

HORIZONS HEMATO

La revue des pratiques en **Hématologie***

VOL. XVI
N°2

Avril / Mai / Juin 2026
Trimestriel



Scannez-moi

GRAND ANGLE :

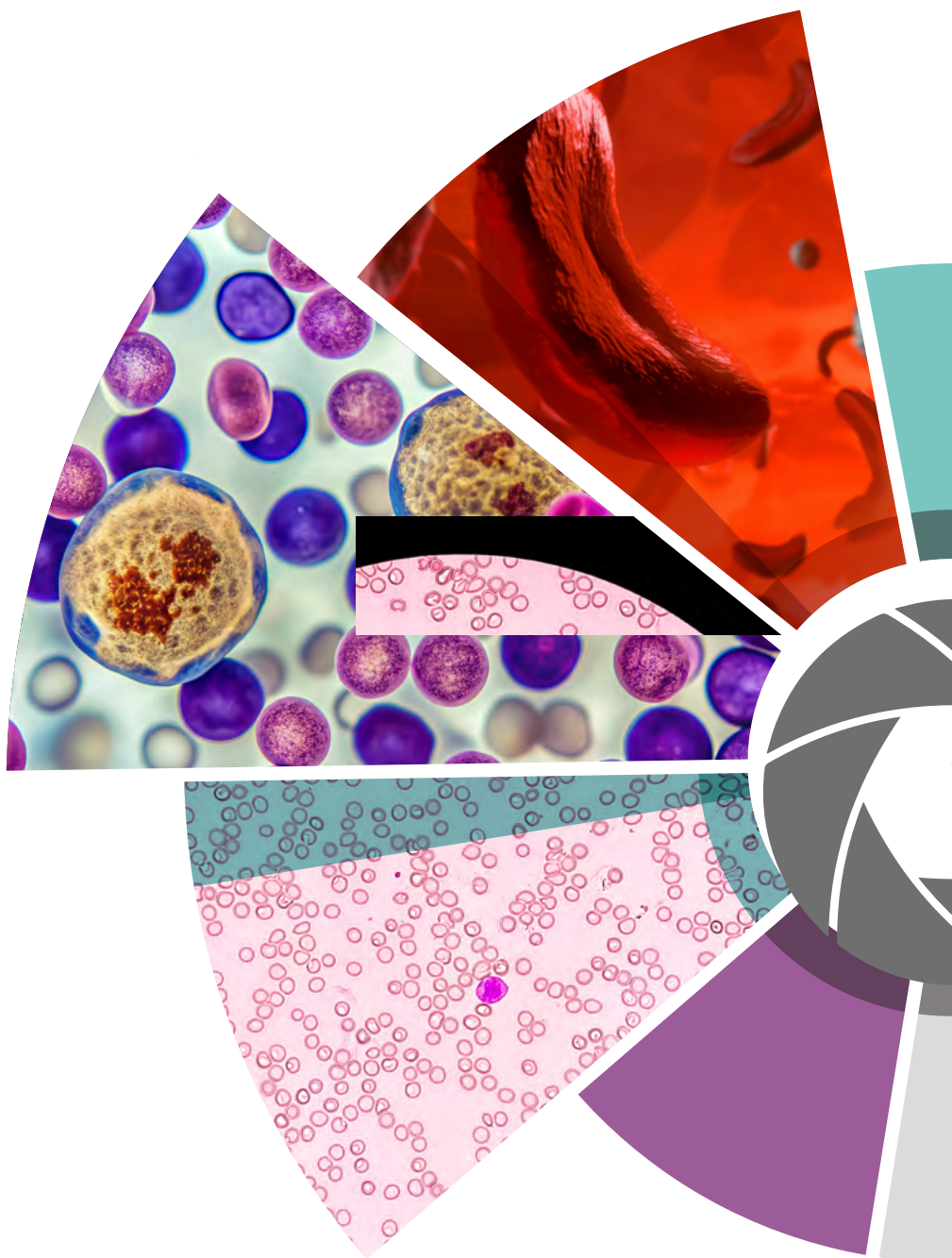
**Errance
diagnostique et
maladies
hématologiques
rares**

Coordination
Dr Pedro de LIMA PRATA

Cas clinique

Pharmacie clinique

Flash presse



Le Kiosque



En chiffres

59

Numéros depuis 2011

693

Contributeurs

1005

Articles publiés

15

Articles en moyenne
par numéro

AVANT-PROPOS



L'errance diagnostique en hématologie : un défi aux conséquences multiples

Tout médecin, en particulier tout hématologue, a déjà rencontré ce patient dont le diagnostic semble n'apparaître qu'après plusieurs années d'évolution, parfois après une succession de

consultations, d'examen complémentaires, dont certains invasifs, et d'hypothèses diagnostiques incomplètes. Lorsque le diagnostic est finalement posé, ce sentiment est là : le diagnostic aurait pu être évoqué plus tôt ?

Cette question est au cœur de ce 'Grand Angle'. Dans le domaine des maladies hématologiques rares, elle constitue encore aujourd'hui une réalité quotidienne. Non pas parce que les connaissances font défaut, mais parce que ces maladies se dissimulent derrière des manifestations fréquentes et peu spécifiques. Une thrombopénie isolée, une neutropénie chronique, des infections répétées, une anémie inexpliquée ou des manifestations auto-immunes peuvent relever de pathologies courantes comme annoncer une maladie rare dont la reconnaissance nécessitera parfois plusieurs années.

Pour les patients, cette période est rarement neutre. L'absence de diagnostic entretient l'incertitude. Les symptômes persistent sans une cause connue. Les examens s'accumulent. Le doute s'installe : certains patients finissent par questionner la légitimité de leurs plaintes tandis que leurs proches oscillent entre inquiétude et incompréhension. L'impact psychologique de l'errance diagnostique est sous-estimé alors qu'il constitue parfois l'une des premières conséquences de la maladie.

Les répercussions médicales peuvent être tout aussi importantes. Une insuffisance médullaire constitutionnelle méconnue peut conduire à des décisions thérapeutiques inadaptées. Une hémoglobinurie paroxystique nocturne diagnostiquée tardivement peut être révélée par une thrombose engageant le pronostic

vital. Une immunodéficience primitive ou une neutropénie génétique non reconnue expose à des complications infectieuses répétées. Dans les syndromes de prédisposition héréditaire aux hémopathies, le retard diagnostique a des répercussions qui s'étendent au-delà du patient lui-même. Il prive également les apparentés d'un conseil génétique et d'une surveillance adaptée, tout en pouvant compliquer l'exclusion d'un donneur familial et l'organisation d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec un conditionnement adapté.

