la semaine 3, et de 2,6 g/dL

à la semaine 26. Vingt patients sur 24 avaient une augmentation de l'hémoglobine d'au moins 1 g/dL. La bilirubinémie moyenne se normalisait également après une à trois semaines. La qualité de vie, mesurée par le score FACIT-F, augmentait significativement avec la même cinétique. Seize événements indésirables graves étaient rapportés chez 7 patients, dont une pneumonie, un sepsis à *S. pyogenes* et un décès dû à une hémorragie digestive dans un contexte de cancer hépatique. Aucun n'était jugé lié au traitement. Il n'y a eu ni thrombose, ni infection à méningocoque, ni lupus systémique induit.

En conclusion, le sutimlimab a montré dans cet essai ouvert non contrôlé qu'il permettait en moyenne une augmentation rapide et durable de l'hémoglobine et une indépendance transfusionnelle chez la majorité des patients. Une étude d'extension est en cours ainsi qu'un essai de phase III randomisé contre placebo chez les patients atteints de MAF avec une anémie modérée sans dépendance transfusionnelle.

---

## **PREUVE DE CONCEPT D'UN INHIBITEUR DE LA BRUTON TYROSINE KINASE DANS LE PURPURA THROMBOPÉNIQUE IMMUNOLOGIQUE**

### **COMMUNICATION 87**

L'équipe du Pr David J. Kuter a rapporté les résultats du premier essai clinique en ouvert (phase I/II) d'un nouvel inhibiteur de la *Bruton tyrosine kinase* (BTK), le PRN1008, dans le purpura thrombopénique immunologique (PTI) réfractaire ou en rechute de l'adulte. Cette molécule n'a pas d'effet inhibiteur de la fonction plaquettaire (ASH 2017) contrairement à l'ibrutinib. Trente et un patients, pré-

sentant au moins deux numérations plaquettaires inférieures à 30 G/L dans les 15 jours précédant l'inclusion, ont reçu initialement entre 200 mg en une prise par jour et 400 mg x 2 par jour de PRN1008 (schéma 3 + 3 : inclusion par paliers de 3 patients selon sécurité). Ils étaient âgés de 21 à 74 ans, présentaient un PTI depuis 7,8 ans en moyenne (de 0,5 à 42,4 ans) et avaient reçu en médiane 6 lignes thérapeutiques différentes auparavant (extrêmes : 1-41). Cinq n'avait jamais reçu de corticothérapie et 20 n'avaient jamais reçu d'IgIV. Huit (28 %) étaient splénectomisés, 17 (55 %) avaient été exposés à un agoniste du récepteur de la thrombopoïétine, et 10 (32 %) au rituximab.

Douze patients (39%) ont obtenu au moins deux numérations plaquettaires consécutives supérieures à 50 G/L sans recours à un traitement de secours (critère de jugement principal) pendant une durée médiane de traitement de 12 semaines (extrêmes : 0,1-41,9 semaines). Parmi les 13 patients ayant reçu au moins 600 mg par jour de PRN1008 pendant au moins douze semaines, 7 ont atteint ce critère (54 %). Le taux de réponse était le même chez les patients avec ou sans traitement concomitant. Quatre événements indésirables graves ont été rapportés : deux hémorragies digestives, un traumatisme crânien et une iridocyclite dans un contexte de MICI. Des nausées et/ou diarrhées étaient observées chez un quart des patients. Il n'y a pas eu d'évènement thrombotique.

En conclusion, sur la base de ces résultats préliminaires, le rapport efficacité/tolérance du PRN1008 semble favorable sachant que la plupart des patients étaient en échec de plusieurs lignes de traitement. Le recrutement de cette étude se poursuit : la dose initiale est désormais de 400 mg deux fois par jour et un suivi de 24 semaines est prévu chez tous les patients.

---

**EFFICACITÉ ET FACTEURS PRÉDICTIFS  
DE RÉPONSE À L'ÉRYTHROPOÏÉTINE DANS  
L'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE AUTO-IMMUNE :  
ÉTUDE RÉTROSPECTIVE**  
COMMUNICATION 3516

Les auteurs ont analysé rétrospectivement les données de 46 patients d'âge médian 68 ans (extrêmes : 27-92 ans) ayant initié un traitement par érythropoïétine recombinante (EPO) dans le cadre d'une anémie hémolytique auto-immune (AHA) parmi lesquelles 50% d'AHA à Ac. chauds et 42% de maladie des agglutinines froides (MAF).

Parmi ces 46 patients, 89 % avaient déjà reçu au moins une ligne thérapeutique avant la mise en route de l'EPO. Quatre patients avaient une AHA secondaire à un lymphome indolent en surveillance simple. Dès un mois de suivi, 67 à 71 % des patients étaient classés en réponse partielle (augmentation de l'hémoglobine de 2 g/dL ou au-dessus de 10 g/dL) ou complète (hémoglobine au-dessus de 12 g/dL et normalisation des marqueurs d'hémolyse), et jusqu'à 78 % après un an de traitement.

Les meilleurs taux de réponses à 3 mois étaient obtenus chez les patients traités par EPO dans la première année du diagnostic (85 %) ; souffrant d'une AHA primaire (77 % versus 44 %) ; ou avec un taux d'EPO inférieur à 60 UI/L (91 % versus 50 %). Il n'y avait pas de différence significative entre répondeurs et non répondeurs concernant le type et l'optimum thermique de l'auto-anticorps ou l'indice de réactivité médullaire (nombre absolu de réticulocytes x hémoglobine/hémoglobine normale). A noter que 34 patients (71%) recevaient un traitement concomitant de l'AHA au moment de l'introduction de l'EPO.

En conclusion, sur la base de ces données rétrospectives sujettes à un certain nombre de biais, l'EPO en vraie vie serait associée à un taux de réponse globale d'environ 70 % dès le premier mois d'exposition. Son utilisation serait à privilégier à visée « d'épargne transfusionnelle » dans les AHA récentes ou les exacerbations, notamment quand le taux d'EPO endogène est bas.

## ABSTRACTS :

- **Communication 2328** : Identification d'un déficit immunitaire primitif chez des patients avec une cytopénie auto-immune.  
*S Gordon, University of south Florida*
- **Communication 3346** : Thérapie génique basée sur l'utilisation d'un lentivirus chez des patients atteints d'un syndrome de Wiskott Aldrich : suivi à 8 ans à propos de 17 patients.  
*Francesca Ferrua San Raffaele Scientific Institute*
- **Communication 800** : Evaluation d'un anticorps anti CD117 dans le conditionnement de greffe de patients avec un déficit immunitaire combiné sévère (SCID).  
*Rajni Agarwal, Stanford University Medical Center.*



### LE MOT DE L'EXPERT

Dr. Nizar Mahlaoui

*Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires*

Les déficits immunitaires héréditaires (DIH) ou primitifs (« primary immunodeficiencies » ou « inborn errors of immunity » en anglais) sont un groupe hétérogène de maladies rares affectant de manière quantitative et/ou qualitative le système immunitaire inné et/ou adaptatif pouvant conduire à une susceptibilité accrue aux infections, aux maladies auto-immunes et/ou aux néoplasies.

