



# REVUE POST-ASH MARIH

---

LE REGARD DES JEUNES HÉMATOLOGUES ET  
INTERNISTES SUR LES MALADIES RARES IMMUNO-  
HÉMATOLOGIQUES À L'ASH 2015

---

Anémie de Blackfan-Diamond - Anémie hémolytiques auto-immune - Aplasies médullaires - Histiocytoses - Microangiopathies thrombotiques - Neutropénies cycliques - Purpura thrombopénique immunologique





# PRÉAMBULE

Cette année lors du congrès de l'American Society of Hematology (ASH), de nombreuses sessions éducationnelles étaient consacrées aux maladies immuno-hématologiques parmi lesquelles une très belle présentation de Ivo Touw sur les neutropénies chroniques sévères au cours d'une des sessions plénières. La rareté de ces pathologies rend souvent difficile leur étude, ce qui souligne l'importance de développer des groupes de travail et des filières telles que la filière MaRIH.

Parmi les études originales portant sur des maladies dans le périmètre de la filière MaRIH, on peut noter les résultats d'un essai de phase 3 démontrant l'efficacité du rituximab en 1ère ligne chez les patients atteints d'anémie hémolytique auto-immune à anticorps chauds et présentée par Marc Michel pour le compte du Centre de Référence des Cytopénies Auto-immunes de l'adulte. Un autre travail a aussi pu être mené aux Etats-Unis dans l'aplasie médullaire soulignant l'intérêt de l'eltrombopag en 1ère ligne en association au traitement standard sérum anti-lymphocytaire + ciclosporine. D'autres études intéressantes, cliniques et/ou translationnelles, ont été rapportés notamment dans le domaine des thrombopénies immunologiques, des anémies hémolytiques auto-immunes, de la maladie des agglutinines froides, des microangiopathies thrombotiques, de l'aplasie médullaire réfractaire, des histiocytoses, de l'anémie de Blackfan-Diamond et des neutropénies cycliques.



Revue rédigée par Etienne Crickx, interne en médecine interne à Henri-Mondor et Corentin Orvain, interne en hématologie au CHU d'Angers.

## REVUE RELUE ET VALIDÉE PAR :

- Pr Marc Michel (Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte)
- Pr Régis Peffault de Latour (Centre de référence des aplasies médullaires et coordinateur de la filière)
- Pr Paul Coppo (Centre de référence des microangiopathies thrombotiques)
- Pr Abdellatif Tazi (Centre de référence de l'histiocytose Langerhansienne)
- Dr Jean Donadieu (Registre neutropénies chroniques)
- Dr Thierry Leblanc et Pr Lydie Da Costa (Observatoire de l'anémie de Blackfan-Diamond)



<b>ANEMIE DE BLACKFAN-DIAMOND</b>	<b>P.6</b>
Inhibition de la calmoduline: nouvelle voie thérapeutique dans l'anémie de Blackfan-Diamond ?	p.6
De l'identification du rôle de HSP70 dans l'anémie de Blackfan-Diamond à de nouvelles possibilités thérapeutiques	p.6
<b>ANEMIE HEMOLYTIQUE AUTO-IMMUNE</b>	<b>P.7</b>
Le premier essai randomisé contrôlé évaluant l'intérêt du rituximab en première intention dans les anémies hémolytiques auto immunes.	p.7
Utilité de l'eculizumab dans la maladie des agglutinines froides : résultats d'un essai de phase II.	p.8
<b>APLASIES MEDULLAIRES</b>	<b>P.8</b>
Impact de l'eltrombopag sur l'évolution clonale dans les aplasies médullaires réfractaires.	p.8
L'ajout de l'eltrombopag au traitement par SAL-ciclosporine dans l'aplasie médullaire: nouveau standard?	p.9
<b>HISTIOCYTOSES</b>	<b>P.10</b>
Histiocytose Langerhansienne : Démembrement du profil mutationnel des histiocytoses par séquençage de nouvelle génération et implications pour la thérapie ciblée: résultats d'une étude collaborative.	p.10
Syndrome d'activation macrophagique NK dépendant : Une étude pilote évaluant un anticorps anti-interféron gamma dans le traitement des lymphohistiocytoses hémophagocytaires primitives de l'enfant.	p.12
<b>MICROANGIOPATHIES THROMBOTIQUES</b>	<b>P.13</b>
Un test simple et rapide permettant la distinction entre syndrome hémolytique et urémique atypique et purpura thrombotique thrombocytopenique et prédisant la réponse à l'eculizumab ?	p.13
<b>NEUTROPENIES CYCLIQUES</b>	<b>P.14</b>
Les facteurs de croissance granulocytaires dans les neutropénies cycliques sont efficaces et ne sont pas associés avec un risque excessif de transformation maligne.	p.14
<b>PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE</b>	<b>P.14</b>
L'identification de gènes impliqués dans le PTI par séquençage de l'exome.	p.14
Un essai randomisé évaluant le romiplostim chez les enfants atteints de PTI.	p.15

## INHIBITION DE LA CALMODULINE : NOUVELLE VOIE THÉRAPEUTIQUE DANS L'ANÉMIE DE BLACKFAN-DIAMOND ?

ABSTRACT 672

### Calmodulin Inhibition Rescues the Effects of Ribosomal Protein Deficiency in In Vitro and In Vivo Diamond Blackfan Anemia Models.