Ce constat est d'autant plus paradoxal que les progrès réalisés au cours des deux dernières décennies ont été considérables. Les outils diagnostiques n'ont jamais été aussi performants. La cytométrie en flux, le séquençage à haut débit, la médecine génomique et l'organisation des réseaux experts et RCPs nationales ont profondément transformé notre capacité à identifier ces maladies. Pourtant, le véritable défi n'est plus de savoir confirmer un diagnostic, mais de savoir l'évoquer suffisamment tôt.

Les chapitres qui composent ce dossier illustrent chacun une facette de cette problématique. Derrière la diversité des pathologies présentées apparaît une réalité commune : la difficulté à reconnaître précocement des maladies rares dont les premiers symptômes empruntent souvent les chemins de la médecine quotidienne. Réduire cette errance constitue aujourd'hui un enjeu majeur de qualité des soins, mais également une exigence éthique vis-à-vis des patients qui nous sont confiés.

Je remercie sincèrement tous les auteurs pour leurs contributions à ce dossier et le partage de leur expertise.

Bonne lecture à tous !

Dr Pedro de LIMA PRATA, Limoges.
Coordinateur du « Grand Angle »
pedro.prata@chu-limoges.fr

Prochain numéro : septembre 2026.

Grand Angle : Soins de support en hématologie : recommandations et référentiels.

Coordination : Dr Stéphane CHÈZE (Caen).

■ Comités

Directeur de la publication :
Pascale Raoul (Paris)

Rédacteur en chef :
Aude Charbonnier (Marseille)

Rédacteur en chef adjoint :
Christian Chabannon (Marseille)

Comité de rédaction :
Sylvain Chantepe (Caen)
Stéphane Chèze (Caen)
Emmanuel Gyan (Tours)
Aurélien Lebreton (Clermont-Ferrand)
Vincent Lévy (Avicenne)
Bénédicte Mittaine-Marzac (Ivry-sur-seine)
Christophe Marzac (Villejuif)
Aurore Perrot (Toulouse)
Benoît Tessoulin (Nantes)
Catherine Thieblemont (Paris)
Lin-Pierre Zhao (Paris)

Comité scientifique et éditorial :
Emmanuel Andrès (Strasbourg)
Frédéric Bauduer (Bayonne)
Carole Beaumont (Paris)
Philippe Beurrier (Angers)
Jean-Michel Cayuela (Paris)
Philippe Colombat (Tours)
Florence Cymbalista (Bobigny)
Jean-Loup Demory (Lille)
Gabriel Étienne (Bordeaux)
Pierre Hirsch (Paris)
Jean-Jacques Kiladjian (Paris)
Judith Landman-Parker (Paris)
Véronique Leblond (Paris)
Delphine Lebon (Amiens)
Guy Leverger (Paris)
François-Xavier Mahon (Bordeaux)
Frédéric Maloisel (Strasbourg)
Philippe Moreau (Nantes)
Luc Sensebe (Toulouse)
Xavier Thomas (Lyon)
Mohamed Touati (Limoges)
Xavier Troussard (Caen)

Comité de lecture :
Publication annuelle.

Publié par INTERCOM Santé
3, avenue Molière
92600 Asnières-sur Seine
01 47 93 10 77
Intercom@intercomsante.fr

Maquette :
Marion Savelli (Strasbourg)

Imprimeur :
Intercom Santé.

Abonnement :
abohh@intercomsante.fr

N° ISSN : 2119-1859
Dépôt légal : à parution
Adhérent au SPEPS

Les articles publiés dans *Horizons Hémo*
le sont sous la seule responsabilité de leurs auteurs
et n'engagent en aucune façon la société editrice.
Les droits de reproduction et de traduction sont
réservés pour tous pays.

Les exemplaires de ce numéro sont routés
avec une surcouverture non-paginée.

■ Avant-propos

p. 57

■ Focus sur les Associations de patients

■ Rôle des associations de patients (HPN, Aplasie Médullaire) dans la réduction de l'errance
Adel AYAD p. 61

■ Grand Angle : ERRANCE DIAGNOSTIQUE ET MALADIES HÉMATOLOGIQUES RARES

Coordonné par le Dr Pedro de LIMA PRATA p. 63

■ Neutropénies génétiques : démarche diagnostique, soins
Jean DONADIEU, Manon DELAFOY p. 63

■ Hémoglobininurie paroxystique nocturne
Victoria VOLPARI, Régis PEFFAULT DE LA TOUR p. 67

■ Aplasies médullaires acquises et constitutionnelles de l'adulte
Flore SICRE de FONBRUNE p. 70

■ Actualités sur la prise en charge des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles
de l'enfant
Thierry LEBLANC, Mony FAHD, Jean-Hugues DALLE p. 72

■ Téloméropathies : phénotypes hématologiques
Caroline KANNENGISSER, Thierry LEBLANC p. 76

■ Cytopénies auto-immunes complexes de l'adulte : syndrome d'Evans
Marc MICHEL p. 80

■ Lymphoproliférations et lymphomes au cours des déficits immunitaires héréditaires
Morgane CHEMINANT, Simon NICOLETTI p. 82

■ Maladies hémorragiques constitutionnelles et errance diagnostique
Annie HARROCHE p. 85

■ Syndromes de prédisposition génétique aux hémopathies malignes
Lucie FREIMAN, Marie SÉBERT p. 89

■ Impact du réseau MaRIH et EuroBloodNet sur l'expertise et la formation
Amélie MAROUANE, Pierre FENAUX p. 92

■ Réduire l'errance diagnostique : quelles perspectives ?
Pedro de LIMA PRATA p. 96

■ Cas clinique

■ Bloquer le complément pour mieux contrôler l'hémolyse dans l'hémoglobininurie
paroxystique nocturne
Étienne RIVIÈRE p. 100

■ Pharmacie clinique

■ Conciliation médicamenteuse en hématologie : où en est-on ?
Bénédicte MITTAIN-MARZAC p. 105

■ Flash presse

■ Revue de presse du 2^e trimestre 2026
Lin-Pierre ZHAO p. 108

■ Le Kiosque

Michel MORICEAU p. 110

■ Bulletin d'abonnement

p. 97

Rôle des associations de patients (HPN, Aplasie Médullaire) dans la réduction de l'errance



Le mot du Président



Adel AYAD

L'association HPN France – Aplasie Médullaire, créée en 2004 par des patients, des proches et des professionnels de santé, rassemble et accompagne les personnes atteintes de maladies rares du sang, notamment l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et l'aplasie médullaire acquise. Entièrement composée de bénévoles, elle agit pour soutenir la recherche, informer et accompagner les patients, sensibiliser au don du sang et de la moelle osseuse et rompre l'isolement. À travers nos actions, nous constatons l'impact majeur de l'errance diagnostique et œuvrons activement à la réduire en facilitant l'accès à l'information et à l'expertise.

