

DIP 2015

Territoire et perspectives

●●● 4

• L'exploration génétique des DIP

●●● 6

• L'importance du registre des DIP

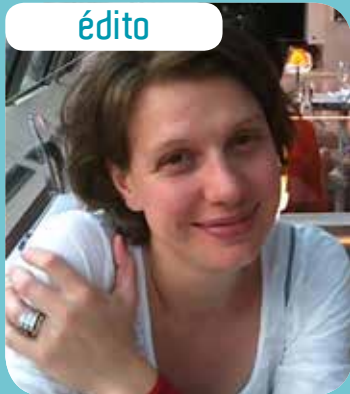
●●● 8

• Les avancées dans les greffes
• La thérapie génique : une réalité

●●● 12

• DICU
• Neutropénies
• DIP et auto-inflammations
• DIP et complications pulmonaires
• La vaccination





Nous avons beaucoup de chance ! La recherche avance : toujours plus de maladies, mais une meilleure compréhension des différents mécanismes pathologiques, de nouveaux traitements, mais un perfectionnement des thérapeutiques existantes. Ainsi, la prise en charge des patients atteints de DIP s'améliore ! Les équipes de chercheurs, de médecins, de professionnels de santé qui œuvrent au quotidien pour le bénéfice des patients nous présentent ici leurs recherches, leurs principales avancées et leurs recommandations. Le travail réalisé est formidable, qu'elles en soient remerciées.

Grâce à tous ces progrès, beaucoup de patients vivent très bien, une vie quasi normale... Pour autant, il y a aussi des déficits où les traitements restent limités et où les patients vivent des situations difficiles, tant au plan physique que moral.

IRIS est là pour représenter ce large spectre de situations, soutenir les patients et faire entendre leur voix. Faire valoir leur accès au diagnostic et au traitement, pour que maladie rare ne signifie pas laisser pour compte. Univers DIP s'inscrit dans cette démarche : expliquer pour comprendre la complexité de nos maladies, partager avec nos familles, nos médecins et les professionnels de santé qui nous accompagnent. Être combatif, pour soi et pour les autres ! Bonne lecture.

Estelle Pointaux,
présidente d'IRIS

➤ Les DIP : quel territoire ? Quelles perspectives ?

Les Déficiences Immunitaires Primitives (DIP) : un spectre de plus en plus large

Les maladies que l'on codifie comme DIP sont essentiellement marquées par la survenue d'infections. Pourtant, on a découvert une série de maladies auto-inflammatoires* et auto-immunes* où il n'y a pas nécessairement d'infections, mais qui sont des DIP. Il s'agit en particulier, mais pas exclusivement, de maladies à transmission autosomique dominante (un seul gène muté). La mutation provoque paradoxalement un excès de fonction, c'est-à-dire qu'une protéine fonctionne trop. C'est notamment le cas décrit récemment des anomalies de l'enzyme PI3KCD, quelques dizaines de patients sont concernés en France pour qui il existe déjà des possibilités de traitement médicamenteux. Des améliorations viendront avec une meilleure connaissance des mécanismes de la maladie.

En fait, **les DIP présentent un continuum de situations qui ont pour point commun des anomalies génétiques et dont les conséquences peuvent être des infections, des allergies, de l'auto-immunité, de l'auto-inflammation.**

C'est le domaine qui connaît la plus forte progression de connaissance, et celui aussi où l'on peut concevoir des thérapies ciblées. Cela rend cette médecine plus compliquée, parce que le champ des possibles change constamment : les cartes que l'on pensait être bien distribuées sont rebattues au bénéfice des patients ! Les classifications sont de plus en plus difficiles.



À la Une : Julie Le Gaillard, 24 ans

Membre de l'équipe de France de boxe, championne de France en moins de 57 kg

Je suis venue à la boxe, il y a presque 10 ans, par hasard. Je cherchais un sport pour extérioriser une énergie un peu trop débordante... Ma maladie (DICV), je n'en parle pas autour de moi. Je la garde au fond de moi. Elle me donne l'envie de prendre une revanche. Je concilie très bien le sport de haut niveau et la maladie. Parfois, j'ai des gros coups de fatigue, mais j'ai une hygiène de vie qui me permet de rester performante. C'est le traitement qui est le plus dur à assumer –IG toutes les 3 semaines–, en raison de mes nombreux déplacements. C'est le plus lourd à organiser.

Par
PR. ALAIN FISCHER
Directeur d'Imagine,
Institut des maladies
génétiques, Paris




Une connaissance de plus en plus profonde, une analyse au cas par cas

Quasiment toutes les semaines de nouveaux gènes sont identifiés... Il y aura une limite, mais elle n'est pas encore atteinte. **L'identification des mutations est centrale pour orienter le diagnostic, mais aussi la prise en charge, à chaque fois que c'est possible.** Évidemment, ces maladies sont extrêmement rares, mais avec les techniques modernes de génétique, il n'est plus possible de ne pas entreprendre une démarche d'identification génétique devant un DIP : nommer très précisément, pour chacun des malades, quand c'est possible, le gène et sa(es) mutation(s). Cette démarche peut échouer, mais il faut que tout malade puisse bénéficier d'une recherche génétique, pour aller au bout des connaissances, parce que cela aide les familles et parce que cette identification est susceptible d'avoir un impact thérapeutique.

La biologie moléculaire, avec les outils modernes de séquençage à haut débit*, représente une avancée importante. Naturellement, cela a aussi un impact sur les infrastructures et la logistique, car la demande concerne un grand nombre de malades. En France, on a 300 à 500 nouveaux malades par an, plus les déficits précédents qui n'ont pas encore été testés et qu'il faut rattraper progressivement.

Disposer d'un registre qui recueille une information la plus précise possible sur tous les malades est également très important pour analyser notre capacité de progression, en termes de diagnostic (précision, délais du diagnostic, ...) et de prise en charge.



Imagine, l'Institut des maladies génétiques est un lieu unique de recherche et de soins où plus de 850 chercheurs, médecins, ingénieurs et techniciens sont mobilisés pour mieux comprendre les maladies génétiques et mieux les soigner.

Le dépistage néonatal : un gain de chance thérapeutique

Les travaux sur le dépistage néonatal des DICS est potentiellement une avancée importante. Cela ne concerne pas un grand nombre de malades, (20-30 malades par an), mais c'est pour eux un gain de chance thérapeutique. De plus, **l'espoir pour l'avenir, c'est de pouvoir dépister, en même temps que les DICS, d'autres déficits immunitaires graves** qui sont susceptibles d'avoir des manifestations cliniques précoces et sévères, comme les syndromes d'activation lymphohistiocytaire ou la granulomatose septique chronique (GSC). Cela implique encore quelques progrès dans la génétique. Aux États-Unis, plus de la moitié des enfants sont dépistés pour les DICS, des programmes se mettent en place en Europe, il est à craindre que la France ne prenne du retard et ne soit pas dans le peloton de tête, en raison de la complexité administrative.

La greffe, la thérapie génique en évolution constante

Pour le traitement des déficits les plus sévères, les progrès et l'extension des applications se poursuivent pour les greffes et la thérapie génique. Petit à petit, les protocoles vont concerner un plus grand nombre de maladies. Un protocole de thérapie génique est engagé pour la GSC et **il y a au moins une dizaine de déficits immunitaires pour lesquels**

il se développe des projets à l'échelle internationale : certaines formes de lymphohistiocytose familiale, de nouveaux DICS (RAG et Artemis), la maladie de Purtillo, le syndrome dit IPEX... Compte tenu des progrès déjà observés et de ce qui est acquis aujourd'hui, il est probable, même s'il faut rester prudent, qu'ils vont aboutir.

Mieux connaître l'évolution de la maladie à l'âge adulte

Une autre piste concerne les malades qui ont un DIP sévère détecté à l'enfance et qui n'ont pas été greffés. Les études permettront d'acquérir une meilleure connaissance de l'évolution clinique de ces maladies et leur impact, probablement un peu sous-estimé. **Connaître la façon dont un DIP se manifeste à 30 ou 50 ans peut influencer sur la façon de le prendre en charge à 10 ans.** C'est typiquement le cas de la GSC où l'on est en train d'évoluer. Il y a 40 ans, on pensait que la GSC ne constituait pas une indication d'allogreffe de moelle osseuse. Puis on a compris qu'il fallait greffer ceux atteints des formes les plus sévères. Aujourd'hui, on en est presque à dire : il faut greffer tous les patients atteints de GSC.

Évaluer la qualité de vie avec un DIP

Des études se mettent en place pour **mieux connaître la maladie et son impact sur la vie des patients, et donc**

améliorer leur prise en charge. On peut ainsi évoquer l'étude en cours pilotée par Marseille visant à évaluer la qualité de vie personnelle, professionnelle ou scolaire et l'état de santé. Ou encore celle pilotée par Necker sur la fertilité des patients adultes greffés dans l'enfance.

Consolider les acquis de l'expérience

Exploiter le travail de chacun, partager l'expérience ne constitue pas un travail spectaculaire, mais il est très utile car il permet **d'affiner progressivement la prise en charge et de donner lieu à des recommandations.** Par exemple, le CEREDIH a publié des recommandations sur la prévention des infections dans les DIP.