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

L'anémie de Blackfan-Diamond (ABD) est liée à des mutations de gènes codant pour des protéines ribosomales (PR), *RPS19* étant celui le plus souvent muté (25%). L'haplo-insuffisance d'une des PR induit une accumulation de PR libres capables de séquestrer MDM2 et aboutit *in fine* à une activation de p53 qui serait responsable de l'apoptose des progéniteurs érythrocytaires. Ce très beau travail fondamental réalisé dans plusieurs modèles cellulaires et animaux a permis de montrer que plusieurs kinases dépendant de la calmoduline (dont Chk1 et Chk2) sont impliquées dans la phosphorylation et l'activation de p53. L'inhibition de la calmoduline bloque l'activité transcriptionnelle de p53 et permet un rétablissement de la différenciation érythroïde et une normalisation du taux d'hémoglobine. Les inhibiteurs de Chk2 sont également efficaces. Selon les auteurs, inhiber la calmoduline ou Chk2 constitue ainsi une potentielle nouvelle approche thérapeutique dans l'ABD. On peut néanmoins être inquiet des conséquences liées à une inhibition prolongée de la voie p53 chez les patients.

---

## DE L'IDENTIFICATION DU RÔLE DE HSP70 DANS L'ANÉMIE DE BLACKFAN-DIAMOND À DE NOUVELLES POSSIBILITÉS THÉRAPEUTIQUES

ABSTRACT 671

### HSP70, the Key to Account for Erythroid Tropism of Diamond-Blackfan Anemia?

Marc Gastou, Sarah Rio, Mickael Dussiot, Narjisse Karboul, Thierry Leblanc, Margaux Sevin, Olivier Bluteau, Narla Mohandas, William Vainchenker, Carmen Garrido, Eric Solary, Olivier Hermine et Lydie Da Costa.

Plusieurs mutations dans des gènes codant pour des protéines ribosomiques ont été identifiées dans l'anémie de Blackfan-Diamond, avec des phénotypes différents selon le gène incriminé. Alors que l'haploinsuffisance en RPL5 ou RPL11 diminue drastiquement la prolifération érythroïde, retarde la différenciation érythroïde et augmente l'apoptose, l'haploinsuffisance en RPS19 diminue la prolifération des érythroblastes sans induire d'apoptose excessive et sans retard de différenciation érythroïde. HSP70 est une protéine chaperone empêchant au cours de la différenciation érythroïde terminale, le clivage de GATA1, facteur de transcription essentiel dans l'érythropoïèse. Dans ce travail, alors que les niveaux de HSP70 et de GATA1 sont très diminués en cas d'haploinsuffisance en RPL5 et RPL11, ces niveaux restent normaux en cas d'haploinsuffisance RPS19 et peut donc expliquer



ces phénotypes différents. De manière très intéressante, il s'avère que HSP70 est dégradée par le protéasome et que l'inhibition de celui-ci permet de restaurer des niveaux normaux de HSP70. Par ailleurs, la transfection d'un ADN complémentaire normal de HSP70 via un lentivirus dans des cellules CD34+ haploinsuffisantes RPL5 et RPL11 permet de restaurer HSP70, GATA1 et la prolifération érythroïde. Ainsi, il apparaît que restaurer l'expression de HSP70 chez certains patients au cours de l'anémie de Blackfan-Diamond est une piste très prometteuse dans cette pathologie où les traitements actuels sont limités et non dénués d'effets secondaires.

## ANÉMIE HEMOLYTIQUE AUTO-IMMUNE

### **LE PREMIER ESSAI RANDOMISÉ CONTRÔLÉ EN DOUBLE AVEUGLE VERSUS PLACEBO ÉVALUANT L'INTÉRÊT DU RITUXIMAB EN PREMIÈRE INTENTION DANS LES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES AUTO IMMUNES.**

ABSTRACT 3338

#### **A Multi-Centre Randomized and Double-Blind Controlled Trial of Rituximab for Warm Autoimmune Hemolytic Anemia in Adults**

Marc Michel, Louis Terriou, Françoise Roudot-Thoraval, Mohamed Hamidou, Mikael Ebbo, Guillaume Le Guenno, Sylvain Audia, Bruno Royer, Anne-Sophie Morin, Jean Marie Michot, Arnaud Jaccard, Laurent Frenzel, Corinne Haioun, Mehdi Khellaf et Bertrand Godeau.

Le centre de référence français des cytopénies auto-immunes de l'adulte a mené un essai multicentrique de phase III randomisé, contrôlé contre placebo, en double aveugle, comparant un traitement standard (corticoïdes seuls) et un traitement par rituximab et corticoïdes dans les anémies hémolytiques auto-immunes chaudes primitives nouvellement diagnostiquées. Trente-deux patients ont été inclus (âge moyen de 71 ans) et ont reçu de la prednisone (1mg/kg avec un protocole de décroissance), ainsi que du rituximab (2 injection de 1g à 15 jours d'intervalle, n=16) ou un placebo (n=16). Le critère principal de jugement était le taux de réponse global à un an (réponses complètes et réponses partielles), et était de 75% (11 RC and 1 RP) dans le groupe rituximab contre 31% (5 RC) dans le groupe placebo (p=0.032). Trois patients décédaient avant l'évaluation (tous dans le groupe placebo), et un total de 7 infections sévères étaient reportées dans la première année de suivi, 5 dans le groupe placebo et 2 dans le groupe rituximab (p=0.39), dont 2 pneumocystoses (1 dans chaque groupe).

