



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Guidelines SFGM-TC

Indications d'allogreffe dans les neutropénies constitutionnelles : recommandation de la SFGM-TC



SFGM-TC recommendation on indications for allogeneic stem cell transplantation in children with congenital neutropenia

J.-H. Dalle^a, J. Donadieu^b, C. Paillard^c, F. Rialland^d, P. Schneider^e, F. Sicre De Fontbrune^f, Y. Hichri^g, B. Neven^h, I. Yakoub-Agha^{i,*}

^a Unité d'hématologie-immunologie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Serrurier, 75019 Paris, France

^b Service d'hémato-onco-pédiatrie, hôpital Trousseau, 26, avenue du Dr-Arnold-Netter, 75571 Paris cedex 12, France

^c Service d'hématologie et oncologie pédiatrique, CHU de Haute-pierre, avenue Molière, 67098 Strasbourg cedex, France

^d Oncologie pédiatrique, CHU de Nantes, 1, place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes, France

^e Service d'hémato-oncologie pédiatrie, hôpital Charles-Nicolle, CHU, 1, rue Germont, 76031 Rouen cedex, France

^f Hématologie adulte, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

^g Hématologie clinique, hôpital Saint-Éloi, CHU de Montpellier, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France

^h Service d'immuno-hématologie pédiatrique, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149-161, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

ⁱ Maladies du sang, CHRU de Lille, rue Michel-Polonovski, 59037 Lille cedex, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 27 avril 2014

Accepté le 14 mai 2014

Disponible sur Internet le 25 juin 2014

Mots clés :

Allogreffe

Myélodysplasie

Neutropénies constitutionnelles sévères

Pancytopenie

Pédiatrie

Keywords:

Allogeneic stem cell transplantation

Myelodysplasia

Pancytopenia

Pediatrics

Severe congenital neutropenia's

RÉSUMÉ

Dans une démarche qui vise à uniformiser les procédures d'allogreffe de cellules-souches hématopoïétiques (CSH), la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) a organisé les quatrièmes ateliers d'harmonisation des pratiques en septembre 2013 à Lille. Dans cet atelier, nous abordons les indications d'allogreffe dans les neutropénies constitutionnelles.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

In this report, we address the issue of allogeneic stem cell transplantation in children with congenital neutropenia. Constitutional disorders with neutropenia are exceptional. Treatment and prevention of severe infections are a major concern in the management of chronic neutropenia. These disorders, especially Kostmann's disease and Shwachman-Bodian-Diamond syndrome, are associated with an increased risk of leukemia. The role of allogeneic stem cell transplantation in these patients is still unclear. In an effort to harmonize clinical practices between different French transplantation centers, the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy (SFGM-TC) set up the fourth annual series of workshops which brought together practitioners from all member centers and took place in September 2013 in Lille.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Questions posées

Quelles sont les indications, les modalités (âge à la greffe ; timing au cours de la maladie ; type de donneur ; source cellulaire ; conditionnement ; prophylaxie de la maladie du greffon contre

l'hôte [GVHD]) de la greffe de CSH dans les neutropénies sévères congénitales ? Existe-t-il des indications de greffe « préemptive » ?

2. État actuel de la question

Les neutropénies congénitales sévères constituent un ensemble hétérogène de maladies génétiques rares [1,2]. De plus en plus de

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : sfgm-tc-ija@live.fr (I. Yakoub-Agha).

gènes sont identifiés (en France, laboratoire de référence : Christine Bellanne, Pitié-Salpêtrière ; 40 à 50 demandes annuelles). Il existe un registre national qui collige ces cas et participe au centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH) [3,4]. La moitié des cas signalés correspondent à des neutropénies transitoires. Parmi les vraies neutropénies chroniques, 30 % sont actuellement sans gène identifié. À ce jour, 615 patients sont recensés en France dont une quarantaine a été allogreffés [5–7]. Il s'agit essentiellement d'un problème pédiatrique, sauf pour certains malades avec mutation *GATA2* susceptibles d'être diagnostiqués plus tardivement.

Les gènes les plus fréquemment en cause sont *GATA2*, *ELANE*, *Shwachman-Bodian-Diamond syndrome (SBDS)*, les gènes impliqués dans les glycoséses, *HAX1* et *G6PC3*. Les mutations de *GATA2* représentent environ 4 % des neutropénies congénitales de transmission autosomique dominante et expressivité variable (Monomac ; Emberger ; syndrome myélodysplasique [MDS]/leucémie aiguë myéloablatif [LAM] et neutropénies isolées). L'incidence des MDS/LAM semble être supérieure à 50 % à 30 ans avec un mauvais pronostic (maladie réfractaire et risque infectieux) [7].

ELANE est le gène le plus fréquemment impliqué dans les neutropénies constitutionnelles permanentes et cycliques. De très nombreuses mutations sont décrites, sans corrélation génotype-phénotype (à l'exception de G185R qui est toujours un facteur de sévérité). Seule l'évolution hématologique (transformation maligne), la gravité des signes cliniques (aphtes, gingivites, parodontopathies, infections pulmonaires, infections cutanées, etc.) et la réponse au *granulocyte-colony stimulation factor* (G-CSF) doivent être prises en compte pour l'indication éventuelle d'une greffe qui est rarement posée (< 10 % des cas). Les fortes doses cumulatives de G-CSF sont corrélées au risque d'acutisation leucémique [4,8,9]. Les neutropénies cycliques ne constituent jamais une indication de greffe.