L'accès au diagnostic et au traitement

Tous ces progrès thérapeutiques et des connaissances justifient plus que jamais, pour éviter les pertes de chances, que ces malades soient suivis dans des centres spécialisés : **plus la médecine progresse, plus il est inacceptable que les malades ne puissent pas y avoir accès.**

* Voir glossaire page 16

Par
DR. NIZAR
MAHLOUI
Médecin pédiatre,
responsable
du CEREDIH.



➤ Un registre pour recenser les DIH* : mieux les connaître, mieux les prendre en charge

Un registre consiste en un recueil continu, le plus complet possible des caractéristiques et des données de santé de chaque patient atteint d'une même maladie – le groupe des DIH ici – dans une population géographiquement définie. Le CEREDIH, centre de références de déficits immunitaires héréditaires, gère le registre des patients DIH, un travail essentiel...

C'est une démarche encore récente dans le cas des maladies rares, mais elle est cruciale pour améliorer la connaissance de ces pathologies et permettre l'observation des patients sur des cohortes de taille significative. De plus, un registre permet d'approcher la prévalence de ces maladies (le nombre de patients rapporté à la population totale) et leur incidence (le nombre de nouveaux cas chaque année).

Mettre en place un registre est un travail de long terme

Une dizaine d'années après sa création, le registre compte 4 351 patients (en fait 5 600 entrées, car il intègre les patients décédés). Pour autant, il ne prétend pas encore être exhaustif, car le travail de saisie est long : nous enregistrons environ 500 nouveaux patients par an, dont la moitié sont apparus dans l'année, pour les autres, nous sommes encore dans la phase de rattrapage.

Les données contenues dans le registre permettent des études très diverses

Le registre permet de conduire des études sur des pathologies spécifiques, comme c'est le cas en ce moment sur la granulomatose septique chronique (GSC), ou le syndrome de Wiskott-Aldrich (SWA), et prochainement sur la maladie de Bruton. Nous pouvons aussi travailler sur des symptômes comme les allergies ou l'auto-immunité. Sur ce thème, nous

avons d'ailleurs des résultats, encore préliminaires, qui montrent que sur un échantillon de 1 000 malades français, 20 % environ sont sujets à des allergies ou à des manifestations auto-immunes. Ces données sont nouvelles, elles objectivent les estimations de chaque médecin qui peuvent aller de 2 % à 50 % selon les patients qu'il suit. Nous publierons nos résultats dès lors que nos observations auront porté sur 2 000 patients.

Dans le même ordre d'idée, nous travaillons également sur les prises en charge, en particulier l'éducation thérapeutique au niveau national, dont IRIS est partie prenante. Nous avons des projets de développement d'outils, notamment à l'adresse des patients adultes ayant une hypogammaglobulinémie. Enfin, cela fait longtemps que nous y pensons : nous allons initier à la fin de l'année la création d'un réseau de soins médicosocial, en direction essentiellement des assistantes sociales.

Le suivi des DIH : l'importance d'être suivi par un médecin qui connaît les DIH et travaille en équipe

- Il est essentiel d'être suivi par des médecins – pédiatrie ou adulte – réfé-

rents du réseau CEREDIH : il existe un ou plusieurs médecins spécialisés dans chaque CHU. Ils travaillent ensemble dans le cadre de réunions de concertation pluridisciplinaire nationales ou régionales : il existe notamment un réseau Grand Ouest et un réseau Grand Sud.

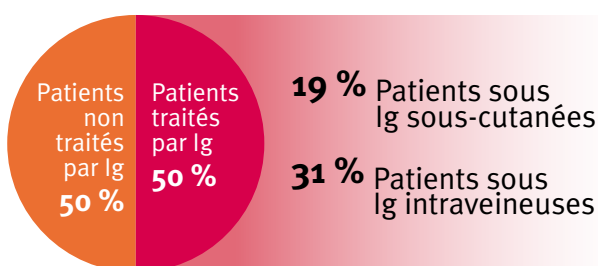
- À ces référents, peuvent s'ajouter d'autres spécialistes, en fonction des symptômes. La prise en charge doit être pluridisciplinaire quand c'est requis par la situation du patient : ORL, pneumologue, gastroentérologue, dermatologue...
- Enfin d'autres professionnels de santé peuvent également intervenir, par exemple, un kinésithérapeute pour un patient qui souffre d'une dilatation des bronches.

“
Quel spécialiste doit assurer le suivi d'un patient atteint d'un DIH ?

DIH : portrait de groupe

(au regard des données du registre français au 31/03/2015)

La moitié des patients ont un traitement substitutif en immunoglobulines



Avec 45 %, les déficits humoraux (prédominants en anticorps) sont les plus représentés

- Déficits non classés 0,8 %
- Déficits du complément 1,1 %
- Déficits de l'immunité innée 2,5 %
- Autres déficits bien définis 12 %
- Déficits phagocytaires* 15,7 %
- Déficits prédominants en anticorps 45 %
- Déficits prédominants en lymphocytes T 27 %

Prévalence des DIH en France : 6,61 patients

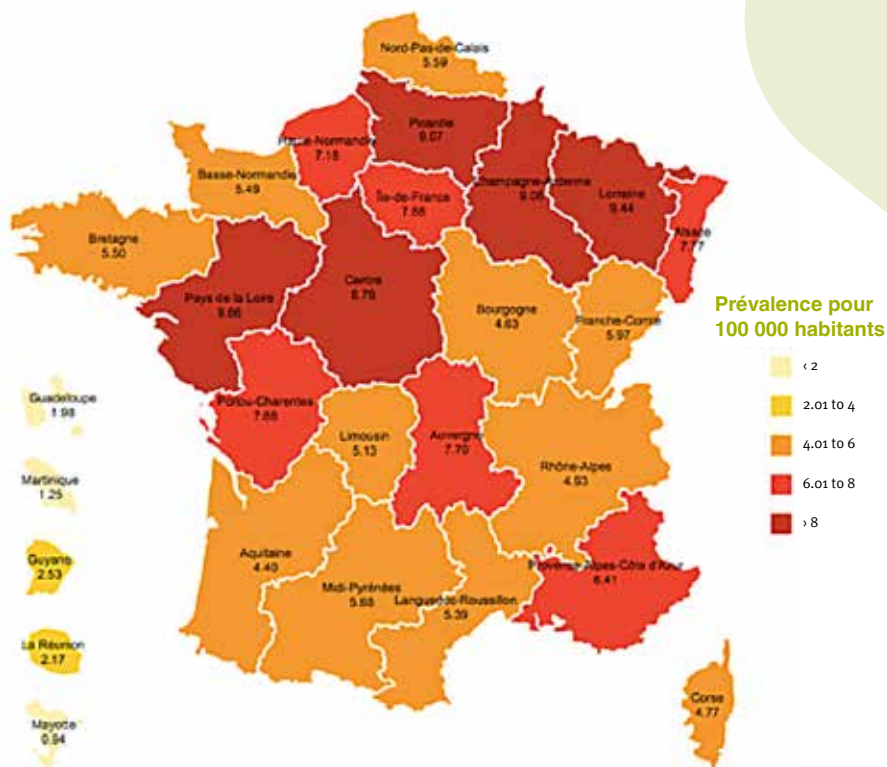
C'est la prévalence moyenne en France pour les DIH, cela signifie qu'il y a 6,61 patients par tranche de 100 000 habitants. Une maladie est considérée comme rare lorsque sa prévalence est de 1 patient pour 2 000 habitants.

Pour comprendre

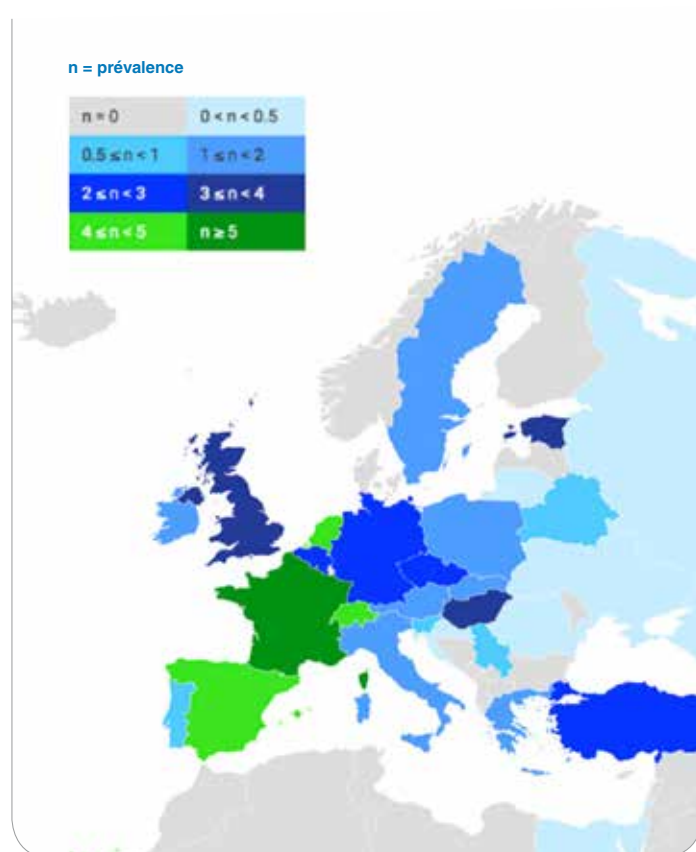
Cette carte présente la prévalence par région, c'est-à-dire le nombre de patients dans cette région par tranche de 100 000 habitants. Les différences de prévalence entre régions tiennent à plusieurs facteurs qui peuvent d'ailleurs exister simultanément :

- le retard de signalement de certains CHU,
- le non référencement aux CHU de patients suivis dans des hôpitaux régionaux,
- des signalements en instance d'enregistrement dans le registre,
- le sous-diagnostic.