En conclusion, si le rituximab apporte comme attendu un avantage en terme d'efficacité par rapport au placebo, les données de tolérance sont rassurantes dans cette population relativement âgée. De plus, le nombre d'infections et de décès est moindre dans le groupe rituximab, peut-être grâce à l'épargne cortisonique réalisée, et encourage à prescrire ce traitement en première ligne dans les anémies hémolytiques auto-immunes chaudes primitives.

---

## UTILITÉ DE L'ECULIZUMAB DANS LA MALADIE DES AGGLUTININES FROIDES : RÉSULTATS D'UN ESSAI DE PHASE II.

ABSTRACT 274

### Complement Inhibition with Eculizumab in Patients with Cold Agglutinin Disease (CAD): Results from a Prospective Phase II Trial (DECADE Trial)

Alexander Röth, Martin Bommer, Andreas Hüttmann, Dörte Herich-Terhürne, Nils Kuklik, Lenz Veronika, Hubert Schrezenmeier et Ulrich Dührsen.

Une équipe allemande a rapporté les résultats d'un essai ouvert de phase II évaluant l'efficacité de l'eculizumab dans la maladie des agglutinines froides (MAF) chez 13 patients. Le traitement était prescrit à la dose de 600mg/semaine durant un mois, puis 900mg/semaine jusqu'à la 26ème semaine (certains patients avaient déjà reçu d'autres traitements antérieurement). Bien que la concentration de LDH soit réduite de 56% après 26 semaines de traitement (critère principal), le taux moyen d'hémoglobine augmentait seulement de 9.6g/dl à 10.1 g/dl, soit une augmentation non significative. Le bénéfice semblait surtout important chez un patient avec une hémolyse intravasculaire majeure.

En conclusion, l'eculizumab ne semble pas être une thérapie de choix dans la MAF, à l'exception de patients réfractaires avec une hémolyse intravasculaire prédominante.

## APLASIES MÉDULLAIRES

### IMPACT DE L'ELTROMBOPAG SUR L'ÉVOLUTION CLONALE DANS LES APLASIES MÉDULLAIRES RÉFRACTAIRES.

ABSTRACT 300

### Impact of Eltrombopag on Expansion of Clones with Somatic Mutations in Refractory Aplastic Anemia.

Bhumika J. Patel, Bartlomiej Przychodzen, Michael J. Clemente, Cassandra M. Hirsch, Tomas Radivoyevitch, Swapna Thota, Aziz Nazha, Hetty E. Carraway, Mikkael A. Sekeres et Jaroslaw P. Maciejewski.

Alors que l'eltrombopag est un traitement de plus en plus présent dans l'aplasie médullaire idiopathique il persiste des doutes quant à son implication dans l'expansion clonale et à l'évolution vers un syndrome myélodysplasique. Dans cette étude, 13 patients traités par eltrombopag ont été suivis par next generation sequencing (NGS). Trois patients avaient déjà une mutation clonale au moment de l'initiation du traitement (*CEBPA*, *EZH2* et *BCOR*). Chez le patient avec une mutation *EZH2*, des mutations de *RUNX1* et *U2AF1* sont apparues au cours du suivi. Quatre autres patients ont présenté des nouvelles mutations au cours du suivi (*CEBPA*, *BCOR*, *DNMT3A* et *UA2FI*) dont un au moment de la transformation en leucémie aiguë myéloblastique. En l'absence d'études randomisées, il reste difficile de déterminer l'origine précise de ces évolutions clonales entre l'imputabilité



de l'eltrombopag ou l'évolution naturelle de l'aplasie médullaire. La prudence reste donc de mise. Pour répondre à cette question, un essai est en cours dont la France y participe (RACE, NCT02099747).

## L'AJOUT DE L'ELTROMBOPAG AU TRAITEMENT PAR SAL-CICLOSPORINE DANS L'APLASIE MÉDULLAIRE: NOUVEAU STANDARD?

LATE-BREAKING ABSTRACT 2

### Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia Accelerates Count Recovery and Increases Response Rates.

Danielle M. Townsley, Bogdan Dumitriu, Phillip Scheinberg, Ronan Desmond, Xingmin Feng, Olga Rios, Barbara Weinstein, Janet Valdez, Thomas Winkler, Marie Desierto, Harshraj Leuva, Colin Wu, Katherine R. Calvo, Andre Larochelle, Cynthia E. Dunbar et Neal S. Young.