Il y a maintenant plus de 400 gènes identifiés comme responsables d'un DIH (cf. <https://iuis.org/committees/iei/>). Il resterait au moins 600 gènes à identifier.

Sur le plan thérapeutique, les DIH ont toujours été à la pointe de l'innovation thérapeutique : l'allogreffe de CSH dans les années 1960 (pour les déficits immunitaires combinés

sévères [DICS] et le syndrome de Wiskott-Aldrich) et la thérapie génique à la fin des années 1990 (pour le DICS lié à l'X).

Les résumés sélectionnés sont illustratifs de ces dimensions.

Bonne lecture !



VISIONNEZ L'INTERVIEW  
DE NOTRE EXPERT À L'ASH !

---

## **IDENTIFICATION D'UN DÉFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIF CHEZ DES PATIENTS AVEC UNE CYTOPÉNIE AUTO-IMMUNE.**

COMMUNICATION 2328

Les déficits immunitaires primitifs sont associés à des anomalies de régulation de la réponse immunitaire avec notamment une incidence largement augmentée des cytopénies auto-immunes qui peuvent par ailleurs être le mode de présentation initial de la maladie. Un des enjeux est donc le diagnostic précoce d'un déficit immunitaire primitif devant une cytopénie auto-immune isolée ou multiples, notamment chez l'enfant alors qu'une équipe française a récemment publié la prévalence élevée de variant génétique potentiellement associé des anomalies de l'immunité dans une cohorte d'Evans pédiatriques.

Cette étude impliquant plusieurs centres pédiatriques américains a inclus prospectivement 44 cytopénies auto-immunes « idiopathiques » et 34 associées à un déficit immunitaire (selon des critères de phénotypage lymphocytaire et/ou génétique).

Les cytopénies AI associées à un déficit immunitaire étaient le plus souvent multilignées (44% vs 14%  $p < 0,01$ ) et a fortiori moins souvent des PTI isolés (29% vs 73%  $p < 0,01$ ). Il existait également une tendance pour une prévalence plus importante des AHA1 dans ce groupe.

Comme attendu, le groupe déficit immunitaire présentait plus souvent des anomalies du phénotypage lymphocytaire standard (T,B,NK) et une baisse des immunoglobulines mais il est intéressant de noter que 10 à 15 % des cytopénies idiopathiques avaient des anomalies du phénotypage. Dans le groupe déficit immunitaire 19/47 (40%) patients avait des mutations génétiques identifiées alors

que les autres présentaient des variants génétiques.

Les auteurs rappellent l'intérêt du dosage des immunoglobulines et du phénotype lymphocytaire pour le diagnostic de déficit immunitaire en cas de cytopénie auto-immune chez l'enfant notamment en cas de cytopénie multilignée.

---

## **THÉRAPIE GÉNIQUE BASÉE SUR L'UTILISATION D'UN LENTIVIRUS CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'UN SYNDROME DE WISKOTT ALDRICH : SUIVI À 8 ANS À PROPOS DE 17 PATIENTS.**

COMMUNICATION 3346

Le syndrome de Wiskott Aldrich (WAS) est un déficit immunitaire sévère lié à l'X consécutif à un déficit congénital en une protéine du cytosquelette : WASP. Il associe des anomalies plaquettaires avec hémorragies, des infections à répétition, des manifestations auto-immunes, un eczéma et un surrisque de cancer, le seul traitement curatif à ce jour étant l'allogreffe de cellules souches.

Cette équipe italienne avait déjà rapporté les résultats d'un essai de phase 1-2 concernant 8 patients traités par des cellules souches hématopoïétiques génétique modifiées pour exprimer grâce à un lentivirus. Les auteurs présentent ici le suivi à 8 ans de ces patients ainsi que les résultats concernant 9 patients supplémentaires.

Au total il s'agissait donc de 17 garçons avec un âge médian 1,4 ans avec un

conditionnement (Rituximab puis Busulfan et Fludarabine) et l'administration de cellules souches périphériques (n=12) ou médullaire (n=5), au préalable prélevées puis modifiées pour exprimer WASP grâce à un lentivirus. Le suivi médian était de 3 ans avec un seul patient décédé de la progression de l'atteinte neurologique de sa pathologie. Aucun cas d'évènement oncogénique lié à l'insertion du lentivirus n'a été noté et les effets indésirables (modérés) d'ordre infectieux était en lien avec le conditionnement.

La prise de greffe des cellules modifiée était persistante dans le temps (sur les biopsies médullaires) et le taux de plaquettes et leucocytes exprimant la protéine augmentait et se maintenait dans le temps. Le nombre d'évènements infectieux et de saignement diminuaient, et tous les garçons devenaient indépendant des transfusions de plaquettes et de la substitution en IgIV.

Ces résultats sont très encourageants d'autant plus chez les enfants de plus de 2 ans chez qui la greffe est associée à plus de morbi-mortalité et semblent valider le concept de thérapie génique dans cette pathologie.

## EVALUATION D'UN ANTICORPS ANTI CD117 DANS LE CONDITIONNEMENT DE GREFFE DE PATIENTS AVEC UN DÉFICIT IMMUNITAIRE COMBINÉ SÉVÈRE (SCID). COMMUNICATION 800

Les nourrissons atteints de SCID ont une mortalité de 100 % avant l'âge d'1 an en l'absence de diagnostic rapide et de prise en charge adaptée, le seul traitement curatif étant l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Un des enjeux de la prise de greffe dans ce contexte est la libération des niches hématopoïétiques par les cellules du receveur pour permettre une expansion des cellules du donneur et c'est en partie le rôle de la chimiothérapie de conditionnement qui est malheureusement associée à une importante toxicité à court et long terme.

Pour éviter cette toxicité, les auteurs ont évalué l'efficacité d'un anticorps monoclonal anti kit (CD117), récepteur fondamental à la survie des cellules souches, dans le conditionnement d'une 2e greffe chez des enfants SCID en échec d'une première transplantation.