4 351 patients atteints d'un DIH sont recensés en France



Le registre français des patients atteints de DIH : toujours le plus important au monde (ici l'Europe en juin 2014)



Ces données montrent la disparité des registres entre les différents états européens et sans doute les gains en diagnostic possibles pour certains.

Une majorité de patients sont de sexe masculin



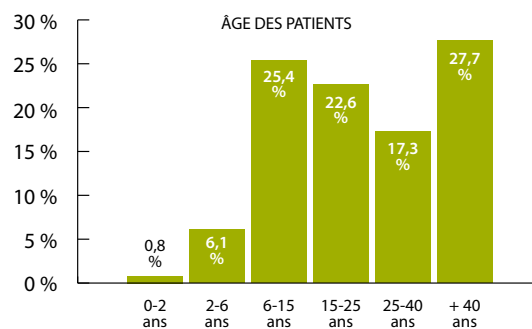
Le CEREDIH : un réseau national qui allie expertise et proximité

Le CEREDIH est le centre de référence des DIH, articulant un réseau de centres de compétences spécialisés dans les DIH adultes et pédiatriques : soit 130 médecins différents, 30 laboratoires de diagnostic immunologique.

→ www.CEREDIH.fr



58 % des patients ont moins de 25 ans



➤ Les progrès continus de l'exploration génétique des déficits immunitaires héréditaires (DIH*)



Par
PR. CAPUCINE PICARD
Responsable du Laboratoire CEDI
(Centre d'Étude des Déficits
Immunitaires)
Hôpital Necker-Enfants malades,
Paris

Être atteint d'une maladie génétique pose souvent la question de l'acquisition de la maladie – d'où vient-elle ? –, puis de sa transmission. Pour certains DIH, les réponses sont claires, pour d'autres, elles sont plus difficiles. La découverte accélérée de nouveaux gènes accroît néanmoins, pour chaque patient, la chance de trouver un jour une réponse à ces questions.

280 gènes identifiés à ce jour, pour les DIH

Autant de gènes, quasiment autant de maladies : dans la majorité des cas, une pathologie est liée à la mutation d'un gène (maladie monogénique), même s'il y a des exceptions où un même gène peut être responsable de plusieurs pathologies ou encore une pathologie peut être liée au dysfonctionnement de plusieurs gènes.

Grâce aux nouvelles techniques de génétique, la cadence d'identification de nouveaux gènes s'accroît de façon spectaculaire. Et c'est important, car le gène donne l'explication moléculaire de la maladie et permet de :

- rechercher des traitements adaptés à l'anomalie génétique,

- comparer les patients avec le même défaut génétique entre eux pour essayer d'optimiser leur traitement,
- donner des conseils génétiques aux patients et aux familles.

Vers un nouvel outil génétique de diagnostic

Rechercher un nouveau gène suppose de partir d'informations cliniques et de la caractérisation immunologique des patients pour identifier le « gène candidat », c'est à dire celui qui met en adéquation la clinique et l'immunologie. À l'heure actuelle, avec la clinique, l'immunologie et le séquençage* gène par gène, nous arrivons à identifier la cause moléculaire dans 30 % des cas, notre but actuellement est d'augmenter ce pour-

Conseil génétique : l'essentiel

- Les modes de transmission varient selon les DIH. Il est important, suite à un diagnostic si un gène est identifié, de consulter un immunologiste généticien pour informer les patients sur la transmission, et lorsqu'il s'agit d'adultes sur ce que l'on peut proposer en termes de diagnostic prénatal, préimplantatoire...
- L'information des proches au premier degré (frères, sœurs, enfants quand ils sont en âge) reste importante pour permettre à chacun de prendre ses décisions en toute connaissance de cause.
- En cas d'union apparentée, s'il existe un antécédent familial, il est possible de tester la maladie, et en cas de grossesse, de proposer un diagnostic prénatal, ou un diagnostic rapide après la naissance.

❖ **IMPORTANT :** Les patients greffés (ou traités par thérapie génique) restent vecteurs d'une maladie liée à l'X ou autosomique récessive, car ces thérapeutiques ne concernent pas les facteurs génétiques (gamètes) impliqués dans la reproduction.

centage. Pour cela nous travaillons sur un nouveau procédé génétique de diagnostic qui permettra un jour d'étudier ensemble les gènes déjà connus de DIH en une seule étude génétique. Mais là encore, l'analyse de ce nouveau procédé de séquençage ne sera possible qu'avec les informations cliniques et immunologiques du patient.



4 ans d'errance, c'est long... On a l'impression de ne pas être écoutée, de devenir folle !

Dès sa naissance, –fév. 2009–, Timéo se retrouve en néo-natalité : infection à streptocoque B. Puis réhospitalisation (diarrhées et stagnation pondérale). Les examens ne donnent rien. Dès lors, les séquences maison-hôpital se succèdent, infections à répétition, surtout pulmonaires, suivi par un pneumologue, kiné, au quotidien.

À 2 ans, il est hospitalisé (varicelle, septicémie, pneumonie, otite aiguë, asthme...). Il a des problèmes de peau, des ganglions. Les analyses (mucoviscidose, sarcoïdose, tuberculose, maladie coeliaque) sont toutes négatives. Crises d'asthme, œdème à l'œil... « Viral » m'affirme-t-on aux urgences, je repars avec mon fils (41 °C) et du paracétamol.

Excédée, j'ai une discussion avec mon médecin traitant : on ne fait que soigner Timéo, on ne cherche pas plus loin. Mon médecin fait le lien avec un de ses patients adultes atteint d'un DIP. Et là tout s'enchaîne : on met Timéo sous IG. Il a 4 ans. Deux ans plus tard, son frère aîné est diagnostiqué (DICV).

Marie-Laure, maman de Timéo



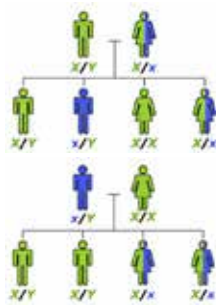
Les mécanismes de transmission des DIP

Nous possédons 23 paires de chromosomes qui portent nos gènes et constituent notre patrimoine génétique. 22 paires sont identiques (autosomes). La 23^e paire (chromosomes sexuels) diffère selon que l'on est un homme ou une femme. Les femmes possèdent deux chromosomes X, les hommes un X et un Y. Les chromosomes d'un enfant viennent pour moitié de chacun de ses parents.

La transmission des maladies liées à l'X

Ces maladies sont liées à un gène déficient du chromosome X.

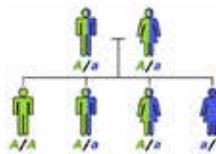
- Si la mère est vectrice du gène déficient : à chaque grossesse, le risque d'un garçon malade est de 25 %, d'un enfant sain (fille ou garçon) de 50 %, d'une fille vectrice (25 %).
- Si le père est malade : à chaque grossesse, les garçons sont sains, les filles sont vectrices.



La transmission des maladies autosomiques récessives

Ces maladies surviennent si les parents sont tous deux porteurs du même gène déficient.

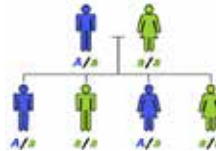
Ce risque est extrêmement faible, mais il est accru par la consanguinité. À chaque grossesse, le risque d'un enfant malade (fille ou garçon) est de 25 %, d'un enfant sain de 25 %, d'un enfant vecteur (50 %).



La transmission des maladies autosomiques dominantes

Ces maladies surviennent si un seul des parents (lui-même malade) porte le gène déficient : à chaque grossesse, le risque d'un enfant malade (fille ou garçon) est de 50 %.

Si les deux parents étaient malades (cas très rares, mais possible), le risque passe à 75 %.



Les mutations "de novo"

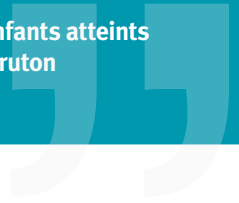
Il se produit par ailleurs des "mutations accidentelles". On peut alors trouver la maladie chez l'enfant, mais pas de trace du gène malade chez la mère ou le père.

Bleu : personne malade, vectrice du gène muté
Vert : personne saine
Bleu / Vert : personne vectrice



La première fois que j'ai entendu parler de la maladie de Bruton dans la famille, c'est quand on a diagnostiqué mon fils. Pourtant mon frère (8 ans plus jeune) était atteint. Il avait été diagnostiqué à 15 ans, j'étais alors à l'étranger et ma mère nous a juste dit à mon frère aîné et moi « vous, vous n'avez pas été touchés, il n'y a que lui qui a un problème, il n'a pas d'anticorps dans son sang ». Des mots très simples, et on en est resté là. Plus tard, dès sa naissance, notre fils, –on ne s'était pas posé de question– était toujours malade. Le pédiatre, face à ses infections répétées, nous a posé plein de questions, et a fini par me faire dire que j'avais un frère qui avait une maladie du sang... Et on est arrivé ainsi au diagnostic.