Dans cette étude, 82 patients atteints d'aplasie médullaire idiopathique, dont 21% d'enfants, ont reçu 3 schémas thérapeutiques différents intégrant l'eltrombopag en plus du standard sérum anti-lymphocytaire (SAL) – ciclosporine, de J1 à M6, de J14 à M3 et de J14 à M6. En comparaison aux données historiques rapportant 12% de rémission complète, 37% des patients inclus dans l'étude obtenaient une rémission complète et ce taux atteignait 54% pour ceux qui recevaient l'eltrombopag dès le début du traitement. Néanmoins, 12 patients ont dû avoir recours à une allogreffe du fait soit d'une rechute (3 patients), d'une résistance au traitement avec un statut hématologique inchangé et nécessitant un même rythme de transfusion qu'avant eltrombopag (6 patients) ou d'une évolution vers une myélodysplasie (3 patients). Une évolution clonale est survenue chez 7 patients, taux qui ne semble pas plus important que dans les cohortes historiques. Pour répondre à cette question, un essai, auquel la France participe, est actuellement en cours (RACE NCT02099747).

Table. Hematologic Response		
	3 months N (%)	6 months N (%)
<b>All Cohorts (n=88)</b>	82	74
<b>OR</b>	66 (80)	<b>63 (85)</b>
<b>PR</b>	43 (52)	34 (46)
<b>CR</b>	23 (28)	<b>25 (34)</b>
<b>Cohort 1 (n=30)</b>		
<i>EPAG d14 – 6 mos</i>	30	30
<b>OR</b>	23 (77)	<b>24 (80)</b>
<b>PR</b>	18 (60)	14 (47)
<b>CR</b>	5 (17)	<b>10 (33)</b>
<b>Cohort 2 (n=31)</b>		
<i>EPAG d14 – 3mos</i>	31	31
<b>OR</b>	24 (77)	<b>27 (87)</b>
<b>PR</b>	16 (52)	19 (61)
<b>CR</b>	8 (26)	<b>8 (26)</b>
<b>Cohort 3 (n=27)</b>		
<i>EPAG d1 – 6mos</i>	21*	13*
<b>OR</b>	19 (90)	<b>12 (92)</b>
<b>PR</b>	9 (43)	5 (39)
<b>CR</b>	10 (48)	<b>7 (54)</b>

\*Evaluable as of 10/29/2015

Overall response (OR) = blood counts no longer meeting criteria for SAA

Partial response (PR) = blood counts not meeting criteria for SAA or CR

Complete response (CR) = ANC  $\geq$ 1,000/ $\mu$ L, hemoglobin  $\geq$ 10 gm/dL, and platelets  $\geq$ 100,000/ $\mu$ L.

## HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE : DÉMEMBREMENT DU PROFIL MUTATIONNEL DES HISTIOCYTOSES PAR SÉQUENÇAGE DE NOUVELLE GÉNÉRATION ET IMPLICATIONS POUR LA THÉRAPIE CIBLÉE: RÉSULTATS D'UNE ÉTUDE COLLABORATIVE.

ABSTRACT 481

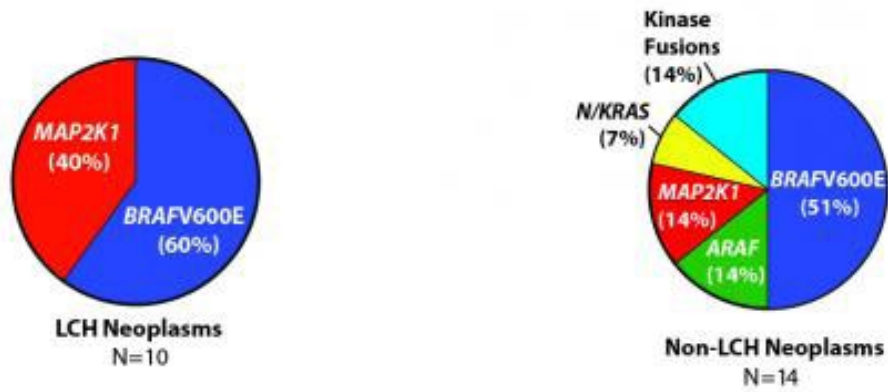
### Diverse and Targetable Kinase Alterations Drive Histiocytic Neoplasms

Benjamin Heath Durham, Eli L. Diamond, Julien Haroche, Zhan Yao, Jing Ma, Sameer A. Parikh, John Choi, Eunhee Kim, Fleur Cohen- Aubart, Stanley Chun-Wei Lee, Yijun Gao, Jean-Baptiste Micol, Patrick Campbell, Michael P. Walsh, Brooke Sylvester, Igor Dolgalev, Aminova Olga, Adriana Heguy, Paul Zappile, Joy Nakitandwe, James Dalton, David W Ellison, Juvianee Estrada-Veras, Mario Lacouture, William A. Gahl, Phil Stephens, Vincent A. Miller, Jeffrey Ross, Siraj Ali, Sebastien Héritier, Jean Donadieu, David Solit, David M. Hyman, Jose Baselga, Filip Janku, Barry S. Taylor, Christopher Y. Park, Ahmet Dogan, Zahir Amoura, Jean-Francois Emile, Raajit K. Rampal, Neal Rosen, Tanja A. Gruber et Omar Abdel-Wahab.