Une enquête issue de l'expérience des patients et de leurs proches

Afin de mieux comprendre les parcours diagnostiques, un questionnaire a été diffusé auprès des membres de l'association HPN France – Aplasie Médullaire. Cette enquête repose sur les témoignages (n=29) directs de patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et d'aplasie médullaire acquise (AMA), ainsi que de leurs proches.

Conformément à la réalité clinique, les patients initialement diagnostiqués AMA puis évoluant vers une HPN (AMA-HPN) ont été intégrés au groupe HPN.

Les résultats présentés ci-dessous reflètent donc une analyse croisée d'expériences vécues, permettant d'objectiver les difficultés rencontrées tout au long du parcours diagnostique.

Des délais diagnostiques contrastés

L'analyse des réponses met en évidence une grande variabilité des délais d'accès au diagnostic :

- environ **40 % des patients** obtiennent un diagnostic en moins de 3 mois ;
- près de **30 %** entre 3 et 12 mois ;
- environ **30 %** au-delà d'un an, dont certains dépassant **3 ans**.

Ces résultats illustrent une amélioration relative pour une partie des patients, mais confirment la persistance d'errances prolongées pour un tiers d'entre eux.

Un parcours de soins complexe et fragmenté

Le questionnaire montre que :

- plus de **60 % des patients** ont consulté plusieurs médecins avant le diagnostic ;
- une proportion importante rapporte un passage par les urgences ou des consultations répétées en médecine générale ;

- l'orientation vers un hématologue intervient souvent tardivement dans le parcours.

Ces données traduisent la difficulté d'identification précoce de ces pathologies rares, notamment en raison de leur présentation clinique peu spécifique.

Des symptômes initiaux peu évocateurs

Les symptômes rapportés sont dominés par :

- fatigue intense (majoritaire) ;
- anémie ou cytopénies ;
- essoufflement ;
- manifestations hémolytiques ou infectieuses.

Leur caractère non spécifique constitue un facteur clé de retard diagnostique. Plusieurs répondants soulignent une banalisation initiale des symptômes, retardant la réalisation d'examen spécialisés.

Un impact humain significatif

Les témoignages recueillis mettent en lumière les conséquences de l'errance diagnostique :

- **anxiété et stress prolongés**, liés à l'incertitude ;
- **impact professionnel** (arrêts de travail, désinsertion) ;
- **altération de la qualité de vie** ;
- sentiment de ne pas être entendu ou compris.

Ces éléments confirment que l'errance diagnostique est une problématique globale, dépassant le seul cadre médical.

Rôle des associations de patients

L'analyse met en évidence le rôle structurant de l'association à différentes étapes du parcours.

Information et orientation

L'association constitue une source d'information validée et facilite l'orientation vers des centres spécialisés, contribuant à sécuriser le parcours de soins.

Contact :

Association HPN France -
APLASIE MÉDULLAIRE

Président : M. Adel AYAD
Tél : 06.83.69.88.44.

Mail : nhav.hpnam@ayad.info

Adresse de contact :

contact@hpnfrance.com

Forum :

<https://forum.hpnfrance.com/>

Site internet :

<https://hpnfrance.com>

Soutien psychosocial

Les dispositifs d'échange entre patients et proches permettent de rompre l'isolement et d'améliorer l'acceptation de la maladie.

Accompagnement global

L'association intervient également dans les démarches administratives et sociales, participant à une prise en charge globale.

Toutefois, il est à noter que l'association est majoritairement identifiée après l'établissement du diagnostic, limitant son impact potentiel sur la phase d'errance initiale.

Discussion

Les résultats de cette enquête confirment que l'errance diagnostique demeure une problématique importante dans les pathologies rares telles que l'HPN et l'aplasie médullaire. Les principaux déterminants identifiés sont la non-spécificité des symptômes initiaux et la faible prévalence de ces maladies, limitant leur reconnaissance précoce.

L'implication des associations de patients apparaît comme un levier complémentaire pertinent pour améliorer le parcours de soins, notamment en termes d'information, d'orientation et de soutien.

Une meilleure intégration de ces acteurs dans le système de soins, ainsi qu'un renforcement de la sensibilisation des professionnels de premier recours, pourraient contribuer à réduire les délais diagnostiques.

Conclusion

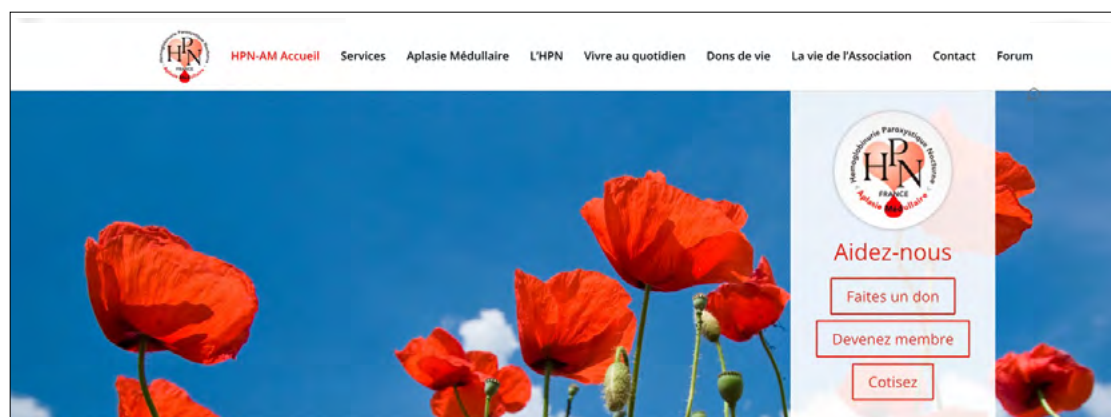
Cette enquête, fondée sur les déclarations de patients

et de leurs proches, met en évidence la persistance de délais diagnostiques prolongés dans l'HPN et l'aplasie médullaire acquise. Les associations de patients jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement et l'information, constituant un complément au dispositif de soins. Leur mobilisation plus précoce pourrait représenter un levier d'amélioration du parcours diagnostique et de la prise en charge globale.