Maman de deux enfants atteints de la maladie de Bruton



Par
DR. MARIE AUDRAIN
 Biologiste,
 CHU de Nantes

➤ **Projet Depistrec** : en route pour le dépistage néo-natal des DICS (Déficit immunitaire combiné sévère)

Au 3^e jour de sa vie, à chaque nouveau-né français est proposé un test de dépistage – dit néo-natal – pour cinq maladies¹ dont le diagnostic précoce permet d'apporter un traitement adéquat. Les DICS entrent parfaitement dans ce schéma : une pathologie mortelle quand elle n'est pas diagnostiquée et un traitement par greffe qui permet à l'enfant de se développer normalement. Une équipe du CHU de Nantes, pilotée par le Dr. Marie Audrain, évalue l'utilité clinique et médico-économique du dépistage généralisé des DICS.

10 239 bébés sont inclus au 31 mars

Ce, grâce aux 47 maternités bien motivées et aux familles qui répondent favorablement.

Près de six années sont nécessaires pour obtenir une décision de généralisation... ou peut-être un peu moins ?

Au regard des données scientifiques récemment publiées au plan international, les promoteurs de l'évaluation souhaiteraient que la HAS soit saisie dès la fin 2015, pour une décision plus rapide. IRIS, CEREDIH et IPOPI travaillent ensemble dans ce sens.

Liste des maternités de France

Ville	Nombre de maternités	Inclusions à fin mars
Angers	2	875
Bordeaux	4	1 238
Dijon	1	87
Grenoble	2	58
Lille	3	1 032
Lyon	2	En cours
Marseille	3	633
Nantes	3	1 429
Paris et Île-de-France	19	3 905
Rennes	3	367
Strasbourg	3	298
Toulouse	2	317

1) La phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la drépanocytose, la mucoviscidose.

Plus d'information sur ce projet Depistrec : www.associationiris.org (Fil d'IRIS n° 14)

Pour savoir quels pays dépistent déjà les DICS : www.ipopi.org (scid-campaign)



➤ Greffes : au cœur des avancées, l'« identité » du donneur et la déplétion du greffon

Les greffes : d'emblée, une question de donneur

Nous privilégions toujours la greffe à partir d'un frère ou d'une sœur qui partage les mêmes groupes sanguins HLA que l'enfant qui doit être greffé. Ces greffes sont appelées géno-identiques, par opposition aux greffes « phéno-identiques » réalisées à partir d'un donneur anonyme, inscrit sur un fichier international.

Dans certaines maladies, les résultats de la greffe de fichier « phéno-identique » donnent des résultats presque aussi bons que les greffes intrafamiliales. Une étude européenne l'a montré pour les granulomatoses septiques chroniques. Mais dans d'autres maladies, ils sont un peu moins bons, car le risque de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) est plus important, la reconstruction immunitaire est plus lente et les complications après la greffe sont plus importantes. Deux facteurs interviennent :

- le niveau de compatibilité entre le donneur et le receveur. Il est important à considérer. Le choix est basé sur 10 caractères du groupe HLA : un donneur 10/10 est le donneur le plus proche de l'identité du patient. Mais si l'on s'éloigne du 10/10, les difficultés augmentent. Selon la situation de l'enfant, on accepte parfois un donneur 9/10.
- l'âge de l'enfant. C'est démontré pour certaines maladies et on le soupçonne pour d'autres, notamment parce que la reconstruction immunitaire est plus lente dans une greffe de fichier que dans une greffe familiale. Lorsque l'enfant grandit, il accumule virus, bactéries et parasites dans son organisme. Même s'ils sont silencieux au moment de la greffe, ils sont susceptibles de réapparaître après la greffe et de représenter un danger pour l'enfant. Dans la maladie de Wiskott-Aldrich, par exemple, il a été montré que la comparaison entre greffe intrafamiliale et greffe de fichier montrait des résultats similaires avant l'âge de 3-4 ans. Au-delà les résultats montrent une nette différence aux dépens de la greffe de fichier.

Trouver un donneur dans le fichier international (phéno-compatible) demande en moyenne 3 mois

Le fichier international compte plusieurs millions de donneurs qui sont enregistrés

suite à un typage réalisé par une méthode simple et peu coûteuse. Une première interrogation permet de trouver des identités potentielles qu'il faut confirmer. Les candidats sont soumis à un typage plus précis – le génotypage – et l'on vérifie leur disponibilité (ne pas être malade, être toujours volontaire...), ce qui diminue malheureusement les chances de confirmation d'un éventuel donneur. Enfin on procède au prélèvement. L'ensemble du processus varie d'un pays à l'autre, mais prend en moyenne trois mois.

Malgré le grand nombre de donneurs potentiels, il est malheureusement possible de ne pas trouver un donneur suffisamment compatible. Certains groupes HLA sont représentés différemment, selon l'origine géographique de la famille. Certaines régions restent sous-représentées dans le fichier, particulièrement les personnes issues du Maghreb ou d'Afrique subsaharienne et les chances de trouver un donneur sont donc moindres.

Le sang de cordon anonyme apparaît comme une alternative intéressante car le prélèvement est stocké en banque : il n'y a plus de donneur à retrouver, à motiver, plus de prélèvement à organiser. Il existe cependant deux obstacles : d'une part, stocker et gérer des échantillons congelés revient beaucoup plus cher que d'inscrire un donneur dans une base de données, et le nombre de prélèvements de sang de cordon est beaucoup plus faible que celui des donneurs de fichier. D'autre part, le sang d'un nouveau-né n'a aucune mémoire immunitaire, et expose l'enfant greffé à une reconstruction immunitaire plus lente après la greffe.

La déplétion sélective du greffon : une voie d'avenir pour les haplo-greffes

En l'absence de donneur identique dans la famille ou le fichier international, ou quand la greffe est urgente, notamment pour des maladies qui peuvent évoluer en quelques mois, – typiquement les lymphohistiocytoses ou les DICS –, on se tourne vers l'un des deux parents pour tenter une greffe « semi-compatible », appelée encore « haplo-identique ».

Les résultats des greffes semi-compatibles ou haplo-identiques, comparés à ceux des greffes géno- ou phéno-identiques, sont globalement moins bons. En effet, on est obligé de manipuler les

Agir !

Enrichir le fichier de donneurs reste un défi majeur, notamment en diversifiant les origines géographiques. Parlons-en autour de nous !

cellules souches hématopoïétiques ou la moelle avant de l'injecter, afin d'éviter la réaction létale du greffon contre l'hôte (GVH). On débarrasse alors la moelle de tous les lymphocytes pour ne garder que les cellules souches (déplétion). Ce faisant, on diminue grandement le risque de GVH, sans le faire disparaître complètement. Mais on augmente le risque de rejet et on ralentit considérablement la reconstruction immunitaire. Celle-ci prendra plusieurs mois pour assurer une immunité anti-infectieuse correcte.

Là encore, les résultats dépendent beaucoup de l'état de l'enfant, de son âge et de la maladie sous-jacente. On peut être parfois amené à renoncer à une greffe semi-compatible pour certains enfants bien que des progrès substantiels soient en train d'apparaître.

Cette situation peu satisfaisante dans beaucoup de DIP a d'ailleurs été une des raisons de l'essor de la thérapie génique. Il y a actuellement beaucoup de réflexions et d'avancées sur les manipulations du greffon qui vont probablement améliorer les résultats et modifier le champ d'indication de la greffe semi-compatible dans les prochaines années. Depuis quelques années, la manipulation sélective du greffon permet de trier certaines cellules en laissant celles importantes pour la prise et la reconstruction immunitaire, tout en enlevant celles impliquées dans les réactions d'incompatibilité (GVH).

D'autres voies de progrès : le conditionnement (chimiothérapie), la lutte contre les virus

- Ces dernières années ont vu la notion de « conditionnement atténué » : soit la possibilité de diminuer l'intensité de la chimiothérapie dans certains cas tout en permettant la prise de greffe et en diminuant le risque de complications.
- Un autre progrès vient aussi de traitements anti-infectieux (nouveaux médicaments antiviraux), mais aussi de l'utilisation de globules blancs spécifiquement dirigés vers certains virus (CMV, EBV, adénovirus).

➤ Greffe et fertilité

La chimiothérapie utilisée dans le conditionnement d'allogreffe s'accompagne d'une toxicité vis-à-vis des gonades, c'est-à-dire, les cellules de la reproduction : les ovocytes chez la fille et les cellules responsables de la production des spermatozoïdes chez les garçons. Cette toxicité, peut entraîner une hypofertilité, voire une stérilité à l'âge adulte. Ce risque dépend du type de chimiothérapie utilisé, des doses et de l'âge de l'enfant au moment de la greffe : plus on est jeune au moment de la greffe, plus ce risque serait faible car la réserve en cellules est importante.

Il est difficile de quantifier ce risque chez les patients allogreffés pour un DIP. Il est nettement moindre que chez les patients recevant de la chimiothérapie dans d'autres indications telles que les cancers par exemple. Certains patients greffés il y a plus de 20 ans sont maintenant adultes, et l'on observe des grossesses, on reçoit, –toujours avec plaisir !–, des faire-parts de naissance sans nécessairement être informé des problèmes de fertilité... Il y a donc un biais dans l'information qui nous arrive.