Les résultats concernent 6 patients déjà greffé mais avec un chimérisme (sur cellules myéloïdes) à 0% et des complications cliniques persistantes (dépendance aux IgIV, infection chronique à norovirus, cytopénie A1 réfractaire). Les patients ont reçu le traitement puis une fois l'anticorps éliminé (durée médiane de 12 jours) ils ont reçu une seconde greffe du même donneur (avec des taux relativement faibles de CD3+). La tolérance était excellente sans toxicité à la perfusion, myélo suppression, ou relargage cytokinique. En pratique les patients sortaient de l'hôpital moins de 2 semaines après la greffe (48h dans leur protocole actuel). Les études des moelles ont montré que la déplétion était efficace et dose dépendante.

Les résultats étaient prometteurs avec :

- 4 des 6 patients ont montré un chimérisme donneur persistant
- Génération de LB et de LT naïfs (donneur)
- Guérison de l'infection à norovirus, sevrage des IgIV, correction de la cytopénie auto-immune.

Au total ces résultats préliminaires intéressants suggèrent que les régimes de conditionnement de greffe chez les patients SCID pourraient se passer de chimiothérapie avec donc une bien meilleure tolérance du traitement. Une interrogation réside dans la durée relativement prolongée entre la perfusion et la greffe qui pourrait poser des problèmes chez des enfants SCID au diagnostic dans un contexte d'urgence.

## ABSTRACTS :

- **Communication 3601** : Caractérisation de l'infiltrat lymphocytaire T au cours des HL.  
Rikhia Chakraborty
- **Communication 3602** : Efficacité d'un inhibiteur d'immunité checkpoint dans un modèle murin d'HL.  
Rikhia Chakraborty
- **Communication 4272** : Description des atteintes neurologiques centrales de la Maladie d'Erdheim Chester.  
Julien Haroche



### LE MOT DE L'EXPERT

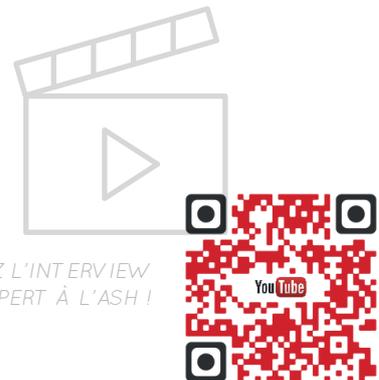
Pr. Abdellatif Tazi

*Centre de référence des histiocytoses*

La découverte il y a une décennie de la présence de la mutation BRAFV600E et d'autres altérations moléculaires de la voie des MAPKines dans les lésions d'histiocytose Langerhansienne (HL) et de la maladie d'Erdheim-Chester (MEC) a été à l'origine d'un essor de la recherche dans ce domaine et a ouvert la voie à l'utilisation des thérapies ciblées dans les formes sévères de ces maladies.

La caractérisation de l'infiltrat inflammatoire, notamment lymphocytaire T, associée aux cellules CD1a/CD207 à l'origine de l'HL est aussi importante. L'utilisation conjointe de traitements ciblant la voie des MAPKines et des checkpoints immunitaires pourrait être une approche thérapeutique prometteuse dans les formes réfractaires.

D'autre part, l'évaluation de la fréquence et du phénotype des atteintes de neurologiques centrales au cours de la MEC est essentielle pour étudier les mécanismes physiopathologiques sous-jacents et permettre une meilleure prise en charge de ces patients.



VISIONNEZ L'INTERVIEW  
DE NOTRE EXPERT À L'ASH !

---

## CARACTÉRISATION DE L'INFILTRAT LYMPHOCYTAIRE T AU COURS DES HL COMMUNICATION 3601

Les lésions d'histiocytose Langerhansienne (LCH) sont constituées de cellules dendritiques présentant une anomalie clonale de la voie des MAPK et d'un infiltrat inflammatoire comportant notamment des lymphocytes T.

Cette étude s'est intéressée au répertoire des TCR des lymphocytes T infiltrant ces lésions. Elle a montré un profil de clonalité particulier au sein des lymphocytes intra lésionnels en expansion. De plus, plusieurs patients partageaient les mêmes répertoires des gènes V et J.

L'analyse du transcriptome des cellules T infiltrant les lésions a montré une baisse de l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme mitochondrial et la mobilisation du calcium. L'expression de RANK-L, dépendant uniquement de l'activation du récepteur T (TCR) calcium-dépendante, était diminuée. Les auteurs émettent l'hypothèse que ces mécanismes pourraient être responsables du phénotype des lymphocytes T lésionnels, et pourrait être ciblés pour restaurer une immunité anti-tumorale.

*Le stroma de la lésion élémentaire de l'histiocytose Langerhansienne est très riche et en règle plus abondant que les cellules pathologiques, Langerhansiennes, responsables de la maladie. Ce stroma comporte des éosinophiles, des cellules lymphocytaires, avec une prédominance de lymphocytes T régulateurs [Senechal et al., 2007]. Ce travail précise le génotype de ces lymphocytes T.*

---

## EFFICACITÉ D'UN INHIBITEUR D'IMMUNE CHECKPOINT DANS UN MODÈLE MURIN D'HL COMMUNICATION 3602

Il a été montré que les infiltrats inflammatoires des lésions d'histiocytose Langerhansienne (LCH en anglais) comportent des lymphocytes T avec un profil que les auteurs nomment « épuisé », exprimant des récepteurs des inhibiteurs des checkpoints immunologiques. Les auteurs ont voulu tester l'efficacité d'une immunothérapie anti-PD1 dans un modèle murin de LCH. Le traitement par anti-PD1 a permis une diminution de la masse des organes infiltrés par les lésions, via une diminution de l'infiltrat lymphoïde. Parallèlement, un traitement anti-MEK permettait également de diminuer la masse lésionnelle, au profit d'une diminution de l'infiltrat myéloïde. Il s'y associait une augmentation de l'infiltrat lymphocytaire T CD8+, non constatée sous anti-PD1. L'association des 2 traitements, anti-MEK et anti-PD1, permettait une diminution des 2 compartiments. Les auteurs suggèrent que cette association pourrait avoir un effet synergique dans le traitement des LCH en restaurant une réponse immunitaire dirigée contre les cellules dendritiques tumorales.