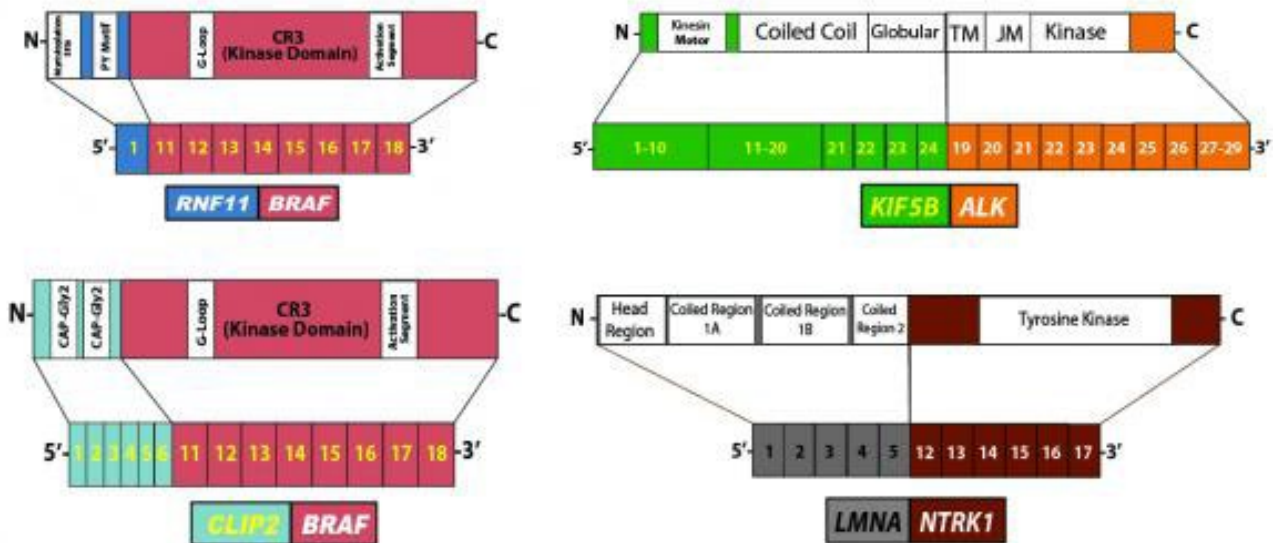
L'histiocytose langerhansienne (HL) et la maladie d'Erdheim Chester (MEC) sont des myeloproliférations clonales inflammatoires, dans lesquelles la mutation somatique BRAFV600E est retrouvée chez 50% des patients. Cependant, dans la quasi-totalité des cas la voie des MAPkinases est activée laissant présager la présence d'autres mutations expliquant cette activation. Cette étude présente les résultats du séquençage complet de l'exome de 24 patients avec HL (n=10) et MEC (n=14) ainsi que les données de RNAseq pour 13 d'entre eux, réalisés sur biopsies congelées et les cellules mononucléées du sang périphérique. Chez 100% des patients, au moins une altération de kinase activatrice était retrouvée (**Figure 1A**). Au cours de la MEC, des mutations *MAP2K1* et *ARAF* ont été identifiées pour la première fois. En plus des mutations ponctuelles, le RNAseq a permis l'identification de fusions de protéines kinases récurrentes (notamment *RNF11-BRAF*, *CLIP2-BRAF*, *KIF5B-ALK* et *LMNA-NTRK1*, **Figure 1B**). Ces protéines de fusion conféraient un potentiel de croissance indépendant des cytokines dans une lignée cellulaire. En fonction du type de protéine de fusion, une inhibition in vitro était obtenue sous inhibiteurs de MEK ou d'ALK. Ces altérations étaient confirmées sur 37 patients avec ECD non mutés pour *BRAF*. Deux patients ayant une MEC réfractaire aux traitements usuels et une mutation *MAP2K1* ont été traités par thérapie ciblée anti-MEK et un patient ayant une mutation *ARAF* a reçu du sorafenib en sauvetage, avec une réponse clinique significative (**Figure 1C**).

En conclusion, ce travail confirme la présence de mutations des gènes codant pour des protéines de la voie des MAP kinases, identifie pour la première fois des translocations activatrices de cette même voie et démontre que ces altérations sont sensibles à un traitement par des inhibiteurs de tyrosines kinases.

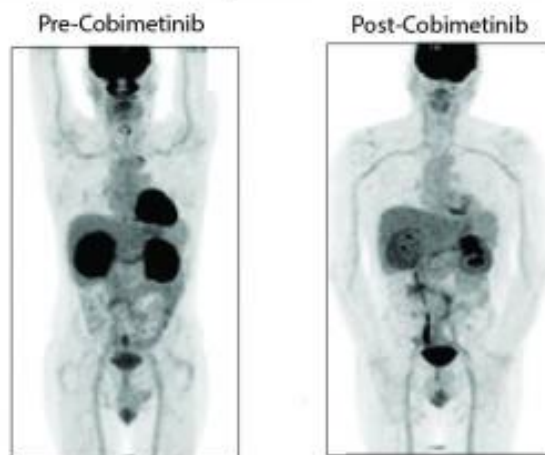
### A. Combined Whole Exome Sequencing/RNA-sequencing cohort



### B. Kinase Fusions Identified in non-LCH patients



### C. Response of MAP2K1-mutant non-LCH patient to MEK inhibition.



# SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE NK DÉPENDANT: UNE ÉTUDE PILOTE ÉVALUANT UN ANTICORPS ANTI-INTERFÉRON GAMMA DANS LE TRAITEMENT DES LYMPHOHISTIOCYTOSES HÉMOPHAGOCYTAIRES PRIMITIVES DE L'ENFANT.