On constate aussi que dans 99 % des cas, la puberté se déroule normalement chez les patients allogreffés pour DIP, témoignant de fonctions endocrines normales (contrairement aux patients greffés suite à une leucémie par exemple). Il nous manque des réponses scientifiques à ces questions essentielles de préservation de fertilité.



Par
DR. BÉNÉDICTE NEVEN
Service d'immunologie-hématologie
pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants malades

Pour essayer d'apporter des réponses, une étude est lancée sous l'égide du CEREDIH

Cette étude comportera :

- un volet rétrospectif visant à évaluer le taux de fécondité de la population greffée à l'âge pédiatrique et ayant atteint l'âge adulte : un questionnaire sera donc adressé, courant 2015, aux patients concernés.
- un volet prospectif sera également mis en place courant 2015. Une consultation conjointe d'immuno-hématologie pédiatrique et d'endocrinologie sera organisée et proposée systématiquement autour de la puberté de façon à évaluer son développement et étudier la « réserve gonadique », c'est-à-dire le stock de cellules de la reproduction.



À savoir

- **Les cellules souches hématopoïétiques** sont fabriquées par la moelle et sont à l'origine des différentes cellules du sang : globules rouges, globules blancs, plaquettes.
On en trouve aussi (en petite quantité) dans le sang du cordon, appelé encore sang placentaire.
- **Les cellules souches greffées** (greffon) proviennent d'un prélèvement de moelle osseuse ou d'un prélèvement dans le sang (cellules souches périphériques) ou parfois de sang de cordon.
- **Une allogreffe de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques** consiste à remplacer les cellules souches d'un patient par celles d'un donneur pour lui permettre de reconstruire son système immunitaire.

Pour les DIP, on peut considérer :

- les greffes géno-identiques ou familiales : le donneur est un frère, une sœur, ou dans certains cas de consanguinité, un oncle ou une tante,
- les greffes phéno-identiques : le donneur est issu du fichier international, il possède un patrimoine génétique proche de celui du receveur,
- les greffes haplo-identiques ou semi-compatibles : le donneur –le père ou la mère– possède la moitié du patrimoine génétique du receveur.



La greffe, j'ai plutôt été agréablement surpris !

J'imaginai quelque chose de complexe... Pourtant le geste, en tant que tel, reste simple, presque anodin. Mais c'est tout ce qui tourne autour qui est difficile. Avant, après... C'est comme un raz-de-marée. Dans notre cas, nous avons dû attendre presque un an pour trouver un donneur, il n'y en a eu qu'un seul, et pas compatible à 100 %. Nous lui sommes très reconnaissants ! Mais il reste un gros travail à faire de ce côté !

Christophe Grosjean, papa d'une petite Éva, greffée en août 2014.

➤ La thérapie génique : une idée extraordinaire devenue réalité

“

Armand, 14 ans, le jour de la rentrée en 3^e



Atteint d'un DICS, sans donneur compatible, Armand est traité par thérapie génique le 4 mai 2001. Avec succès. Mais pour lui, c'est le passé ! Il a une vie tout à fait normale, hormis une restriction concernant la piscine (otite) et il reçoit tous les mois une perfusion d'IgIV à la maison. Il prépare son brevet des collèges et réfléchit à ce qu'il veut faire plus tard : cinéaste ou peut-être diplomate... Sur ce point, les médecins ne peuvent l'aider...

Les patients atteints de DIP n'ont pas tous un donneur géno-identique et des complications immunologiques sévères ou infectieuses peuvent entraver les résultats d'une greffe partiellement compatible. La modification génétique des cellules souches malades s'est progressivement imposée... Cette idée extraordinaire est devenue une réalité, suite au premier essai réalisé en France en 1999.

Une stratégie bénéfique en l'absence de donneur compatible

Les DIP sont les premières pathologies guéries par thérapie génique. Aujourd'hui, un patient atteint de DIP peut être éligible à la thérapie génique chaque fois qu'il n'y a pas de donneur compatible et qu'il existe un protocole de thérapie génique approuvé. Les résultats cliniques montrent aujourd'hui un bénéfice clinique stable et à long terme pour trois déficits immunitaires : le DICS-X1, le défaut en ADA et le syndrome Wiskott-Aldrich. Pour autant, depuis 1999, nous poursuivons nos efforts de recherche pour toujours améliorer cette procédure.

La thérapie génique donne des résultats comparables – et peut-être meilleurs – que la greffe haplo-identique

Récemment, nous avons fait une comparaison des résultats cliniques et immunologiques obtenus par la thérapie génique, auprès de 14 patients atteints de DICS-X1, avec ceux d'une greffe haplo-identique pour la même maladie, dans la même période et dans le même centre. Les résultats montrent un net avantage pour la thérapie génique dans la rapidité de production des lymphocytes T et dans l'effet sur la thymopoïèse*. La seule réserve subsiste au niveau des effets ad-verses, car le suivi reste limité. Fait encourageant, depuis 2006 et l'utilisation de nouveaux vecteurs, nous n'avons pas observé un tel phénomène.

Points sur les essais en cours DICS, changement de vecteur

Nous avons décidé de changer de vecteur viral, car les lentivirus présentent des avantages sur les rétrovirus. Cela signifie que nous devons reprendre l'essai depuis le début, à savoir, depuis la phase préclinique.

Syndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) : Milan et Paris

En 2013, une équipe italienne a montré dans un essai conduit sur 3 patients atteints du SWA les bénéfices de la thérapie génique sur les lymphocytes T, les plaquettes, les lymphocytes B, ainsi que sur les signes cliniques.

Un essai clinique similaire, avec le même vecteur, est en cours à Paris, – les résultats devraient être publiés prochainement –. Tout laisse à penser qu'ils sont très encourageants et similaires à ceux rapportés par l'équipe italienne.

Thérapie génique : des DIP à d'autres pathologies

Nous appliquons l'expérience acquise à partir d'une maladie génétique simple, à des modèles pathologiques bien plus complexes comme le SWA, ainsi qu'à des maladies touchant l'hémoglobine (maladie des globules rouges). Il s'agit d'un véritable changement d'échelle que de passer de générer quelques milliers de lymphocytes T à des millions de globules rouges produits chaque jour.

Les essais à venir ou possible dans le futur

La granulomatose septique chronique (GSC) : un essai clinique démarre en France

La demande d'essai clinique vient juste d'être envoyée à l'ANSM¹. L'essai pourrait commencer à l'automne prochain. Il concernera des patients qui présentent des infections répétées sévères, une inflammation chronique, des granulomes. Ils auraient besoin d'une greffe, mais n'ont pas de donneur compatible. Il n'y a pas a priori de limite d'âge et le protocole pourrait concerner des adultes.

Comment fonctionne la thérapie génique

Cette méthode thérapeutique consiste à insérer, à l'aide de vecteurs viraux (rendus non réplicatifs), une copie normale du gène muté dans les cellules souches hématopoïétiques qui interviennent dans la génération et le renouvellement des cellules sanguines du patient, et de façon à restaurer la fonction déficitaire.

Cette manipulation est effectuée en dehors de l'organisme, en laboratoire.

Cette étape réalisée, les cellules corrigées sont réinjectées au patient.

La première génération de vecteurs a apporté la preuve de l'efficacité de la thérapie génique. Une seconde génération de vecteurs a augmenté l'efficacité en prévenant (jusqu'à ce jour) les effets ad-verses (prolifération incontrôlée des cellules) observés avec la première.



Par
PR. MARINA CAVAZZANA
Directrice du département
de biothérapie - Hôpital
Necker-Enfants malades.

Généthon est le promoteur de cet essai qui sera réalisé à l'Hôpital Necker-Enfants malades, avec le Pr. Stéphane Blanche comme investigateur principal.

D'autres déficits immunitaires sont candidats

Les lymphohistiocytoses, le syndrome IPEX, d'autres formes de SCID comme Artemis... pourraient bénéficier dans les 5 ans de la thérapie génique.

La thérapie génique : une alternative thérapeutique aux allogreffes des DIP ?

La thérapie génique présente des avantages indéniables, en termes de traitement et de qualité de vie du malade, sur les allogreffes : les conditionnements sont bien moindres, – même quand le donneur est un frère ou une sœur –, les complications immunologiques inexistantes (réaction du greffon contre l'hôte (GVH), rejet de greffe...). Le seul problème, qu'il faut être sûr d'avoir enrayé, et cela demande beaucoup de prudence, est la survenue d'effets adverses.

Dire qu'un jour on pourra remplacer une allogreffe par la thérapie génique... C'est l'espoir. Si on n'a aucun effet adverse dans les 5 à 10 ans qui suivent, cela sera possible. Nous travaillons pour essayer de le démontrer. Mais aujourd'hui, nous n'avons pas encore la réponse définitive.

1) Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé



1 800 essais de thérapie génique

À ce jour, plus de 1 800 essais de thérapie génique sont en cours : 10 % concernent des maladies monogéniques comme les DIP, 65 % la cancérologie, 10 % le domaine cardiovasculaire et le reste, des indications très variées comme l'infectiologie (tétanos, sida), les maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson, sclérose en plaques...) ou encore l'ophtalmologie (rétinite pigmentaire, glaucome, dégénérescence maculaire liée à l'âge...)