*L'équipe de Houston part d'un modèle murin [Berres et al., 2014] qui ne reproduit pas vraiment la maladie 'histiocytose Langerhansienne', mais est plutôt une forme leucémique de cellules histiocytaires. Les résultats des traitements par anti PD-1 et anti MEK sont néanmoins intéressants et prometteurs.*

---

## DESCRIPTION DES ATTEINTES NEUROLOGIQUES CENTRALES DE LA MALADIE D'ERDHEIM CHESTER

COMMUNICATION 4272

Ce travail décrit pour la première fois de façon précise les atteintes neurologiques centrales de la maladie d'Erdheim-Chester. La fréquence des atteintes neurologiques centrales, dans cette cohorte monocentrique de 253 patients était de 38%. La présence d'une atteinte du système nerveux central (SNC) était associée à un âge plus jeune, la présence de la mutation BRAFV600E, ainsi qu'à 2 autres atteintes: le diabète insipide et le xanthélasma. Outre leur impact fonctionnel, ces atteintes du système nerveux central étaient associées à une diminution de la survie (124 mois contre 146 mois). L'analyse des IRM cérébrales de 74 patients a permis d'individualiser 3 formes d'atteintes du SNC: tumorale chez 66% des patients, dégénérative chez 50% et vasculaire chez 18% des patients. Dans cette étude rétrospective, l'évolution sous thérapie ciblée (anti-BRAF ou anti-MEK), évaluée par le clinicien, était favorable dans 43% des cas, avec une amélioration de l'imagerie dans 45% des cas. Les taux de réponses pour les différentes formes n'étaient pas précisés.

*Les atteintes neurologiques dans la maladie d'Erdheim Chester n'étaient pas décrites à ce jour. On y retrouve un spectre pathologique qui ressemble à l'histiocytose Langerhansienne (formes tumorales et neuro dégénératives) mais aussi des atteintes vasculaires plus spécifiques.*

*Berres ML, Lim KP, Peters T, Price J, Takizawa H, Salmon H, Idoyaga J, Ruzo A, Lupo PJ, Hicks MJ, Shih A, Simko SJ, Abhyankar H, Chakraborty R, Leboeuf M, Beltrao M, Lira SA, Heym KM, Bigley V, Collin M, Manz MG, McClain K, Merad M,*

*Allen CE (2014) BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. J Exp Med 211: 669-683*

*Senechal B, Elain G, Jeziorski E, Grondin V, Patey-Mariaud de SN, Jaubert F, Beldjord K, Lellouch A, Glorion C, Zerah M, Mary P, Barkaoui M, Emile JF, Boccon-Gibod L, Josset P, Debre M, Fischer A, Donadieu J, Geissmann F (2007) Expansion of regulatory T cells in patients with Langerhans cell histiocytosis. PLoS Med 4: e253*



## ABSTRACTS :

• **Communication 1540** : L'étude de l'histoire naturelle de la maladie de Castleman multicentrique idiopathique permet d'identifier des traitements efficaces avec néanmoins la persistance de formes réfractaires.

*Sheila K Pierson, David Faigenbaum, University of Pennsylvania*

• **Communication 1046** : Identification d'une signature interféron de type 1 à travers l'étude phénotypique et transcriptionnelle des cellules de l'immunité circulantes au cours des poussées de Maladie de Castleman multicentrique idiopathique (MCDi).

*Ruth-Anne Langan, David Faigenbaum, University of Pennsylvania*



### LE MOT DE L'EXPERT

Dr. Eric Oksenhendler

*Centre de référence de la maladie de Castleman*

La maladie de Castleman Multicentrique dite « idiopathique » continue à poser de difficiles problèmes diagnostiques et thérapeutiques.

L'analyse de l'histoire naturelle de cette maladie et des facteurs de réponse à différents traitements est une des voies possibles pour s'attaquer à l'hétérogénéité de cette maladie.

L'étude phénotypique et transcriptionnelle des cellules de l'immunité circulantes au cours des poussées permet en parallèle de préciser les voies d'activation cellulaire mises en jeu, et de proposer de nouvelles options thérapeutiques ciblées.



VISIONNEZ L'INTERVIEW  
DE NOTRE EXPERT À L'ASH !

---

## L'ÉTUDE DE L'HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE DE CASTLEMAN MULTICENTRIQUE IDIOPATHIQUE PERMET D'IDENTIFIER DES TRAITEMENTS EFFICACES AVEC NÉANMOINS LA PERSISTANCE DE FORMES RÉFRACTAIRES.

COMMUNICATION 1540

Les recommandations de traitement dans la maladie de Castleman multicentrique idiopathique (MCDi) ont fait l'objet d'une publication dans Blood il y a un an \*. Seul le Siltuximab (anti IL6) est autorisé par la FDA et l'EMA suite à un essai de phase 2. En France le traitement par Tocilizumab (anti IL6-R) est utilisé hors AMM (Siltuximab non remboursé). Néanmoins de nombreux autres traitements sont prescrits en pratique clinique notamment en cas d'échec d'un traitement ciblant l'IL6.

Pour évaluer le devenir de ces patients et évaluer l'efficacité des traitements, l'équipe de l'université de Pennsylvanie a mis en place depuis 2016 un registre international descriptif « vrai vie » avec pour critère d'inclusion un diagnostic de MCDi retenu par un expert. Leur système d'inclusion est intéressant car ce sont les patients qui s'inscrivent eux même dans le registre et le dossier est par la suite revu par les experts ce qui entraîne l'exclusion d'environ un tiers des patients. Le registre compte actuellement 200 patients, et les résultats actualisés et présentés concernaient les 69 premières inclusions.

La réponse au traitement, était définie par l'amélioration (>50%) des symptômes et des paramètres biologiques à un an.

Au total, 33 traitements avaient été utilisés. Tous les patients avaient reçu des corticoïdes, et 86% une thérapie ciblant

l'axe IL6 (Siltuximab (56%) et Tocilizumab (30%)) avec un taux de réponse autour de 60%. Le Rituximab a été proposé chez 68% des patients avec un taux de réponse inférieur à 20%. Quatre patients sont décédés dans les suites d'une maladie réfractaire malgré l'utilisation de plus de 5 lignes de traitement. Ainsi, ce registre descriptif permet de mieux connaître les pratiques de prescription « vraie vie » dans cette maladie rare et confirme que les traitements ciblant la voie de l'IL6 sont les plus prescrits et semblent être les plus efficaces actuellement. Néanmoins ces résultats mettent aussi en évidence le besoin d'une homogénéisation des pratiques ainsi que le développement de nouvelles voies thérapeutiques.

\* van Rhee F. et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2018 ;132(20):2115-2124.

---

## IDENTIFICATION D'UNE SIGNATURE INTERFÉRON DE TYPE 1 À TRAVERS L'ÉTUDE PHÉNOTYPIQUE ET TRANSCRIPTIONNELLE DES CELLULES DE L'IMMUNITÉ CIRCULANTES AU COURS DES POUSSÉES DE MALADIE DE CASTLEMAN MULTICENTRIQUE IDIOPATHIQUE (MCDI)

COMMUNICATION 1046

Une des formes cliniques sévère de la MCDi est caractérisée par l'association d'une thrombopénie, d'une anasarque, d'une fibrose réticulinique, d'une atteinte rénale et d'une organomégalie, atteintes regroupées sous le terme de TAFRO. Malgré un rôle connu de l'IL6 dans cette pathologie, seuls 30% de ces patients ont montré une réponse dans l'essai prospective évaluant le Siltuxi-

mab illustrant le besoin de nouveau médicaments dans cette forme particulière de MCDi.