Les réponses recueillies permettent également d'illustrer la diversité des parcours médicaux précédant l'orientation vers l'hématologie. Les patients atteints d'HPN rapportent avoir consulté plusieurs spécialités avant l'établissement du diagnostic. Selon les situations, ils ont notamment été adressés à un nutritionniste, leur médecin traitant, un rhumatologue, les urgences, un radiologue, un gastro-entérologue, un spécialiste de médecine interne, un allergologue, un pneumologue ou encore un ORL, avant d'être finalement orientés vers un hématologue.

Chez les patients atteints d'aplasie médullaire acquise, les parcours apparaissent également hétérogènes, impliquant le médecin traitant, le médecin de crèche dans les formes pédiatriques, les urgentistes, un infectiologue, un cardiologue ou un oncologue, avant l'accès à une prise en charge hématologique spécialisée.

Ces données illustrent le caractère peu spécifique des manifestations initiales de ces pathologies rares et soulignent l'importance d'une sensibilisation accrue des professionnels de premier recours et des autres spécialités médicales aux signes d'alerte hématologiques pouvant évoquer une HPN ou une aplasie médullaire.





Neutropénies génétiques : démarche diagnostique, soins

Genetic neutropenia: Diagnosis, Medical Management

La découverte d'une neutropénie est fréquente en médecine et nécessite une procédure diagnostique progressive et pertinente pour identifier les situations nécessitant des soins et une prise en charge, tout particulièrement les neutropénies génétiques. Ces situations présentent un risque élevé d'infections bactériennes invasives, ainsi que d'infections buccales et de leucémies. Une prise en charge améliore leur pronostic et leur vie quotidienne.

Neutropenia is a relatively common finding in medical practice and requires a progressive and appropriate diagnostic procedure to identify situations requiring care and management, particularly genetic neutropenias. These conditions present a high risk of invasive bacterial infections, as well as oral infections and leukemias. Medical management improves their prognosis and daily life.

Introduction

Les neutropénies génétiques sont une famille de pathologies très rares et diverses avec environ 40 entités distinctes dont le point commun est une neutropénie chronique, permanente ou intermittente.

Le praticien, interniste, pédiatre, hématologue, bien sûr, ne peut pas connaître les spécificités de ces maladies très rares, qu'il rencontrera le plus souvent que de façon anecdotique dans sa carrière. En revanche, la démarche diagnostique devant une 'exception' doit faire partie de son corpus de connaissances et de ressources⁽¹⁾.

Les neutropénies sont des déficits quantitatifs des neutrophiles. On considère qu'il existe une neutropénie si, sur une prise de sang, le chiffre de neutrophiles est inférieur à 1500/mm³ et celle-ci est sévère si inférieure à 500/mm³. La chronicité est définie par une durée supérieure à 3 mois.

Le regard médical, formé à travers le cursus médical initial, identifie principalement les neutropénies secondaires à une prise médicamenteuse et tout particulièrement les neutropénies secondaires à la chimiothérapie qui sont très liées à une pratique hospitalière en hémato-oncologie. Dans une pratique médicale ambulatoire, identifier une neutropénie est fréquente car celle-ci est présente chez 1% chez les personnes à peau claire, entre 5 et 10 % chez les personnes à peau noire. Cependant, la très grande majorité de ces neutropénies, liées à l'origine géographique africaine et au groupe sanguin Duffy null, n'ont pas de retentissement sur la santé et ne doivent pas faire l'objet d'investigation poussée⁽²⁾.

Et ce n'est qu'une petite partie de ces neutropénies qui sont des entités morbides à connaître et qui sont des neutropénies chroniques, soit génétique⁽³⁾, soit immunologique.

La difficulté clinique réside dans ce paradoxe : « les neutropénies chroniques sont assez fréquentes, mais la majorité ne posent pas de problèmes de santé » et dans le défi d'identifier les situations critiques motivant une attention médicale.

Dès lors il est important d'insister sur les points qui lors

d'un examen clinique doivent provoquer des investigations plus approfondies, sous réserve de passer à côté d'un diagnostic et surtout de soins appropriés. Pour faire très court, 2 points majeurs doivent être recherchés :

- le retentissement infectieux de la neutropénie, dont en particulier l'atteinte bucco-dentaire ;
- la présence de comorbidités et de pathologies associées.

Faire un diagnostic

De nombreuses publications et arbres de décisions, en particulier le protocole national de diagnostic et de soins (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-06/pnds_neutro_final.pdf) ont formulé la démarche diagnostique qui est résumée dans la **figure 1a** (enfant) et **figure 1b** (adulte).

Partant de la découverte d'une neutropénie, une fois exclue une neutropénie chronique bénigne (liée à l'origine géographique et anciennement dénommée neutropénie ethnique⁽⁴⁾) il importe soit d'exclure le caractère chronique de la neutropénie, soit de l'affirmer et d'approfondir le diagnostic étiologique.

On distingue schématiquement 2 groupes de neutropénies chroniques :

- les neutropénies congénitales ou génétiques qui sont des neutropénies secondaires à un événement génétique constitutionnel. disponible sur le site www.neutropenie.fr. Toutes ces pathologies associées dans des proportions variées 3 éléments phénotypiques : une susceptibilité aux infections bactériennes et aux lésions stomatologiques, des associations morbides d'autres organes et enfin un risque leucémique ;
- les neutropénies chroniques de l'enfant et l'adulte NON génétique.

Chez l'enfant la cause principale est la neutropénie auto-immune, définie usuellement par la présence d'auto-anticorps anti-neutrophiles.

Chez l'adulte le diagnostic est celui de neutropénie

Auteurs



Jean DONADIEU

Pédiatre, Hémato-oncologue, Épidémiologiste, PU-PH.

Expertises : coordinateur du registre national des neutropénies chroniques.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Correspondance : Service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique. Registre des neutropénies. Centre de référence des neutropénies chroniques. www.neutropenie.fr Hôpital Trousseau, 26 avenue du Dr Netter, 75012 Paris. jean.donadieu@aphp.fr

Co-auteur



Manon DELAFOY

Pédiatre, Hémato-oncologue, PH.