Source Inserm

La thérapie génique : principaux jalons

- Mars 1999 : premier succès de thérapie génique sur des enfants atteints de DICS-X1 par les équipes des Pr. Alain Fischer, Marina Cavazzana et Salima Hacein-Bey Abina.
- Entre 1999 et 2002 : 20 patients DICS-X1 sont traités dans deux essais à Paris et Londres. 8 à 15 ans après, 17 des 20 patients sont en vie et ont une correction totale ou presque totale du dysfonctionnement des lymphocytes T.
- Depuis 2000 : plus de 50 patients traités entre la France, le Royaume-Uni, l'Italie, les États-Unis...
- 2010 : nouveaux essais sur le DICS-X1 et le syndrome de Wiskott-Aldrich.
- 2015 : mise en place d'un essai sur la GSC.

Séthi est atteint d'un syndrome de Wiskott-Aldrich

Il est diagnostiqué à 9 mois. Il est en attente d'une greffe, mais au bout de trois ans, toujours pas de donneur compatible et son état se dégrade. On nous propose alors d'entrer dans un essai de thérapie génique ... Il y avait 5 places, il était le cinquième. Ca a été une vraie chance ! Il a alors 3 ans et demi.

Il est hospitalisé le 6 janvier 2014, greffé le 24 avec sa moelle génétiquement modifiée. Suit un long mois en chambre stérile. Et très vite, on ressort en mars avec une reconstruction balbutiante qui a mis 6 à 8 mois à fonctionner de manière suffisante et efficace. Plus d'un an après, la reconstruction est très satisfaisante, il n'est plus sous antibiotiques, il a juste des immunoglobulines. Il va à l'école. Cela lui a offert une vie. En revanche, il est à moitié guéri : la thérapie n'a pas fonctionné pour les plaquettes. Alors, on les surveille en permanence...

La maman de Séthi

➤ **DICU** : les questions d'actualité

Différencier les DIC des DICV

La définition des DICV (déficit immunitaire commun variable) vient d'évoluer en Europe, avec la volonté de les différencier des déficits immunitaires combinés (DIC). Les DICV sont donc des déficits à forte prédominance B, si ce n'est exclusivement, sans anomalie T importante. Les DIC comportent des anomalies des lymphocytes B, mais également des lymphocytes T : ils sont plus sévères que les DICV et ont un spectre clinique plus large. Ils sont bien connus chez le petit enfant, moins chez l'adulte. Il y a en effet des enfants qui ont des maladies complexes – qui ne sont pas des DICS –, avec des aspects souvent non immunologiques au premier plan et un déficit combiné. Désormais, on voit cela aussi chez l'adulte. Selon les critères utilisés, il est vraisemblable que 10 à 15 % de ce que l'on appelle les DICV deviennent des DIC de l'adulte. Cette distinction est importante car la prise en charge n'est pas la même : elle doit probablement être plus large, plus attentive à la survenue d'infections qui peuvent être opportunistes*, de complications lymphoprolifératives ou auto-immunes plus fréquentes et plus sévères que pour les DICV. Il n'est pas exclu que, dans ce groupe de patients, quelques uns soient éligibles un jour à un traitement plus radical comme une greffe de moelle.

DIC et DICV peuvent être aussi à transmission autosomique dominante...

Les 8 premiers gènes découverts dans les DICV sont à transmission autosomique récessive. Mais dans la mesure où le taux de consanguinité reste faible sur l'ensemble des DICV, on pressentait que cette transmission autosomique récessive ne concernerait que 5 à 10 % des patients.

Et l'on voit désormais des patients avec des maladies autosomiques dominantes où la transmission des parents aux enfants intervient sans qu'il y ait consanguinité. De plus, la pénétrance de l'anomalie (c'est-à-dire son expression, son phénotype) est très variable : d'une forme mineure à une forme carrément sévère. Alors que dans les maladies autosomiques récessives, c'est à quelques nuances près la même maladie qui est transmise.

...et présenter des anomalies génétiques « à gains de fonction »

Classiquement les DIP sont caractérisés par l'absence d'une protéine ou la présence d'une protéine anormale qui perd sa fonction. D'un point de vue thé-



Par
PR. ÉRIC OKSENHENDLER
Chef du service d'Immunopathologie
Clinique - Hôpital Saint-Louis, Paris

rapeutique, on essaie de corriger, soit par apport enzymatique (SCID-ADA), soit en la remplaçant avec la thérapie génique. Or on voit aujourd'hui des anomalies de gains de fonctions : les protéines sont là, mais la mutation a entraîné une augmentation de la fonction qui aboutit à des anomalies. Cela ouvre des voies thérapeutiques différentes : il ne s'agit plus de remplacer, ce qui est toujours compliqué, mais de diminuer l'action de cette protéine avec des inhibiteurs.

Le cas de la protéine PIK3CD

L'exemple qui illustre ces deux aspects est la protéine PIK3CD – une kinase – très impliquée dans la vie des lymphocytes et pour lesquelles ont été décrites des mutations de gains de fonction avec une transmission autosomique dominante. La maladie est un peu particulière, elle s'apparente plus à un DIC qu'à un DICV : les malades ont une hypogammaglobulinémie, mais avec des IgM conservés et d'autres anomalies qui sont plutôt lymphoprolifératives (gros ganglions, grosse rate...) ou auto-immunes.

On dispose d'inhibiteurs de cette protéine car elle est impliquée dans certains cancers. Et ces médicaments sont d'ores et déjà proposés à des malades qui ont cette anomalie. Ces patients sont très peu nombreux, mais ce cas est intéressant,

“

Moi, j'ai le syndrome Mimi

On l'appelle comme cela avec mon médecin, parce que c'est une hypogammaglobulinémie, mais pas tout à fait. Le gène n'est pas identifié, et parfois, je me pose des questions sur la transmission. Cela dit, depuis l'âge de 5 ans, j'ai un traitement et je vais très bien. Mon horizon, c'est le bac, puis ... l'Australie cet été ! »

Myriam, dite « Mimi », 17 ans



car il montre que les concepts bougent et que le champ est de plus en plus ouvert, à la fois sur le mode de transmission et sur le type d'anomalie génétique.

En bref

- Les DICV : un groupe de DIP caractérisés par un faible taux d'anticorps dans le sang (hypogammaglobulinémie), lié à une anomalie de fonctionnement des lymphocytes B.
- Il y a des DICV de l'enfant et de l'adulte.
- Leur prévalence dans la population caucasienne est estimée à 1/30 000, soit 2 000 patients en France.
- Les DIC associent une anomalie des lymphocytes B et T et éventuellement des aspects non immunitaires.
- Transmission
 - 5 à 10 % des DICV sont liés à une anomalie d'un gène (autosomique récessive ou autosomique dominante) ; on est capable de dire aux parents le niveau de risque.
 - Pour les autres, on peut juste dire que les proches au premier degré (frères, sœurs, enfants) d'un patient ont un risque plus important que la population générale de développer à un moment de leur vie une hypogammaglobulinémie qui ne sera peut-être pas un DICV complet, mais un déficit en sous-classes, un déficit partiel ou un déficit plus profond.

➤ Pistes d'avenir pour les neutropénies



Par
DR. JEAN DONADIEU
Service d'hématologie-
immuno-oncologie
pédiatrique - Hôpital
Trousseau, Paris

Neutropénie congénitale : identifier les marqueurs prédictifs d'une leucémie

Les neutropénies congénitales sont des pathologies dont les caractéristiques génétiques sont connues dans de nombreux cas. Ces patients sont exposés à un risque important de transformation leucémique, alors traitée par une greffe de moelle. Malheureusement, les résultats sont médiocres, alors qu'une greffe "préemptive" (avant l'apparition de la maladie) donne de meilleurs résultats. Cependant, il n'est pas possible de la proposer à tous les patients. En effet, le risque de leucémie concerne entre 15 et 60 % des patients, selon les maladies, et de son côté, la greffe de moelle "préemptive" n'est pas sans risques. D'où l'importance de disposer de marqueurs prédictifs de ces transformations leucémiques afin de ne greffer que des patients à haut risque.

Étude Neutro Lam : dépister les patients les plus exposés

De façon récente, des mutations de plusieurs gènes ont été identifiées lors des transformations leucémiques de ces patients. Nous cherchons, dans cette étude Neutro Lam, à :

- identifier les mutations conduisant à la transformation leucémique d'une neutropénie congénitale. Cette compréhension permettra d'améliorer la prise en charge individuelle de ces patients.
- valider le caractère prédictif de transformation leucémique de certaines mutations pour aider à la décision de transplantation de moelle en situation dite "préemptive".

Au-delà des résultats, nous faisons l'hypothèse que mieux comprendre l'apparition d'une leucémie dans des maladies extrêmement rares, mais ayant une forte incidence de leucémie, va aider à la compréhension de ce mécanisme en général. Premiers éléments de réponse en 2016.

Traitement du syndrome de WHIM (SW) : un espoir... un long chemin encore

Le syndrome WHIM¹ est une neutropénie sévère très rare dont l'expression est invalidante pour le patient sur le long terme : susceptibilité aux lésions dues au papillomavirus humain (verruces cutanées, évolutions cancéreuses, ...) et risque accru d'infections bactériennes. Ce syndrome est très rare, mais ces caractéristiques génétiques sont bien connues : il est associé à un gain de fonction d'un récepteur à une "chemokine", qui sont des médiateurs du trafic des cellules. Cette chemokine s'appelle CXCR4.

Le projet CureWHIM vise à développer de nouveaux traitements pour ce syndrome.