Les auteurs ont analysé par cytométrie en flux les PBMC de 10 patients avec un TAFRO en phase de poussée ou de rémission ainsi qu'une analyse transcriptomique en single cell de 3 patients.

Les patients TAFRO avait un nombre significativement plus élevé de LT CD8 activés (granzyme B, perforine), de monocytes CD14+ et de NK CD56+ que les témoins. Par ailleurs le transcriptome des patients en poussée montrait une augmentation de l'expression des gènes de la voie interféron de type 1 et de la voie mTOR avec une corrélation dans l'expression de ces 2 voies. Ces données suggèrent que l'activation de la voie mTOR dans les monocytes des patients passerait par la voie de l'interféron et pouvait corrélérer avec l'activité de la maladie. Pour corroborer ces résultats, ils ont stimulé les monocytes avec de l'interféron avec un effet positif sur plusieurs types cellulaires en termes de prolifération et une inhibition efficace par le Ruxolitinib un inhibiteur de JAK qui intervient dans la signalisation de la voie de l'interféron.

Ces résultats permettent de confirmer le rôle de la voie mTOR dans la MCDi où certains inhibiteurs sont déjà utilisés en pratique clinique et donnent des arguments biologiques pour l'utilisation des inhibiteurs de JAK dans cette pathologie.



## ABSTRACTS :

- **Communication 1683** : Expression de BCL2 dans les mastocytose agressives et sensibilisation des cellules mastocytaires au venetoclax par la Midostaurine.  
*Olivier Hermine, Hôpital Necker*
- **Communication 2956** : L'association d'un contingent de mastocytose systémique est de pronostic défavorable au cours de la LMMC.  
*Andrew T Kuykendall, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute*
- **Communication 2950** : L' Avapritinib, un nouvel inhibiteur de KIT, bientôt testé au cours des mastocytoses non agressives.  
*Cem Akin, University of Michigan*



### LE MOT DE L'EXPERT

Dr. Julien Rossignol

*Centre de référence des mastocytoses*

La mastocytose systémique regroupe un ensemble hétérogène de pathologies du mastocyte allant de la forme bénigne (mastocytose systémique indolente ou MSI) aux formes graves (notamment la mastocytose systémique agressive ou MSA).

Les objectifs thérapeutiques sont donc conditionnés par la qualité de vie dans l'ISM et la survie globale dans la MSA. Malgré des progrès notables ces dernières années dans ces 2 types de pathologies, de nouveaux traitements sont indispensables pour les patients en rechute/réfractaires.

L'ASH 2019 a justement été marquée par la présentation de 2 projets d'essais thérapeutiques remarquables qui sont rapportés ici. Le premier a permis l'identification de BCL2 comme cible majeure dans les formes agres-

sives en association avec la midostaurine et le second expose l'essai de phase II sur l'avapritinib, nouvel inhibiteur de Kit avec mutation D816V, dans les formes indolentes de mastocytose. Les résultats de ces futures études sont particulièrement attendus.



VISIONNEZ L'INTERVIEW  
DE NOTRE EXPERT À L'ASH !

---

## **EXPRESSION DE BCL2 DANS LES MASTOCYTOSE AGRESSIVES ET SENSIBILISATION DES CELLULES MASTOCYTAIRES AU VENETOCLAX PAR LA MIDOSTAURINE.**

COMMUNICATION 1683

Des études récentes ont montré l'efficacité partielle de la Midostaurine, un inhibiteur de Kit, dans les formes agressives de mastocytose systémique. Néanmoins, le faible taux de réponse complète et la fréquence des rechutes suggère que les mastocytes tumoraux se sont pas éliminés de façon définitive.

En analysant les moelles osseuses de 33 patients avec une mastocytose systémique, l'équipe du Pr Hermine a montré que l'expression de BCL2 par les mastocytes tumoraux se faisait de façon privilégiée au cours des formes systémiques (100% d'expression, forte intensité) par rapport aux formes indolentes (80% d'expression mais de faible intensité) et que cette expression n'était que peu modifiée par le traitement avec de la Midostaurine malgré une nette diminution de l'infiltrat mastocytaire dans la moelle.

Par la suite ils ont montré que des lignées cellulaires de mastocytes (sauvage et mutée ckit D816V) exprimaient des protéines de la famille de BCL2 avec un domaine BH3 (BCL2, BCL-XL et MCL-1) et que contrairement aux 2 autres, l'expression de BCL2 n'était pas modifiée par le traitement par Midostaurine surtout sur la lignée mutée D816V.

Enfin, après traitement par Midostaurine sur ces lignées, un traitement par venetoclax (anti BCL2) était associé à une forte augmentation de l'apoptose in vitro. Cet effet était également observé à moindre échelle sur les autres protéines BH3 pour lesquelles les médicaments ne sont pas encore disponibles en clinique.

Ainsi ce travail semble poser les bases d'une expérimentation d'une bithérapie Midostaurine Venetoclax dans les formes agressives de mastocytoses systémiques.

---

## **L'ASSOCIATION D'UN CONTINGENT DE MASTOCYTOSE SYSTÉMIQUE EST DE PRONOSTIC DÉFAVORABLE AU COURS DE LA LMMC**

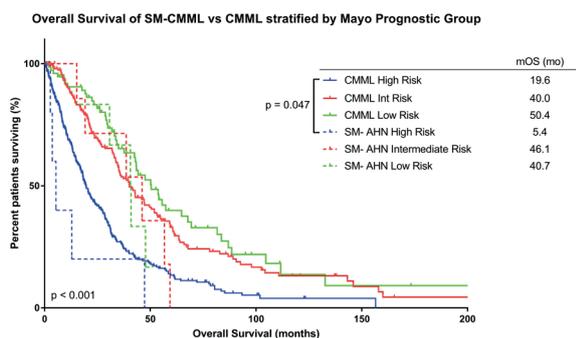
COMMUNICATION 2956

Cette étude rétrospective étudiait une cohorte de 645 patients présentant une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) dans laquelle étaient identifiés 22 cas de mastocytose systémique (MS) associée. Le diagnostic de LMMC était antérieur au diagnostic de MS pour 9, concomitant pour 7 et ultérieur pour 3 patients.

Cette cohorte de 22 patients MS-LMMC était ensuite comparée à une base de donnée de patients présentant une LMMC sans MS. Les patients avec MS-LMMC étaient classés selon le Mayo CMML Prognostic Model en faible, intermédiaire et haut risque, respectivement pour 32%, 41% et 27% d'entre eux.