Expertises : coordinatrice du centre de références des neutropénies chroniques.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Correspondance : Service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique. Registre des neutropénies. Centre de référence des neutropénies chroniques. www.neutropenie.fr Hôpital Trousseau, 26 avenue du Dr Netter, 75012 Paris. manon.delafoy@aphp.fr



Figure 1a : approche diagnostique d'une neutropénie (enfant).

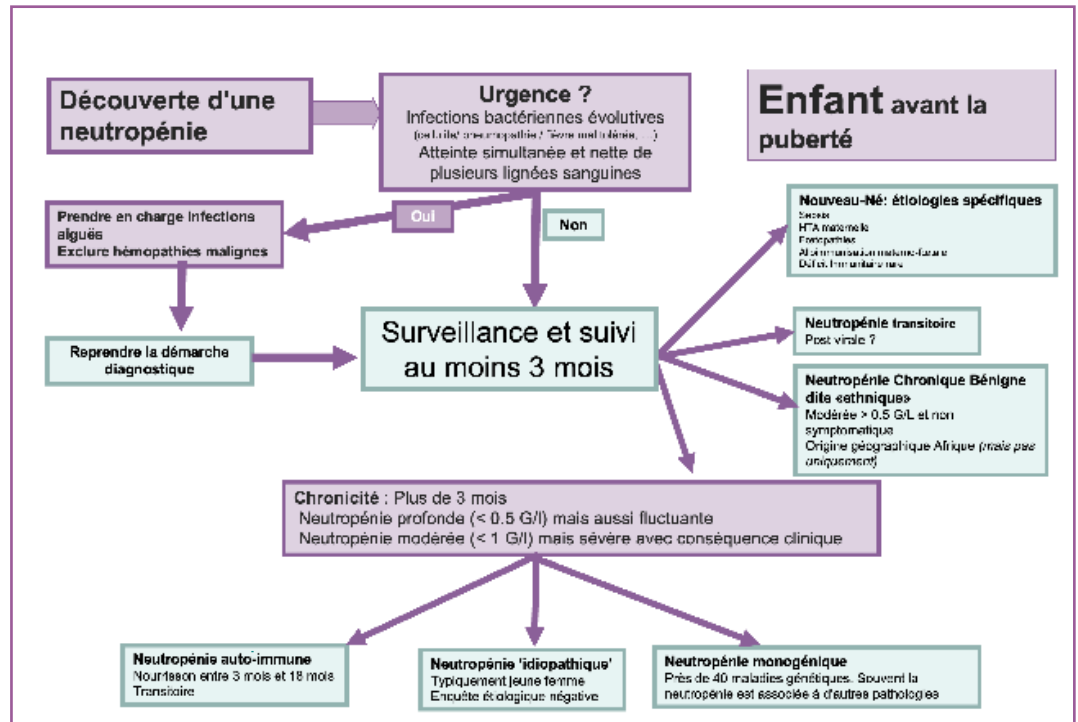
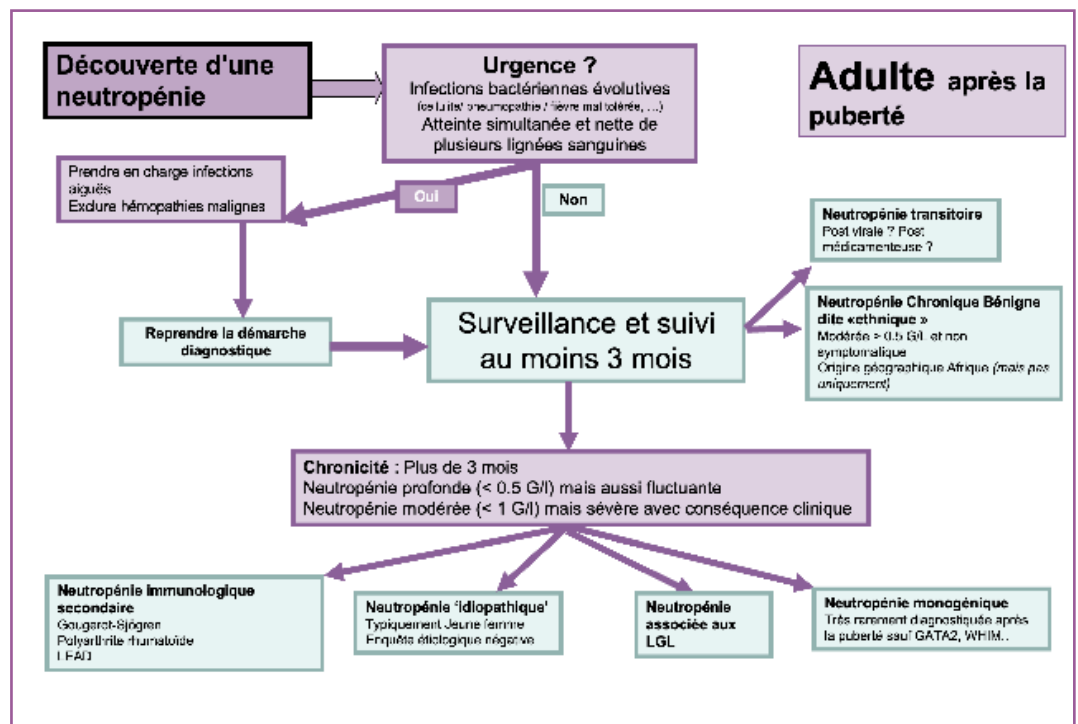


Figure 1b : approche diagnostique d'une neutropénie (adulte).



idiopathique⁽⁵⁾ dont le diagnostic repose sur les critères suivants :

- absence de pathologies auto-immunes avérées (lupus, connectivite mixte, etc.), absence de déficit immunitaire humoral ;
- neutropénie $< 500/\text{mm}^3$ sur au moins 3 NFS dans une période de 3 mois ou $< 1000/\text{mm}^3$ avec des infections stomatologiques à répétition ou une infection profonde.

Si la démarche diagnostique est accessible à travers des publications, la réunion de concertation pluridisciplinaire du centre de référence est l'occasion d'échanger sur des cas précis : www.neutropenie.fr.