Le plerixafor, un inhibiteur du CXCR4, est utilisé pour « mobiliser » les cellules médullaires pour le recueil des cellules souches avant greffe de moelle. Il a montré dans un premier essai de très courte durée, qu'il restaurait considérablement les niveaux de neutrophiles et de lymphocytes chez 9 patients porteurs de SW. De plus, un recul chez 3 patients a montré que l'administration à long terme était à la fois sûre et efficace.

Nous souhaitons maintenant conduire une étude clinique pour évaluer le potentiel thérapeutique à plus grande échelle du plerixafor pour le SW, ainsi que pour d'autres maladies proches par le même mécanisme responsable de la neutropénie. Développer un tel protocole nécessite une coopération Europe-États-Unis en raison de l'extrême rareté de la maladie. Cette demande est en cours de dépôt dans le cadre des projets européens H2020. IRIS soutient ce projet qui représente un véritable espoir pour des patients souvent durement touchés.

1) Acronyme anglais de Verrues - hypogammaglobulinémie - infections - myélokathexis (myelokhatexis : rétention de cellules médullaires, correspond à un aspect particulier de la moelle osseuse).

Quelques repères sur les neutropénies

- Les neutropénies congénitales sont des déficits immunitaires caractérisés par un taux de polynucléaires neutrophiles bas ($<500/\text{mm}^3$). Les polynucléaires neutrophiles désignent un type de globules blancs qui naissent dans la moelle osseuse et ont pour rôle de défendre notre organisme contre les corps étrangers.
 - Ce sont des maladies très rares : une naissance sur 50 000 environ.
 - Leur diagnostic n'est pas aisé, car de nombreuses situations peuvent donner lieu à un faible nombre de polynucléaires neutrophiles – par exemple les infections virales les plus communes –
 - Les manifestations des neutropénies congénitales dépendent de la profondeur de la neutropénie. Certaines formes sont peu profondes (un chiffre de neutrophiles entre 1 500 et 500/ mm^3) et n'entraînent pas ou peu de manifestations cliniques infectieuses.
- Les neutropénies sévères entraînent à la fois des infections bactériennes sévères et des manifestations buccales (gingivo stomatites - aphtes) très fréquentes et invalidantes. De plus, environ 15 % des patients peuvent connaître une transformation leucémique, taux variable selon le diagnostic génétique.
- Plusieurs maladies très distinctes constituent les neutropénies congénitales qui sont définies par leurs mutations : ELANE qui entraîne soit une neutropénie permanente, soit une neutropénie cyclique, maladie de Shwachman et Diamond, glycogénose de type Ib, syndrome de WHIM par mutation CXCR4, syndrome de Barth par mutation TAZ, mutation JAGN1, mutation GATA2..., G6PC3...
 - Il existe un registre français des neutropénies qui est en lien avec le registre international.



Par
DR. BRIGITTE BADER-MEUNIER
Service d'immuno-hémato-rhumatologie, centre de référence
des maladies rhumatologiques et inflammatoires rares
de l'enfant (cerhumip), Hôpital Necker-Enfants malades

➤ DIP et auto-inflammation : de nouvelles maladies

Les maladies auto-inflammatoires ont été identifiées, il y a une vingtaine d'années. Il s'agit de maladies monogéniques, définies par des épisodes répétés d'inflammation sanguine (élévation de marqueurs, comme la CRP*), souvent associés à une fièvre d'origine non infectieuse. Ces accès fébriles régressent le plus souvent spontanément et sont de durée variable selon les maladies. Ils peuvent être isolés ou associés à différents signes très variables selon les maladies concernées : souvent cutanés, digestifs (vomissements, diarrhées, douleurs abdominales), parfois des inflammations articulaires (arthrite), des atteintes oculaires, voire neurologiques dans certains cas graves. Classiquement, on considèrerait que ces pathologies n'étaient pas associées à la présence de manifestations auto-immunes. Un exemple de ces pathologies est la fièvre méditerranéenne familiale, très présente sur le pourtour méditerranéen.

Des chevauchements entre DIP, auto-inflammation et auto-immunité

Depuis un à deux ans, de nouvelles maladies ont été décrites où l'on constate des chevauchements entre auto-inflammation, auto-immunité et DIP. Le lien entre DIP et auto-immunité est connu depuis longtemps.

Mais celui entre auto-inflammation et DIP ou auto-inflammation et auto-immunité est nouveau.

Une de ces maladies, le déficit en protéine HOIL-1 donne une idée des mécanismes possibles en jeu. On s'est aperçu en effet que le déficit de cette protéine s'exprimait de façon différente selon les cellules : il induit un DIP, quand il s'exprime dans les lymphocytes B et une auto-inflammation quand il s'exprime dans les leucocytes. Concrètement quand un patient DIP a un accès de fièvre, il n'est pas très facile de faire la part entre une infection bactérienne (liée au DIP) et un épisode inflammatoire non infectieux qui relève d'un autre traitement que des antibiotiques. C'est important de savoir que si l'on ne trouve pas de germes chez un patient DIP qui a un accès de fièvre, alors il peut s'agir d'une auto-inflammation que l'on va traiter différemment. Il est d'ailleurs fréquent que les patients eux-mêmes arrivent à faire la différence entre une fièvre d'origine bactérienne et une fièvre d'origine inflammatoire non infectieuse. Ces maladies très rares vont permettre d'avancer dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'auto-inflammation ou de l'auto-immunité et peut-être dans la mise au point de traitements plus ciblés.

Des études pour décrire et comprendre les complications pulmonaires

Hôpital FOCH, Suresnes

- 2014 : un état des lieux de la situation des complications pulmonaires chez les patients GSC montre que les patients ont globalement des complications infectieuses persistantes à l'âge adulte, souvent des séquelles de leurs infections passées, mais finalement peu de suivi.
- En cours, sous l'égide du CEREDIH : une étude descriptive de l'état respiratoire de patients adultes qui ont un déficit humoral de révélation pédiatrique : symptômes, scanner, fonction respiratoire, colonisation microbienne bronchique,...

Université de Fribourg (Allemagne)

- En cours : étude observationnelle du développement naturel des pathologies pulmonaires, chez 200 patients internationaux atteints de DICV, avec ou sans traitement. Ce, au regard du passé et des cinq années qui viennent.

➤ Complications pulmonaires : l'importance d'un suivi au long cours

Par
DR. ÉMILIE
CATHERINOT
Pneumologue,
Hôpital Foch,
Suresnes



Chez un certain nombre de patients (déficits humoraux, déficits des cellules phagocytaires), des complications pulmonaires sont responsables d'un retentissement sur la qualité de vie et parfois d'une évolution en insuffisance respiratoire sévère. Il nous semble important que ces patients fassent l'objet d'un suivi pulmonaire au long cours – en coordination avec le suivi immunologique – afin d'essayer de diagnostiquer à un stade plus précoce des infections particulières liées à la pathologie respiratoire chronique (colonisation particulière, complications infectieuses insidieuses...) et d'optimiser la prise en charge respiratoire.

Optimiser la prise en charge, au cas par cas

Cette prise en charge revêt plusieurs formes. On peut optimiser le taux d'immunoglobulines, si les symptômes respiratoires sont mal contrôlés malgré la supplémentation, recourir à des antibiotiques au long cours, – à visées antibiotiques, anti-inflammatoires ou les deux –, à des bronchodilatateurs. La kiné aussi peut aider, même si la motivation au long cours du patient est parfois difficile. Enfin, des traitements spécifiques sont envisagés pour des sous-groupes – comme les DICV – qui peuvent faire des complications pulmonaires non infectieuses.

Il est difficile de réaliser des études thérapeutiques pour les patients DIP, en raison de l'hétérogénéité de leurs situations. En revanche, on adapte à ces patients d'autres recherches, par exemple, celle conduite sur les dilatations des bronches, toutes causes confondues.

L'avenir verra sans doute des antibiotiques inhalés, des interventions ciblées sur la flore bronchique...

➤ La prévention des infections chez les patients atteints de déficits immunitaires primitifs



Par
DR. ISABELLE PELLIER
Service d'Unité d'hématologie-
oncologie-immunologie
pédiatrique, CHU d'Angers

Les infections sont une source majeure de complications pour les patients atteints de DIP. De ce fait, leur prévention revêt une importance majeure. Le CEREDIH a publié des recommandations pour la prophylaxie anti-infectieuse pour les DIP les plus courants. Élaborées suite aux travaux d'un groupe de médecins pluridisciplinaires, elles visent à homogénéiser les prises en charge qui restent hétérogènes en raison de la grande diversité des DIP et des agents pathogènes et de la rareté des cas. Points clés.

4 modalités de prévention des infections

Les mesures prophylactiques* proposées pour les patients atteints d'un déficit immunitaire primitif reposent sur quatre grandes modalités :

- les médicaments « de synthèse ». Parmi eux les antibiotiques (cotrimoxazole, pénicilline V, azythromycine...), les anti-fongiques (itraconazole...),
- les médicaments « biologiques » (les immunoglobulines...),
- la vaccination,
- l'information des patients – et de leurs proches – sur les conduites à tenir, au quotidien.

Ces modalités sont utilisées au cas par cas, selon la nature du déficit et la situation du patient.