En analyse multivariée, les facteurs associés à un mauvais pronostic étaient le score Mayo, l'âge > 65ans et la présence d'une MS. Notamment, l'existence d'une MS avait un impact important dans le groupe de mauvais pronostic avec une survie globale de 19,6 mois dans le groupe LMMC sans MS, contre 5,4 mois dans le groupe MS-LMMC. Seize décès étaient observés dans le groupe MS-LMMC, 4 par transformation en LAM et 9 par progression de la MS avec insuffisances

d'organe. Parmi ces derniers, 4 étaient de niveau de risque faible et 3 intermédiaire. En dépit d'une survie globale comparable dans les groupes MS-LMMC et LMMC isolées liée à la sur-représentation de patients à bas risque dans cette cohorte, l'association d'une MS et d'une LMMC semble donc, après analyse multivariée, un facteur de mauvais pronostic, avec un double risque d'évolution en LAM et de progression de la MS.



## L'AVAPRITINIB, UN NOUVEL INHIBITEUR DE KIT, BIENTÔT TESTÉ AU COURS DES MASTOCYTOSES NON AGRESSIVES

### COMMUNICATION 2950

L'avapritinib s'est avéré un inhibiteur puissant et sélectif de KIT D816V et des autres mutations de l'exon 17 in vitro et chez l'animal. Les résultats de l'étude EXPLORER (Deininger MW, Gotlib J, Robinson WA, et al. Avapritinib (BLU-285), a selective KIT inhibitor, is associated with high response rate and tolerable safety profile in advanced systemic mastocytosis (AdvSM): results of a phase 1 study. EHA Annual Meeting, 2018. Abstract PF612.87) avaient montré que l'avapritinib était capable d'induire des rémissions complètes de mastocytose systémique agressive (MSA), y compris chez des patients résistants à la midostaurine. A la dose finale de 300mg/j, il n'était cependant pas dénué de toxicités, avec plus de 50% des patients présentant des effets indésirables de grade  $\geq 3$  avec notamment ascites, épanchements pleuraux, troubles cognitifs.

Une étude de phase 2, randomisée contre placebo, est attendue. Elle concernera cette des sujets présentant une MS non agressive (indolente ou smoldering) avec des symptômes modérés à sévères non contrôlés par au moins 2 des traitements habituels (anti-histaminiques, IPP, corticoïdes, cromoglycate de sodium). Les résultats de cette étude permettront de connaître la sécurité et l'efficacité de cette nouvelle molécule dans cette indication. Elle pourrait ouvrir la voie à l'utilisation de thérapies ciblées dans les MS non agressives, formes invalidantes de la maladie, pour lesquelles il existe un besoin important de nouvelles thérapeutiques.



## ABSTRACTS :

• **Communication 90** : Prévention des rechutes de purpura thrombotique thrombopénique acquis par le rituximab à un an et trois ans dans les populations caucasiennes et afro-américaines : étude rétrospective.

*Mazepa A. Marshall, University of Minnesota*

• **Communication 2365 et 2366** : Prévention des rechutes de purpura thrombotique thrombopénique acquis par le rituximab à un an et trois ans dans les populations caucasiennes et afro-américaines : étude rétrospective.

*Paul Coppo, Saint-Antoine University Hospital, Paris*

*Katerina Pavenski, St. Michael's Hospital and University of Toronto*



### LE MOT DE L'EXPERT

Pr. Paul Coppo

*Centre de référence des  
microangiopathies thrombotiques*

Cette année, les communications présentées au congrès de l'ASH ont permis de confirmer l'intérêt d'un traitement immunomodulateur par rituximab dans le PTT à la phase aiguë afin de prévenir les rechutes à moyen terme (1 à 2 ans).

De plus, le nanocorps anti-facteur Willebrand caplacizumab voit son rôle précisé puisqu'il permet de gommer les facteurs classiques de mauvais pronostic au diagnostic, et agit de manière complémentaire avec le rituximab en protégeant les patients des exacerbations, des décès et des réponses insuffisantes en attendant que le rituximab améliore l'activité ADAMTS13.



VISIONNEZ L'INTERVIEW  
DE NOTRE EXPERT À L'ASH !

## PRÉVENTION DES RECHUTES DE PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOPÉNIQUE ACQUIS PAR LE RITUXIMAB À UN AN ET TROIS ANS DANS LES POPULATIONS CAUCASIENNES ET AFRO-AMÉRICAINES : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE COMMUNICATION 90

Les auteurs ont analysé 362 patients sur les 775 du registre du consortium américain du purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) pour lesquels les données de traitement du premier épisode étaient disponibles.

Cent trente et un patients ont été traités par rituximab en plus des corticoïdes et des échanges plasmatiques alors que 88 patients n'ont pas reçu de rituximab. Les 43 patients traités par d'autres traitements ont été exclus. Les rechutes ont été définies comme des récurrences du PTTa survenant après une rémission de plus de 30 jours. Ce travail montre que la survie sans rechute est supérieure dans le groupe rituximab versus le groupe sans rituximab à un an (93 % versus 78 %, respectivement,  $p = 0,0002$ ) et à trois ans (82 % versus 66 %, respectivement,  $p = 0,004$ ), mais pas à cinq ans (60 % versus 56 %, respectivement). Le bénéfice du rituximab n'était pas significatif dans le sous-groupe des afro-américains ayant déjà présenté une rechute de PTTa, y compris après ajustement sur la sévérité du PTTa.

En conclusion le rituximab prévient les rechutes de PTTa pendant 1 à 3 ans après son administration à la phase aiguë, en particulier chez les caucasiens. Au-delà de cette période, l'efficacité du rituximab disparaît, ce qui nécessite de continuer de suivre les patients sur l'activité ADAMTS13 pendant des années afin de proposer un traitement préemptif par rituximab en cas de nouveau déficit sévère de l'enzyme (activité < 10 à 20%).