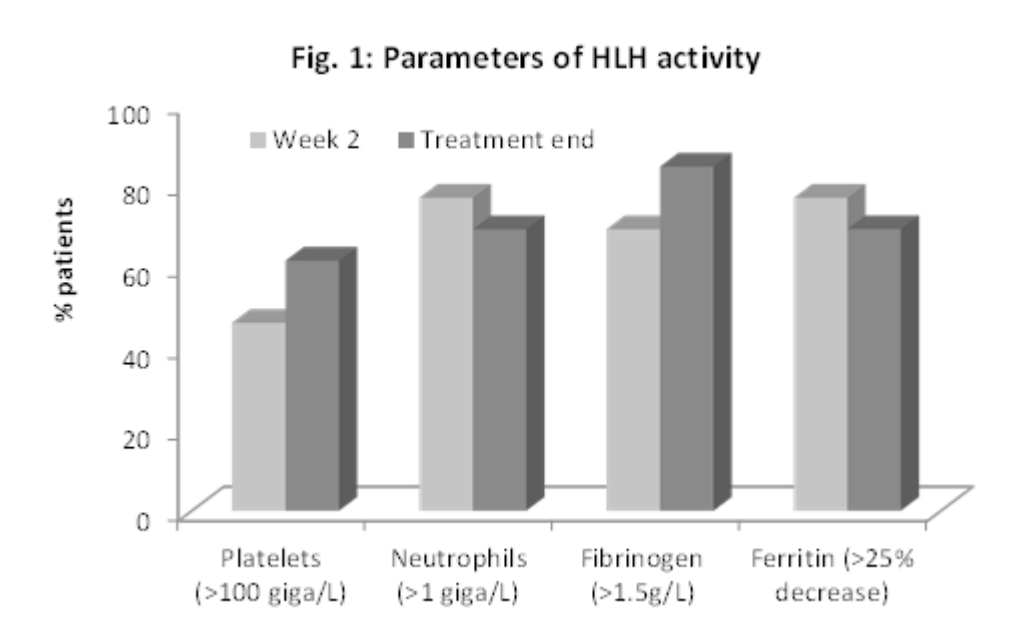
LATE BREAKING ABSTRACT 3

## A Novel Targeted Approach to the Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) with an Anti-Interferon Gamma (IFN $\gamma$ ) Monoclonal Antibody (mAb), NI-0501: First Results from a Pilot Phase 2 Study in Children with Primary HLH

Michael Jordan, Franco Locatelli, Carl Allen, Fabrizio De Benedetti, Alexei A. Grom, Maria Ballabio, Walter Giovanni Ferlin, NI-0501-04 Study Group et Cristina De Min.

L'interféron gamma est une cytokine jouant un rôle clé dans les lymphohistiocytoses hémophagocytaires (HLH) de l'enfant. Les auteurs de cette étude de phase II ouverte multicentrique rapportent les résultats de l'administration d'un anticorps anti-interféron gamma chez des enfants avec une HLH primitive. Treize enfants (âge médian 1 an) ont été traités avec 4 injections de NI-0501 et de la dexaméthasone. Ils présentaient un tableau sévère d'HLH, et recevaient ce traitement en seconde ligne pour 12 d'entre eux. Globalement, le NI-0501 permettait une amélioration biologique chez la plupart des patients (**Figure 1**) et 9 patients se sont améliorés cliniquement, permettant une allogreffe chez 7 d'entre eux (2 étaient encore en attente de greffe). Deux enfants non répondeurs sont décédés. Le profil de tolérance semblait bon, sans infection liée à un déficit en interféron, mais un enfant a développé une fasciite nécrosante à pyocyanique.

En conclusion, ce traitement innovant pourrait permettre de réduire la toxicité hématologique des approches thérapeutiques classiques de l'HLH primitive, avec un risque d'infection raisonnable. Le bénéfice clinique dans cette population de patients difficiles à traiter est à confirmer à plus large échelle. Une étude évaluant le NI-0501 en première ligne thérapeutique est en cours.



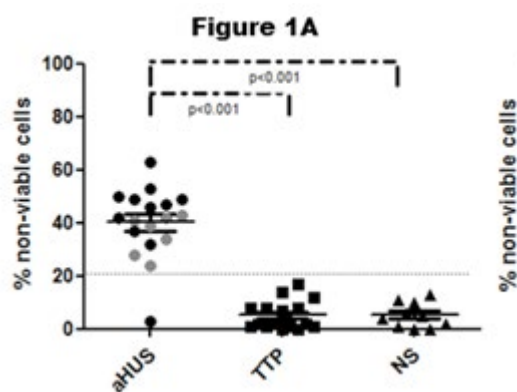
## UN TEST SIMPLE ET RAPIDE PERMETTANT LA DISTINCTION ENTRE SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE ATYPIQUE ET PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPÉNIQUE ET PRÉDISANT LA RÉPONSE À L'ECULIZUMAB ?

ABSTRACT 103

### Modified Ham Test Distinguishes aHUS from TTP and Predicts Response to Eculizumab

Eleni Gavriilaki, Xuan Yuan, Zhaohui Ye, Michael B. Streiff, Thomas S Kickler, Alison R Moliterno, John Sperati et Robert A. Brodsky.