Recommandations générales pour les patients et les familles

- Dès qu'un déficit immunitaire primitif est diagnostiqué, il faut mettre en place un traitement prophylactique.
- Le respect de ce traitement est essentiel, mais il peut être difficile à accepter en raison du fait qu'il est à vie.
- Certains traitements doivent être administrés à des moments précis (par exemple, l'itraconazole en capsules doit être pris durant un repas, mais l'itraconazole en suspension buvable doit être pris en dehors des repas).
- Les patients atteints d'un déficit immunitaire primitif doivent :
 - connaître leur diagnostic, leur susceptibilité aux infections et les signes qui indiquent qu'une consultation est urgente,
 - informer de leur maladie tous les professionnels de santé qu'ils consultent (par exemple pour éviter les injections intramusculaires – pour les neutropénies ou syndrome de Wiskott-Aldrich),
 - consulter un spécialiste des maladies infectieuses avant tout voyage.

- Les patients avec un défaut de l'immunité innée (granulomatose septique chronique, neutropénie, congénitale, STAT 3 - hyper IgE) où le risque d'infection fongique est élevé doivent éviter de s'exposer aux moisissures, en raison notamment du risque d'aspergillose (chantiers de construction ou de rénovation, jardinage, grottes, greniers, éviter de manipuler la farine, éviter de respirer du poivre, le cœur des fleurs...).
- Les patients atteints de déficits combinés (DIC) doivent boire de l'eau en bouteille, a fortiori dans les pays où la cryptosporidiose est présente de façon endémique.
- La prévention de la grippe est nécessaire pour tous les sujets, certains par la vaccination et d'autres par la vaccination de leur entourage qui est fortement recommandée. Si le patient ne peut pas être vacciné (inefficacité avérée du vaccin), il est important qu'il dispose d'une prescription (Tamiflu) afin de pouvoir traiter la grippe dès qu'elle se déclare.
- Les vaccins doivent faire l'objet d'une consultation particulière.

Conseils spécifiques en cas de voyage

Préparer le voyage, a fortiori s'il est de longue durée (stage, études), permet de choisir des destinations propices à la prise en charge d'un DIP.

- Anticiper la question des vaccins. Par exemple, le vaccin contre la fièvre jaune est contre-indiqué pour certains DIP.
- Être porteur d'une lettre de son médecin, dans la langue nationale ou, pour le moins, en anglais.
- Anticiper la question des traitements (notamment les Ig) : lieu, coût/remboursement, transport, disponibilité sur place.
- Anticiper les problèmes d'hygiène, les conduites à tenir en cas de complication infectieuse.

Recommandations spécifiques à certains DIP

Les recommandations décrivent, à l'intention des médecins, les types d'infections, les prophylaxies pour les principaux DIP.

➔ www.ceredih.org : recommandations sur les prophylaxies anti-infectieuses au cours des déficits immunitaires héréditaires.

Union européenne : soins transfrontaliers

- Les règles de coordination¹ de l'Union européenne garantissent qu'en cas de déplacement en Europe, un assuré soit traité selon les mêmes conditions que les ressortissants des pays concernés.
- La directive² (2011/24/UE du Parlement européen et du Conseil du 9 mars 2011) relative à l'application des droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers tend à renforcer les droits des patients en matière d'information, de qualité et de sécurité des soins.

Notamment, chaque État membre doit créer un point de contact chargé de fournir aux patients les informations nécessaires.

➔ www.europa.eu/youreurope.

➔ www.sante.gouv.fr/la-directive-soins-transfrontaliers.html

1) Règlements n° 883/04 et 987/09

2) 2011/24/UE du Parlement européen et du Conseil du 9 mars 2011

➤ La vaccination : un acte essentiel de protection

Le vaccin : un médicament préventif des maladies infectieuses

Le vaccin stimule notre système immunitaire en le mettant en contact avec une forme atténuée ou inactivée d'un agent infectieux (bactérie, virus, parasite, toxine). Le système immunitaire va en garder la mémoire et éviter une éventuelle contamination dans l'avenir.



Par
DR. GUILLAUME LEFÈVRE
Service de médecine interne,
CHRU de Lille

Les patients doivent préalablement consulter un spécialiste des DIP

La vaccination des patients peut contribuer, avec les autres mesures thérapeutiques, à diminuer la survenue des infections sévères. Cependant, il est essentiel de prendre l'avis d'un spécialiste car, selon la nature du déficit immunitaire, certains vaccins sont recommandés mais d'autres peuvent être proscrits.

L'entourage du patient doit parfois aussi être vacciné

Il est recommandé de vérifier et mettre à jour le calendrier vaccinal des proches d'un patient immunodéprimé. La vaccination anti-grippale (hors vaccin nasal vivant atténué) ou la vaccination anti-varicelle, chez les proches non immunisés, peut être proposée. En cas d'éruption secondaire au vaccin anti-varicelle, une période d'isolement vis-à-vis du patient immunodéprimé doit être observée en raison du risque de transmission du virus vaccinal.

Le vaccin contre le méningocoque de sérotype B est désormais disponible et remboursé

Ce vaccin qui protège contre le plus fréquent des méningocoques est indiqué notamment pour les patients porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément ou en properdine, les patients ayant une asplénie fonctionnelle ou splénectomisés, les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de moelle osseuse.

Les vaccins évoluent eux aussi

Les progrès de la biologie cellulaire et moléculaire ont considérablement amélioré la compréhension des mécanismes et la maîtrise de leur administration. D'autres pistes sont explorées pour rendre les vaccins plus efficaces ou en créer de nouveaux.

➔ www.Ceredih.fr (Recommandations vaccinales chez les patients atteints de déficit immunitaire héréditaire).

Il existe deux grands types de vaccins

- Les vaccins vivants atténués contiennent un agent infectieux vivant destiné à mobiliser les défenses immunitaires de la personne vaccinée. Cependant, son pouvoir pathogène est atténué de manière à ce que son administration n'entraîne pas de maladie (ou une maladie très bénigne).
- Les vaccins inertes ou inactivés contiennent des agents infectieux (ou une toxine produite par ceux-ci) qui ont été tués. Ils sont donc totalement inoffensifs, mais le système immunitaire peut les reconnaître et réagir. Parmi eux, on distingue les vaccins protéiques, dirigés contre les germes, et les vaccins polysaccharidiques qui sont capables de percer la « capsule » qui entoure certains germes (germes encapsulés).

Avec le soutien institutionnel des laboratoires :

CSL Behring
Biotherapies for Life™

PerkinElmer
For the Better

Asso I.R.I.S

Agents / Pathologies combattus	Vaccins inertes (ou inactivés)		Vaccins vivants atténués
	Vaccins protéiques	Vaccins contre les germes encapsulés	
<ul style="list-style-type: none"> • Diphtérie • Tétanos • Poliomyélite (injectable) • Coqueluche • Hépatites A et B • Encéphalite à tiques • Papillomavirus • Typhoïde 	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumocoque • Meningocoque • Héamophilus Influenza b 	<ul style="list-style-type: none"> • Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR) • BCG • Poliomyélite (oral - buccal) • Varicelle • Rotavirus • Fièvre jaune 	

Attention, ce tableau est valable en France, dans d'autres pays, les préparations peuvent différer.

*Glossaire

CRP : la protéine C réactive (notée CRP) apparaît dans le sang en cas d'inflammation dans l'organisme.

DIH - DIP :

- une maladie congénitale est présente à la naissance,
- une maladie génétique résulte du dysfonctionnement d'un ou plusieurs gènes,
- une maladie acquise – ou secondaire – résulte de l'action d'une cause extérieure comme une infection (bactérie, virus, parasite), un empoisonnement ou un accident,
- un déficit immunitaire héréditaire (DIH) – ou primitif (DIP), par opposition à secondaire – est dû à une ou plusieurs anomalies génétiques, il peut être transmis à la descendance.

Une maladie héréditaire est donc une maladie génétique. En revanche, une maladie génétique peut ne pas être héréditaire, elle peut aussi ne pas être congénitale.

HLA : le système HLA – Human Leucocyte Antigen/ antigène d'histocompatibilité humaine – est la carte d'identité génétique tissulaire d'un individu. Ce système est composé de plusieurs grands groupes présentant chacun une multitude de catégories, soit des millions de combinaisons possibles. La probabilité que 2 personnes prises au hasard soient compatibles HLA est de 1 chance sur 1 million alors qu'elle est de 1 chance sur 4 entre frère et sœur.

Les maladies auto-inflammatoires sont dues à un dysfonctionnement du système immunitaire : si l'on compare ce dernier à une armée, il donne l'alarme sans raison ou de manière disproportionnée.

Les maladies auto-immunes sont dues à un dysfonctionnement du système immunitaire : il combat ses propres cellules qu'il considère à tort comme des ennemis.

Une infection opportuniste est une infection qui est due à un micro-organisme (organisme microscopique) qui habituellement est peu susceptible d'entraîner une maladie.

Phagocytes - Cellules phagocytaires
Les globules blancs, macrophages et cellules dendritiques qui aident notre système immunitaire à combattre les cellules altérées ou les corps étrangers en les ingérant.

Prophylaxie : ensemble des mesures prises pour prévenir des infections, éviter l'apparition ou la propagation d'une maladie.

Séquençage à haut débit : méthode qui permet de séquencer (faire l'inventaire et analyser) tout ou partie du matériel génétique d'une personne (génomique).

Thymopoïèse : production des lymphocytes T dans le thymus