## DONNÉES DE L'ÉTUDE HERCULES : ANALYSE DE L'EFFICACITÉ DU CAPLACIZUMAB DANS LE PTTA EN FONCTION DE LA SÉVÉRITÉ INITIALE DE LA MALADIE ET DU TRAITEMENT INITIAL PAR RITUXIMAB COMMUNICATION 2365 ET 2366

Le caplacizumab est un nanocorps qui empêche la liaison des plaquettes au facteur willebrand en fixant son domaine A1. Il inhibe ainsi la formation de microthrombi dans le purpura thrombopénique thrombocytopénique acquis (PTTa). L'essai de phase III HERCULES a comparé 72 patients traités par caplacizumab à 73 patients traités par placebo, en association à la corticothérapie et aux échanges plasmatiques. Le caplacizumab a permis une réduction de la durée de la thrombopénie (durée pendant laquelle le patient est exposé au décès lié au PTT), de l'incidence des décès (aucun décès dans le groupe caplacizumab, versus 3 dans le groupe placebo) et des exacerbations (5 % dans le groupe caplacizumab, versus 40% dans le groupe placebo) (une exacerbation étant définie par la survenue d'une récurrence de PTTa moins de 30 jours après la rémission). De plus, l'association de caplacizumab au traitement standard a permis une réduction de 36% du volume de plasma administré et du nombre d'échanges plasmatiques, et une réduction de 66% de la durée du séjour en soins intensifs.

### **Efficacité du caplacizumab en fonction de la sévérité initiale de la maladie**

Dans une première présentation, P. Coppo et al. ont analysé les données de cet essai afin d'étudier la différence d'efficacité du caplacizumab entre les groupes de mauvais pronostic (élévation de la troponinémie ou du score de sévérité basé sur l'âge, l'atteinte cérébrale clinique et le taux de LDH ;  $n = 55$ ) et de sévérité intermédiaire ( $n = 90$ ). Parmi

les patients traités par placebo : 2 décès (8 %) et 8 exacerbations (32 %) ont été observés dans le groupe de mauvais pronostic ; versus 1 décès (2,1 %) et 20 exacerbations (41,7 %) dans le groupe de sévérité intermédiaire. Ces données montrent qu'à ce jour il n'existe pas de facteur prédictif de survenue d'une exacerbation au diagnostic du PTTa, et que tout patient doit être considéré comme à risque de cette modalité évolutive. Chez les patients traités par caplacizumab, aucun décès n'a été observé, et seulement 3 exacerbations (10 %) ont été notées dans le groupe de mauvais pronostic alors qu'aucun décès ni exacerbation n'ont été observés dans le groupe de sévérité intermédiaire. L'amélioration de la réponse plaquettaire induite par le caplacizumab était similaire dans les deux groupes (Hazard Ratio à 1,69 [IC 95% 0,94 - 3,04] dans le groupe de mauvais pronostic versus Hazard ratio à 1,59 [IC 95 % 1,02 - 2,47] dans le groupe de sévérité intermédiaire). Ces résultats suggèrent une bonne efficacité de ce médicament quels que soient les facteurs pronostiques initiaux.

### **Efficacité du caplacizumab en fonction du traitement initial par rituximab**

Dans une seconde présentation, les auteurs ont étudié la différence d'efficacité du caplacizumab entre les groupes traités (n = 24) ou non (n = 112) par rituximab à la phase initiale de la maladie. Les patients traités par placebo ont présenté un nombre équivalent d'événements dans les deux groupes : aucun décès et 8 exacerbations (50 %) dans le groupe rituximab, versus 2 décès (3,7 %) et 20 exacerbations (37 %) dans le groupe sans rituximab. Chez les patients traités par caplacizumab, la fréquence de ces événements était également comparable dans les deux groupes : aucun décès ni aucune exacerbation dans le groupe rituximab, versus aucun décès et 3 exacerbations (5,2 %) dans le groupe sans rituximab. Ces résultats suggèrent ainsi que le rituximab ne permet pas de

prévenir les complications précoces du PTTa (décès et résistance au traitement par échanges plasmatiques), survenant les 30 premiers jours. En conclusion, le caplacizumab permet d'agir en temps réel, protégeant les patients du risque de décès et de maladie réfractaire, jusqu'à ce que le rituximab, d'efficacité plus tardive, prenne le relai.

En conclusion de ces deux études, le caplacizumab est efficace dans le PTTa chez tous les patients avec ou sans facteur de mauvais pronostic initial, et ce dès la phase aiguë, au moment où le rituximab n'est pas encore efficace. Le caplacizumab et le rituximab administrés conjointement dès le début de la maladie sont donc complémentaires, le premier étant efficace à court terme et le second à moyen terme.



## ABSTRACTS :

- **Communication 1540** : Efficacité et tolérance de l'interféron alpha dans les syndromes hyperéosinophiliques

*Jean Emmanuel Kahn, Hôpital Ambroise Paré*

- **Communication 840** : Caractéristiques cliniques, évolution à long terme et facteurs prédictifs de rechute après arrêt de l'Imatinib au cours de la leucémie chronique à éosinophiles associée au réarrangement FIP1L1-PDGFR : étude rétrospective à propos de 151 patients.

*Julien Rohmer, Hôpital Foch*



### LE MOT DE L'EXPERT

Pr. Jean-Emmanuel Kahn

*Centre de référence des syndromes hyperéosinophiliques*

Il n'y a eu que deux travaux concernant les SHE dans cette ASH 2019, tous deux issus du centre de référence français des SHE (CEREO).

Concernant la leucémie chronique à éosinophiles associées à FIP1L1-PDGFR (F/P), Julien Rohmer a rapporté les données d'une série nationale de 151 patients F/P+ qui confirme l'efficacité de l'imatinib à faibles doses et surtout la faisabilité d'un arrêt de traitement. Ce travail a surtout permis d'identifier qu'une durée de traitement prolongée par imatinib était un facteur prédictif de maintien de la rémission moléculaire après arrêt de l'imatinib.

Le second travail rétrospectif portait sur l'évaluation de l'efficacité de l'interféron- $\alpha$  dans les SHE non liés à F/P. Malgré les limites rétrospectives et du

faible effectif, cette étude confirme que l'interféron- $\alpha$  garde une place importante dans la prise en charge des SHE, permettant une épargne cortisonique, une rémission clinique et hématologique prolongée chez près d'1/4 des patients.



VISIONNEZ L'INTERVIEW  
DE NOTRE EXPERT À L'ASH !

---

## **EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE DE L'INTERFÉRON ALPHA DANS LES SYNDROMES HYPERÉOSINOPHIQUES**

COMMUNICATION 1540

Les syndromes hyperéosinophiliques (SHE) regroupent un ensemble de pathologies hétérogènes que l'on peut schématiquement répartir en formes clonales (incluant la leucémie chronique à éosinophiles associée au réarrangement FIP1L1-PDGFR (LCE F/P+)), réactionnelles (liées à la sécrétion accrue d'Interleukine 5) ou idiopathiques. Le traitement des SHE non liés à F/P est mal codifié. En cas de corticodépendance, un traitement de deuxième ligne par interféron alpha (IFN- $\alpha$ ) peut être envisagé, mais cette attitude ne repose que sur des séries de faibles effectifs.