SBDS est rare (4 cas/an en France), de sévérité variable et comporte une atteinte multiviscérale elle aussi variable (hématologique, pancréatique, cardiaque, neurologique et osseuse). Le pronostic est lié à l'atteinte hématologique : myélodysplasie ou pancytopenie non clonale (incidence cumulative de 25 % à 20 ans avec une mortalité globale de 15 % environ) [3]. Un score pronostique a été publié (non encore confirmé par d'autres groupes) comportant deux critères : l'âge au diagnostic (± 3 mois) et la sévérité des cytopénies initiales. Les patients avec un score à 2, courant un risque de complications hématologiques sévères (MDS ou aplasie) de 60 % à 10 ans. Les patients avec un score à 1 présentent un risque de complication de 15 % à 10 ans et proche de 80 % à 30 ans. Les patients avec un score à 0 ne sont pas exposés à des complications hématologiques avant 20 ans, mais ce risque atteint 20 % à 30 ans. Les indications habituelles de greffe sont les MDS ou les pancytopenies persistantes. Les résultats de la greffe au stade de MDS sont mauvais (mortalité liée au traitement [TRM] d'environ 35 % après conditionnement myéloablatif [MAC] et risque élevé de rechute, la survie globale étant de l'ordre de 20 %). Au stade de pancytopenie, les résultats sont meilleurs, mais les patients rapportés sont plus jeunes (médiane d'âge de 7 ans vs 17 ans pour les malades greffés au stade de MDS). La TRM résulte vraisemblablement des comorbidités, des atteintes viscérales et de l'état nutritionnel. L'irradiation corporelle totale (ICT) et le cyclophosphamide sont à proscrire.

HAX1 : il s'agit d'une forme rare de neutropénie congénitale limitée à certains bassins de populations (Turquie, Kurdistan, Suède). La transmission est autosomique récessive. L'existence d'une atteinte neurologique (épilepsie, retard mental plus ou moins profond) est liée à certaines mutations de l'exon 2 (Isoforme B) [10]. Le phénotype hématologique est proche de celui des patients *ELANE*.

Autres neutropénies constitutionnelles : glycoséses, Cléricuzio, G6PC3, GF11, CXCR4, syndromes de Barth et de Cohen, ou sans anomalie génétique identifiée : ce groupe représente environ 45–50 % de l'ensemble des patients. La neutropénie est le plus souvent modérée et n'évolue qu'exceptionnellement vers une MDS/LAM. Certains syndromes associent des atteintes extrahématologiques (ex. : Syndrome de Barth et cardiopathie) qui limitent les possibilités thérapeutiques et notamment l'allogreffe.

3. Méthode de travail

Analyse des données de la littérature ; apport des data du registre national des neutropénies constitutionnelles ; expérience des centres participants.

4. Recommandations

Quelle que soit la maladie motivant la greffe, la moelle doit toujours être préférée aux CSP et aux unités de sang placentaire (USP) non apparentées.

La prophylaxie de la GVHD recommandée chez l'enfant et l'adolescent est la suivante :

- greffe génoidentique : si absence de clonalité : ciclosporine A (CSA) plus méthotrexate (MTX) court (moelle) ; CSA plus corticostéroïdes ou mycophénolate mofétil (MMF) (cordon). Si MDS : CSA seule ;
- greffe phénoïdentique : CSA plus MTX court pour tous (moelle et CSP) ; CSA plus corticostéroïdes ou MMF (cordon).

La prophylaxie de la GVHD recommandée chez l'adulte est la suivante :

- moelle et CSP, conditionnement myéloablatif : CSA plus MTX court (j1, j3 et j6) ;
- moelle et CSP, conditionnement non myéloablatif : CSA plus MMF ;
- USP : CSA plus MMF.

GATA2 : le très mauvais pronostic à long terme justifie l'analyse familiale et le typage HLA de la fratrie. Ce mauvais pronostic peut justifier la réalisation d'une greffe en situation génoidentique ou phénoïdentique 10/10 dès le diagnostic. En cas de MDS ou d'infection opportuniste, l'indication de greffe, quels que soient le donneur et la source cellulaire, est formelle. On ne peut s'appuyer sur la littérature pour choisir un conditionnement (6 patients publiés après conditionnement d'intensité réduite ou RIC et 8 patients connus à travers l'expérience ou des cas rapportés publiés). Dès lors, on recommande en cas de MDS ou de LAM et en l'absence de comorbidités un conditionnement myéloablatif, tandis qu'en présence de comorbidités ou d'infections opportunistes un conditionnement non myéloablatif est à proposer.

En cas de neutropénie isolée, une surveillance médullaire et cytogénétique annuelle sont indispensables.