L'équipe du Johns Hopkins Hospital à Baltimore rapporte la mise au point et la validation d'un test de Ham modifié permettant une orientation diagnostique et thérapeutique en cas de syndrome de microangiopathie thrombotique (MAT) chez l'adulte. Le principe du test est de mesurer la viabilité d'une lignée cellulaire myéloïde déficiente en régulateurs du complément CD55 et CD59 (phénotype de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne), après incubation avec le sérum du patient. Le déficit en CD55 et CD59 rend la lignée sensible à une lyse par le système du complément en cas de dérégulation de la voie alterne comme observé dans les syndromes hémolytiques et urémiques atypiques (SHUa). Le test a été évalué chez 29 patients avec un syndrome de MAT : N=15 avec un purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT) défini par une activité ADAMTS13  $\leq$  10%, 13 avec un SHUa, et 1 avec une MAT indéterminée (**figure 1A**, les points gris sont les patients traités par eculizumab).



L'analyse ROC avec un seuil de viabilité à 20.5% permettait un diagnostic de SHUa avec une sensibilité de 94.1% et une spécificité de 100%. De manière intéressante, tous les patients au-dessus de ce seuil traités par eculizumab (n=12) avaient une réponse complète au traitement.

En conclusion, si sa valeur était confirmée sur une plus grande série de patients, ce test pourrait aider au diagnostic de SHUa et au diagnostic différentiel rapide en présence d'un syndrome de MAT, et permettre ainsi la mise en route rapide d'un traitement approprié. Les principales limitations de cette approche sont son accessibilité limitée à quelques centres experts, ainsi que la diffusion (et la culture) de la lignée cellulaire utilisée. Une standardisation est également à envisager.

### LES FACTEURS DE CROISSANCE GRANULOCYTAIRES DANS LES NEUTROPÉNIES CYCLIQUES SONT EFFICACES ET NE SONT PAS ASSOCIÉS AVEC UN RISQUE EXCESSIF DE TRANSFORMATION MALIGNE.

ABSTRACT 996

Long Term Outcomes for Patients with Cyclic Neutropenia Treated with Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF).

David C. Dale, Audrey Anna Bolyard, Merideth L. Kelley, Vahagn Makaryan, Mary Ann Bonilla, Laurence A. Boxer, Sabine Mellor-Heineke, Karl Welte, Peter E. Newburger et Cornelia Zeidler.

Les auteurs de cette communication ont rapporté l'expérience du registre international des neutropénies chroniques sévères avec un intérêt particulier pour les 308 patients atteints de neutropénie cyclique. Alors qu'il est retrouvé 40 cas de sepsis sévère et 17 décès dans le groupe ne recevant pas de facteurs de croissance granulocytaires, ceux recevant du G-CSF 2 à 3 fois par semaine n'ont pas présenté de complication notable. Contrairement aux neutropénies congénitales sévères, l'utilisation de G-CSF dans les neutropénies cycliques ne semble pas conférer un risque accru de transformation en hémopathie myéloïde. Ceci a d'ailleurs été rappelé par Ivo Touw au cours d'une des sessions plénières.

## PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

### L'IDENTIFICATION DE GÈNES IMPLIQUÉS DANS LE PTI PAR SÉQUENÇAGE DE L'EXOME.

ABSTRACT 73

Genes Influencing the Development and Severity of Chronic ITP Identified through Whole Exome Sequencing.

Jenny M. Despotovic, Linda M. Polfus, Jonathan M. Flanagan, Carolyn M. Bennett, Michele P Lambert, Cindy Neunert, Manjusha Kumar, Robert J. Klaassen, Courtney Thornburg, Michael Jeng, Michael Recht, Susan E. Kirk, Alexis A. Thompson, Diane J. Nugent, Ellis J. Neufeld, James B. Bussel, Eric Boerwinkle et Rachael F. Grace.

Un séquençage de l'exome de 262 enfants atteints de thrombopénie immunologique a été effectué et comparé à un groupe contrôle. Ceci a permis de montrer que des variants de gènes impliqués dans l'immunité cellulaire étaient présents de manière plus importante chez les patients atteints de PTI. Un variant du gène *IFNA17* impliqué dans la sécrétion du TGF- $\beta$  est retrouvé chez 26% des patients atteints de PTI. D'ailleurs, ce variant était plus fréquemment retrouvé chez les patients présentant un PTI plus sévère et nécessitant un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne. D'autres variants de gènes impliqués dans le nombre et la fonction des lymphocytes T ont également été retrouvés. Même si ces résultats nécessitent confirmation, il s'agit d'un des premiers travaux évaluant cette stratégie dans le PTI.