Améliorer le soin

Il est difficile de résumer la prise en charge des neutropénies génétiques en peu de mots. On ne peut donc parler que des principes élémentaires pour cette prise en charge :

- il s'agit de pathologies chroniques, donc d'emblée, l'organisation d'un suivi doit être envisagée ;
- la prise en charge est individuelle. Le risque infectieux est, par exemple, à chiffre égal de neutrophile, très variable. Dès lors les mesures de prophylaxie doivent donc être adaptées à chaque patient pouvant comporter une prise en charge au cas par cas des infections, une prophylaxie par

antibiotique (souvent cotrimoxazole), l'utilisation du GCSF, et enfin la transplantation médullaire.

- l'identification de l'anomalie moléculaire est décisive, non seulement pour pouvoir se référer à une histoire naturelle précise, mais aussi car la génétique ouvre la porte à des prises en charge et thérapeutiques spécifiques. On peut citer comme approche spécifique le suivi moléculaire spécifique dans le syndrome de Shwachman-Diamond (SDS) (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-04/pnds_sds_complet.pdf), l'utilisation des inhibiteurs de SGLT2 dans la neutropénie G6PC3 et celle associée à la glycogénose Ib^(6;7), l'utilisation d'un inhibiteur de CXCR4 dans le syndrome de WHIM⁽⁸⁾ ;
- la prise en charge est pluridisciplinaire : au minimum, la prise en charge bucco-dentaire et stomatologique doit être envisagée, mais selon les maladies, de nombreuses autres prises en charge sont indispensables. On doit citer la prise en charge gastro-entérologique pour le SDS et plusieurs autres neutropénies comportant des troubles digestifs associés comme une maladie de Crohn, les difficultés intellectuelles et neurologiques observées au premier plan dans la maladie de Cohen, mais aussi très fréquentes dans le SDS ;
- dans tous les cas il est important d'anticiper et de prévenir le risque leucémique avec un suivi moléculaire par étude moléculaire myéloïde sanguin par technique NGS.

Améliorer la connaissance pour améliorer le soin

La connaissance de ces pathologies a été largement aidée par un registre de patients et bien sûr par l'identification des bases moléculaires de ces neutropénies.

Le registre a donné de la visibilité à ces pathologies, a permis leur reconnaissance comme problème de santé - tout en apportant des solutions aux patients en lien avec l'organisation du Centre de référence (www.neutropenie.fr). Le registre s'est donc mêlé de soins, de diagnostic, de génétique - et offre enfin un outil de recherche sur la physiologie de ces maladies.

Chemin faisant, il a constitué une cohorte qui offre un retour d'expérience pour chacun des intervenants et des personnes concernées pour pallier au caractère exceptionnel des maladies qu'on désigne sous le terme de neutropénies génétiques. Ce registre est donc profondément inséré dans la pratique de soins, dans les dispositifs maladies rares qui ont vu le jour lors des plans maladies rares successifs et avec le centre de référence fait partie de la filière Maladies rares immuno-hématologiques - www.marih.fr.

L'intérêt d'un enregistrement de ces patients est aussi de contribuer à la connaissance de l'histoire naturelle de leur maladie et à l'étude de la corrélation génotype-phénotype, ainsi que la détermination des facteurs de risque des complications létales⁽⁹⁾. Ce travail permet également de mieux définir les phénotypes des formes rares dont le génotype n'est pas connu à ce jour⁽¹⁰⁾.

MOTS CLÉS

NEUTROPÉNIE CHRONIQUE,
NEUTROPÉNIE CONGÉNITALE,
DIAGNOSTIC.

KEYWORDS

CHRONIC NEUTROPENIA,
CONGENITAL NEUTROPENIA,
DIAGNOSIS.

Ce qu'il faut retenir

- Identifier une neutropénie est assez fréquent dans une pratique médicale ambulatoire.
- La majorité des neutropénies ne soulèvent pas de problèmes de santé, mais la petite minorité des neutropénies génétiques est exposée à de nombreuses complications, infectieuses, leucémiques, rendant indispensable leur identification et la mise en place d'un programme de soins adaptés.
- La démarche diagnostique repose sur la prise en considération de 2 points :
 - la neutropénie est-elle responsable d'infections ? D'une atteinte buccale (aphte, gingivite, parodontopathie) ;
 - la neutropénie est-elle isolée ou au contraire le patient présente-t-il d'autres problèmes de santé ?
- Si la neutropénie entraîne des conséquences cliniques ou se trouve associée à des pathologies associées, une exploration plus complète doit se mettre en place.
- L'étude génomique permet une classification pertinente des neutropénies chroniques et ouvrent la porte à des traitements adéquats, en utilisant les ressources du centre de référence et du registre national www.neutropenie.fr.

Références

1. Donadieu J, Frenz S, Merz L *et al.* Chronic neutropenia: how best to assess severity and approach management? *Expert.Rev.Hematol.* 2021;14 (10):945-960.
2. Hibbs SP, Chipare I, Halawani AJ *et al.* Multinational assessment of absolute neutrophil counts and white blood cell counts among healthy Duffy-null adults. *Blood* 2026;147 (3):290-298.
3. Donadieu J, Beaupain B, Mahlaoui N, Bellanne-Chantelot C. Epidemiology of congenital neutropenia. *Hematol.Oncol.Clin.North Am.* 2013;27 (1):1-17.
4. Merz LE, Achebe M. When non-Whiteness becomes a condition. *Blood* 2021;137 (1):13-15.
5. Sicre De Fontbrune F, Moignet A, Beaupain B *et al.* Severe chronic primary neutropenia in adults: report on a series of 108 patients. *Blood* 2015;126 (14):1643-1650.
6. Donadieu J, Bellanne-Chantelot C. Genetics of severe congenital neutropenia as a gateway to personalized therapy. *Hematology.Am.Soc. Hematol.Educ.Program.* 2022;2022 (1):658-665.
7. Grunert SC, Derks TGJ, Mundy H *et al.* Treatment recommendations for glycogen storage disease type IB- associated neutropenia and neutrophil dysfunction with empagliflozin: Consensus from an international workshop. *Mol.Genet.Metab* 2024;141 (3):108144.
8. Badolato R, Alsina L, Azar A *et al.* Phase 3 randomized trial of mavoxiafor, CXCR4 antagonist, in WHIM syndrome. *Blood* 2024;
9. Skokowa J, Steinemann D, Katsman-Kuipers JE *et al.* Cooperativity of RUNX1 and CSF3R mutations in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis. *Blood* 2014;123 (14):2229-2237.
10. Marti S, Pellet P, Beaupain B *et al.* Expanding the phenotypic and genetic landscape of congenital neutropenia through whole-exome and genome sequencing. *Hemasphere.* 2025;9 (6):e70150.