SBDS : en cas de complication hématologique sévère (pancytopenie persistante > 3 mois) et/ou de MDS, l'allogreffe – quels que soient le donneur et la source cellulaire – est le seul traitement potentiellement curateur. L'indication dépend alors des comorbidités (âge, état nutritionnel, cardiopathie, état neuro-cognitif). Il n'existe pas suffisamment de données dans la littérature pour retenir un conditionnement en particulier. Cependant, les conditionnements standards de type MAC sont à éviter.

Les patients *SBDS* non dépendants des transfusions mais porteurs d'une autre cytopénie modérée (hémoglobine entre 7 et 9 g/dL ; plaquettes entre 20 et $100 \times 10^9/L$), patients au score 1 ou 2 – présentent un risque de complication hématologique sévère à long

terme justifiant la réalisation d'une allogreffe génoidentique après un conditionnement d'intensité réduite avant l'âge de 10 ans.

Compte tenu du faible nombre de malades, le conditionnement publié par Bhatla et al. est préconisé : fludarabine 150 mg/m², melphalan 140 mg/m², sérothérapie. En l'absence de donneur génoidentique, le manque de données ne permet d'émettre aucune recommandation.

ELANE : sont considérés comme non répondeurs au G-CSF les patients nécessitant une dose quotidienne supérieure à 50 µg/kg ; sont considérés comme mauvais répondeurs, les patients nécessitant une dose quotidienne entre 20 et 50 µg/kg durant plus de 3 mois. Ces patients non répondeurs et mauvais répondeurs relèvent indiscutablement de la greffe génoidentique (donneur fratrie, USP 6/6) et vraisemblablement de greffe phénoïdentique 10/10 (niveau de preuve insuffisant). Tous les patients sous G-CSF doivent être surveillés annuellement sur le plan médullaire pour étude cytologique, cytogénétique avec FISH et moléculaire. Ces malades ne semblent pas présenter de sensibilité particulière aux conditionnements myéloablatifs standard. L'ICT n'a pas sa place dans ces pathologies. Il n'existe pas de données suffisantes concernant les conditionnements d'intensité réduite pour émettre des recommandations.

HAX1 : les indications sont similaires à celles des patients ELANE. La gravité de l'atteinte neurologique des malades porteurs de l'isoforme B justifie une concertation pluridisciplinaire.

Autres neutropénies constitutionnelles ou sans anomalie génétique identifiée : les indications d'allogreffe sont restreintes aux atteintes hématologiques sévères ou malignes sous réserve des comorbidités. L'absence de données ne permet pas d'émettre de recommandations concernant les modalités de la greffe.

5. Questions résiduelles à explorer

GATA2 : en l'absence de donneur génoidentique ou phénoïdentique 10/10, place de la greffe préemptive chez les patients ne présentant qu'une neutropénie isolée.

SDS : intensité et composition des conditionnements ; place des greffes non génoidentiques pour les patients non sévères.

ELANE : place des greffes phénoïdentiques et USP, place des RIC.

Déclaration d'intérêts

La SFGM-TC reçoit l'aide financière des laboratoires Amgen, Astellas, Biosafe, Celgene, Chugai, Eusapharma, Gentium, Sanofi, Gilead, Janssen, Macopharma, MSD, Mundipharma, OrpheliPharm, Pfizer, Pierre Fabre, Sandoz, Spectrum, Takeda, Teva, Therakos, Vifor pharma.

Références

- [1] Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:26.
- [2] Donadieu J, Beaupain B, Mahlaoui N, Bellanne-Chantelot C. Epidemiology of congenital neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013;27(1):1–17 [vii].
- [3] Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Beauvils S, Bellanger F, Mahlaoui N, et al. Classification of and risk factors for hematologic complications in a French national cohort of 102 patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Haematologica* 2012;97(9):1312–9.
- [4] Donadieu J, Leblanc T, Bader Meunier B, Barkaoui M, Fenneteau O, et al. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica* 2005; 90(1):45–53.
- [5] Donadieu J, Michel G, Merlin E, Bordigoni P, Monteux B, Beaupain B, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Shwachman-Diamond syndrome: experience of the French neutropenia registry. *Bone Marrow Transplant* 2005;36(9):787–92.
- [6] Ferry C, Ouachee M, Leblanc T, Michel G, Notz-Carrere A, Tabrizi R, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: experience of the French SCN register. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(1):45–50.
- [7] Pasquet M, Bellanne-Chantelot C, Tavitian S, Prade N, Beaupain B, Larochelle O, et al. High frequency of GATA2 mutations in patients with mild chronic neutropenia evolving to MonoMac syndrome, myelodysplasia, and acute myeloid leukemia. *Blood* 2012;121(5):822–9.
- [8] Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 2006; 107(12):4628–35.
- [9] Zeidler C, Welte K, Barak Y, Barriga F, Bolyard AA, Boxer L, et al. Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia without evidence of leukemic transformation. *Blood* 2000;95(4):1195–8.
- [10] Germeshausen M, Grudzien M, Zeidler C, Abdollahpour H, Yetgin S, Rezaei N, et al. Novel HAX1 mutations in patients with severe congenital neutropenia reveal isoform-dependent genotype-phenotype associations. *Blood* 2008; 111(10):4954–7.