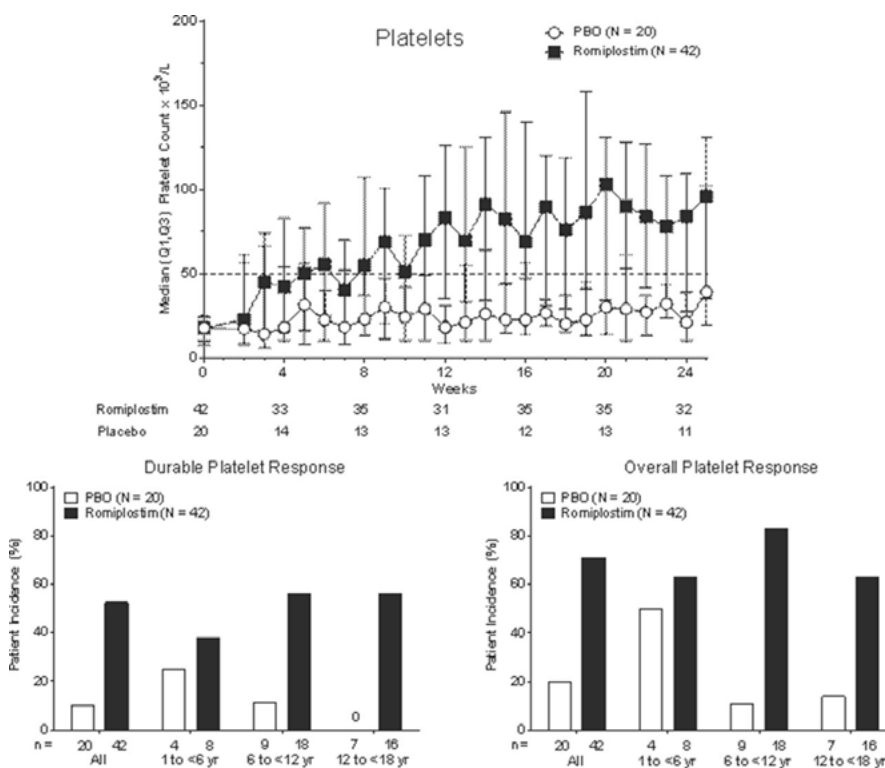
# UN ESSAI RANDOMISÉ ÉVALUANT LE ROMIPILOSTIM CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS DE PTI.

ABSTRACT 7

## A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Safety and Efficacy of Romiplostim in Children with Immune Thrombocytopenia (ITP).

Michael D. Tarantino, James B. Bussel, Victor S. Blanchette, Jenny Despotovic, Carolyn Bennett, Ashok Raj, Bronwyn Williams, Donald Beam, Jaime Morales, Melissa J. Rose, Nancy Carpenter, Kun Nie<sup>1</sup> et Melissa Eisen.

Cet essai a randomisé 62 enfants présentant une thrombopénie immunologique évoluant depuis plus de 6 mois entre romiplostim et placebo. Soixante et onze pourcents des patients recevant le romiplostim ont eu une réponse plaquettaire contre seulement 20% de ceux recevant le placebo. Les complications hémorragiques semblaient moins importantes dans le bras romiplostim. Le traitement était finalement bien toléré avec aucun arrêt du traitement lié à un effet indésirable. Les patients traités par romiplostim n'ont pas présenté d'événements thrombo-emboliques ou néoplasiques mais le suivi reste court (8 mois). Comme cela a déjà été bien montré chez l'adulte, le romiplostim est un traitement efficace dans le PTI de l'enfant même s'il faut rester prudent sur son utilisation au long cours, le recul de ces essais restant court.







# LES PROCHAINS RENDEZ-VOUS DE LA FILIÈRE

---

DU 23 AU 25 MARS 2016 : **36ÈME CONGRÈS DE LA SFH**

PALAIS DES CONGRÈS, PARIS.

La filière vous invite à assister à sa session « Actualités autour des maladies rares immuno-hématologiques » le 23 mars 2016, de 10h45 à 12h15 : Syndrome hyperéosinophilique (Dr Jean-Emmanuel Kahn et Dr Guillaume Lefèvre), Déficits immunitaires (Pr Claire Fieschi), cytopénies auto-immunes de l'enfant (Dr Nathalie Aladjidi), ADAMTS13 et PTT (Pr Paul Coppo et Pr Agnès Veyradier).

---

12 MAI 2016 : **2ÈME WEBCAST EN DIRECT**

**Grossesse et maladies rares immuno-hématologiques, c'est possible !**

Avec Pr Bertrand Godeau (PTI), Pr Régis Peffault de Latour (HPN) et Pr Claire Fieschi (déficits immunitaires). Lien internet bientôt disponible sur [www.marih.fr](http://www.marih.fr), rubrique agenda.

---

2 JUIN 2016 : **2ÈME JOURNÉE ANNUELLE MARIH**

MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE, PARIS.

**La recherche et les maladies rares immuno-hématologiques en France et en international.** Avec le Pr Gérard Socié, le Pr Bertrand Godeau, Dr Giagounidis et le Pr Régis Peffault de Latour (programme en cours, bientôt disponible sur [www.marih.fr](http://www.marih.fr), rubrique agenda).

---

DU 3 AU 6 DÉCEMBRE 2016 : **58TH ASH ANNUAL MEETING & EXPOSITION**

SAN DIEGO

Deux nouveaux internes seront sélectionnés par le comité de pilotage de la filière pour participer à cet événement afin de rédiger la revue post-ASH 2016 (ouverture des candidatures courant octobre).

[www.marih.fr](http://www.marih.fr)



@Filiere\_MaRIH



Facebook.com/filiere.MaRIH