Dans ce travail rétrospectif, le centre de référence des SHE (CEREO) présente les données de 29 patients traités par IFN- $\alpha$  pour un SHE (idiopathique 50%, variant lymphoïde 34% et clonal non F/P 14%). La moitié des patients était traitée par la forme pégylée d'interféron- $\alpha$ .

La réponse initiale était bonne avec 83% de réponse (RC+RP) et une baisse de la dose médiane de corticoïdes de 20 à 11 mg à M6 et 9 mg à M12. Néanmoins, après une médiane de suivi de 15 mois, seuls 30% des patients étaient encore traités en raison principalement d'un échec secondaire ou d'une mauvaise tolérance du traitement. Chez 8 (27%) patients, le traitement était poursuivi au long cours avec une bonne tolérance, en association avec une corticothérapie à faible dose (dose médiane de 5 mg/j).

Ce travail est la plus grande série rétrospective concernant l'utilisation d'IFN- $\alpha$  au cours des SHE non F/P. L'efficacité à court terme est bonne et une épargne cortisonique significative est obtenue

chez la plupart des patients. Quand l'IFN- $\alpha$  est utilisé au cours du SHE, il paraît souhaitable afin d'améliorer la tolérance du traitement de débuter par de doses faibles, quitte à augmenter secondairement la posologie en cas de réponse insuffisante.

---

## **CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES, ÉVOLUTION À LONG TERME ET FACTEURS PRÉDICTIFS DE RECHUTE APRÈS ARRÊT DE L'IMATINIB AU COURS DE LA LEUCÉMIE CHRONIQUE À ÉOSINOPHILES ASSOCIÉE AU RÉARRANGEMENT FIP1L1-PDGFR: ÉTUDE RÉTROSPECTIVE À PROPOS DE 151 PATIENTS.**

COMMUNICATION 840

La leucémie chronique à éosinophiles associée au transcrite FIP1L1-PDGFR (LCE F/P) est le SHE clonal le plus fréquent.

Quelques caractéristiques cliniques sont bien connues (sexe masculin, atteinte cardiaque et splénique plus fréquente que dans les autres SHE) de même l'efficacité remarquable du traitement par Imatinib mesylate (IM) ainsi que la possibilité d'une rémission prolongée après l'arrêt. Néanmoins, il n'existe à ce jour aucune étude épidémiologique concernant cette pathologie, et les faibles effectifs des séries publiées n'ont pas permis d'identifier à ce jour des facteurs prédictifs de rechute à l'arrêt du traitement par IM.

En collaboration avec le Groupe des Biologistes Moléculaires en Hématologie Maligne (GBMHM), le CEREO rapporte les données d'une cohorte rétrospec-

tive nationale de 151 patients. L'incidence estimée était de 0,18 cas par an et par million d'habitants, soit environ 10 nouveaux cas par an en France. Certaines caractéristiques précédemment rapportées étaient confirmées, telles la très nette prédominance masculine (95% d'hommes), 60% de splénomégalie, 20% d'atteintes cardiaques, l'élévation fréquente de la vitamine B12 et de la tryptase, et à contrario des taux bas d'IgE totales et de CRP. Ceci suggère que la recherche du transcrite ne devrait être réalisé que chez des patients avec un profil évocateur et que les SHE sont (en dehors de facteurs confondants tels que les infections ou la thrombose) des pathologies peu inflammatoires.

Ces données confirment également l'efficacité constante de l'IM, même à faible dose (100 mg/j) sans qu'aucune mutation de résistance n'ait été rapportée. Un tiers des patients ont fini par arrêter le traitement par IM, avec un taux de rémission sans traitement de 57%.

Les facteurs de risques associés à la rechute après arrêt de l'IM étaient un amaigrissement (10% de perte de poids sur 6 mois), une durée prolongée avant la mise sous traitement et une durée de traitement plus courte. Malheureusement, la surveillance de la rémission moléculaire après arrêt de l'IM étant insuffisante, et il est probable que certaines rechutes moléculaires isolées aient été méconnues.

Cette série, de très loin la plus grande série rétrospective rapportée concernant cette pathologie rare, est susceptible d'induire un changement des pratiques. Il paraît légitime de traiter tous les patients, de traiter précocement après le diagnostic, et de traiter plus longtemps les patients (une seule rechute pour l'instant a été constatée après 5 ans de traitement).

Enfin, cette étude souligne également l'importance de la surveillance de la rémission moléculaire à l'arrêt du traitement par IM afin d'identifier plus précocement les patients rechuteurs.





# LES PROCHAINS RENDEZ-VOUS DE LA FILIÈRE

- **29 Février** : Journée internationale des maladies rares.
- **6 Mars** : Journée régionale interactive maladies rares immuno-hématologiques édition "Antilles", La Martinique.
- **1, 2 & 3 Avril** : 40ème congrès de la Société Française d'Hématologie et session MaRIH, Paris.
- **3 Avril** : Journée scientifique du centre de référence des angioedèmes à kinines (CREAK), Toulouse.
- **15 Mai** : Journée nationale du centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte (CERECAL), Paris.
- **29 Mai** : Emission médicale MaRIH "Ces situations rares qui nous posent toujours problèmes II", en direct sur internet.
- **12 Juin** : Réunion scientifique du centre de référence des histiocytoses, Paris.
- **17 Juin** : Journée nationale du centre de référence de la maladie de Castleman, Paris.
- **18 Juin** : 6<sup>e</sup> journée nationale maladies rares immuno-hématologiques MaRIH, Paris.
- **18 Septembre** : 18<sup>e</sup> réunion annuelle du centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant (CEREVANCE), Paris.
- **25 Septembre** : Réunion annuelle du centre de référence des syndromes hyperéosinophiliques (CEREO), Paris.
- **Début Octobre** : Journée régionale interactive maladies rares immuno-hématologiques édition "Bretagne", Rennes.
- **9 Octobre** : Journée annuelle du centre de référence des aplasies médullaires, Paris.
- **16 Octobre** : 13<sup>e</sup> réunion annuelle du centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNRMAT), Paris.
- **11 Décembre** : Journée nationale du centre de référence des déficits immunitaires héréditaires CEREDIH, Paris.
- **5, 6, 7 & 8 Décembre** : Congrès de l'American Society of Hematology (ASH), San Diego, Californie.
- **9, 10 & 11 Décembre** : 82<sup>e</sup> congrès de la Société Nationale Française de Médecine Interne avec une session d'actualités maladies rares immuno-hématologiques (11 Décembre), Dijon.



RETROUVEZ L'AGENDA DE LA FILIÈRE ET DE SES CENTRES DE RÉFÉRENCE SUR LE SITE [WWW.MARIH.FR](http://WWW.MARIH.FR), RUBRIQUE «AGENDA».