Hémoglobinurie paroxystique nocturne

Paroxysmal nocturnal anemia

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une maladie hématologique rare due à des mutations somatiques des cellules souches hématopoïétiques, responsable d'une hémolyse intravasculaire, de thromboses et fréquemment associée à une aplasie médullaire. Les manifestations cliniques sont peu spécifiques, expliquant une errance diagnostique fréquente.

Le traitement par inhibiteurs du complément a transformé le pronostic, rendant la survie proche de celle de la population générale en cas de forme hémolytique exclusive.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare hematologic disorder caused by somatic mutations in hematopoietic stem cells, leading to intravascular hemolysis, thrombosis, and frequently associated with bone marrow aplasia. Clinical manifestations are often nonspecific, which explains the frequent diagnostic delay. Treatment with complement inhibitors has dramatically improved prognosis, with survival approaching that of the general population in cases of purely hemolytic disease.

Introduction

L'hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN) est une maladie hématologique rare, qui concerne environ 1/70000 habitants en France. L'âge médian au diagnostic est de 35 ans environ, elle est exceptionnelle avant 15 ans. Elle se manifeste par une triade anémie hémolytique acquise intravasculaire à test de Coombs négatif, hémoglobinurie, thromboses, et éventuellement aplasie médullaire associée.

Physiopathologie

La physiopathologie de l'HPN est illustrée dans la **figure 1**⁽¹⁾. L'HPN résulte de l'acquisition d'une mutation somatique du gène *PIGA* dans une ou plusieurs CSH (en jaune). L'hypothèse principale pour expliquer l'expansion du clone HPN est la pression du système immunitaire contre les CSH non mutées (en rouge), donnant un avantage relatif aux cellules mutées.

La mutation du gène *PIGA* entraîne un défaut en protéines glycosylphosphatidylinositol (GPI)-ancrées, notamment CD55 et CD59, qui sont des protéines régulatrices du complément à la surface de toutes les cellules sanguines. Ce déficit partiel (type II) ou complet (type III) en CD55 et CD59, rend les globules rouges vulnérables à l'action du complexe d'attaque membranaire (MAC), responsable d'une hémolyse intravasculaire. Le mécanisme par lequel cette perte d'expression favorise l'échappement à la pression du système immunitaire dans le contexte de l'aplasie reste incompris, mais d'autres mécanismes d'échappement ont été identifiés chez ces patients notamment la perte d'expression de certaines molécules du CMH.

Des présentations cliniques hétérogènes

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic d'HPN peut atteindre plusieurs années.

Le point d'appel le plus fréquent est l'anémie associée aux douleurs abdominales. Cette anémie est hémolytique (régénérative), intravasculaire entraînant des urines foncées (hémoglobinurie) et parfois une carence martiale. L'hémolyse est chronique, mais peut évoluer par poussées, notamment lors d'événements infectieux. En présence d'une anémie hémolytique, il faut d'abord éliminer des causes plus fréquentes que l'HPN, notamment les hémolyses auto-immunes (test de Coombs positif).

Les thromboses, dont les causes ne sont pas univoques, surviennent préférentiellement dans des sites atypiques : veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari), veines mésentériques, thrombophlébites cérébrales⁽²⁾. Les thromboses sont une conséquence de l'hémolyse intravasculaire, responsable du relargage d'hémoglobine libre, qui se lie au monoxyde d'azote (NO). La consommation de NO entraîne une vasoconstriction ainsi qu'une activation et agrégation plaquettaire, favorisant les thromboses⁽³⁾.

La présence d'une neutropénie et/ou d'une thrombopénie associée présente dans près de 2/3 des cas traduit l'existence d'une aplasie médullaire associée. Plus rarement, l'HPN peut s'associer à un syndrome myélodysplasique ou myéloprolifératif. Une dysplasie érythrocytaire isolée doit cependant être interprétée avec prudence dans ce contexte d'anémie régénérative avec hyperplasie érythroblastique. Si les cytopénies sont sévères (PNN < 0,5 G/L, plaquettes < 20 G/L) une biopsie ostéo-médullaire (BOM), devra être réalisée pour confirmer le diagnostic d'aplasie médullaire.

La recherche d'un clone HPN doit également être réalisée systématiquement au diagnostic d'aplasie médullaire, sa présence permettant d'affirmer le mécanisme immunologique de cette dernière et donc d'exclure une forme constitutionnelle.

D'autres symptômes moins fréquents comme une dysphagie, des douleurs abdominales ou des troubles

Auteurs



Victoria VOLPARI

Hématologue, Cheffe de clinique.

Expertises : hématologie clinique (hémoglobinurie paroxystique nocturne, aplasie médullaire, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques)

Liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Correspondance :

Service Hématologie-greffe, Hôpital Saint-Louis, 1 Av. Claude Vellefaux, 75010 Paris.

Victoria.volpari@aphp.fr

Co-auteur

Régis PEFFAULT DE LA TOUR

Hématologue, PU-PH.

Liens d'intérêts : Alexion, Amgen, Apellis, Jazz Pharmaceuticals, Novartis, Pfizer, Roche & Samsung.

Correspondance :

regis.peffaultdelatour@aphp.fr

MOTS CLÉS

HÉMOGLOBINURIE
PAROXYSTIQUE NOCTURNE ;
HÉMOLYSE INTRAVASCULAIRE ;
THROMBOSES ; APLASIE
MÉDULLAIRE ; INHIBITEURS
DU COMPLÉMENT.

KEYWORDS

PAROXYSMAL NOCTURNAL
HEMOGLOBINURIA ; INTRAVASCULAR
HEMOLYSIS ; THROMBOSIS ;
BONE MARROW APLASIA ;
COMPLEMENT INHIBITORS.

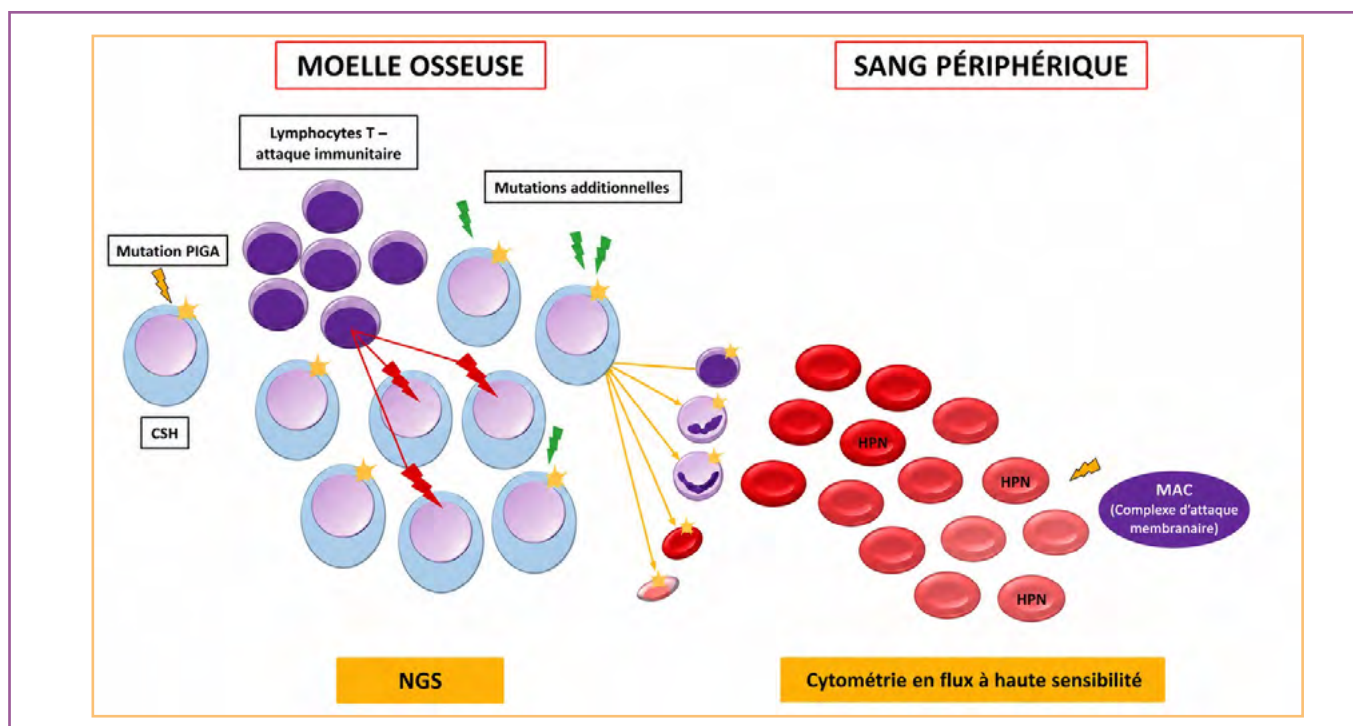


Figure 1 : physiopathologie de l'HPN. D'après ⁽¹⁾.

érectiles peuvent révéler le diagnostic⁽⁴⁾. Ils sont dus à la consommation de NO qui génère des spasmes au niveau des muscles lisses.

Diagnostic biologique

Le diagnostic est réalisé par la recherche dans le sang périphérique en cytométrie en flux de l'absence à la surface des neutrophiles et des monocytes de molécules ancrées GPI, tels que le CD55 et le CD59, et indirectement de l'ancre GPI grâce au marqueur FLAIR.

Traitement de l'HPN

Le traitement repose sur l'inhibition du complexe d'attaque membranaire. Le pronostic des patients porteurs d'HPN a été profondément transformé par l'arrivée de l'eculizumab, un anticorps monoclonal inhibiteur de la fraction C5 du complément⁽⁶⁾. Plus récemment, un analogue à durée de vie longue, le ravulizumab, a été développé qui permet d'espacer les perfusions de 2 à 8 semaines⁽⁷⁾. Les patients sont plus sensibles aux infections à méningocoque, et les vaccins contre le méningocoque sont obligatoires avant et pendant le traitement (vaccins MENVEO et BEXSERO).

Plus récemment, il a été mis en évidence chez environ 30 % des patients un phénomène d'hémolyse extra-vasculaire

sous anti-C5 du fait de la persistance de l'activation proximale du complément et donc le dépôt de fragments du C3 à la surface des globules rouges, responsable d'une hémolyse intra-tissulaire (foie et rate). Ce phénomène peut être responsable d'une anémie symptomatique et d'une fatigue importante. Chez ces patients les LDH sont peu ou pas élevées, mais les réticulocytes et la bilirubine le sont. De nouveaux inhibiteurs du complément dits proximaux ont été développés pour éviter la formation de fragments du C3. Deux sont commercialisés (pegcetacoplan, danicopan) et un en passe de l'être (iptacopan) avec un profil de tolérance acceptable et une efficacité très bonne (augmentation du taux d'hémoglobine d'au moins 2g/dL et normalisation de l'hémoglobine chez 70 % des patients).

Conclusion

La rareté de cette maladie et la diversité des manifestations cliniques expliquent la difficulté diagnostique. Le diagnostic doit être évoqué devant une anémie hémolytique à Coombs négatif et ce d'autant qu'elle est associée à une hémoglobinurie ou une thrombose. Le traitement repose sur les inhibiteurs du complément (anti-C5 en 1^{re} ligne), seuls capables d'empêcher l'hémolyse et surtout les thromboses dans cette maladie. L'aggravation des cytopénies doit faire rechercher une aplasie ou un syndrome myélodysplasique associé dont la prise en charge est indépendante.

Ce qu'il faut retenir

- L'HPN est une maladie hématologique rare acquise, liée à une mutation du gène PIGA des cellules souches hématopoïétiques.
- Elle associe typiquement une anémie hémolytique intra-vasculaire à test de Coombs négatif, des thromboses dans des sites atypiques et parfois une aplasie médullaire.
- Le diagnostic repose sur la cytométrie en flux mettant en évidence un déficit en protéines GPI-ancrées (CD55, CD59).
- Les inhibiteurs terminaux (anti-C5) du complément ont changé le pronostic, surtout en cas de diagnostic et de prise en charge précoces.
- Les inhibiteurs proximaux de développement récent sont très efficaces chez les patients présentant une anémie symptomatique due à une hémolyse extra-vasculaire sous anti-C5.

1. **Versino F, Fattizzo B.** *Complement inhibition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: From biology to therapy.* *Int J Lab Hematol.* mai 2024;46 Suppl 1:43-54.
2. **Ziakas PD, Poulou LS, Rokas GI, Bartzoudis D, Voulgarelis M.** *Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sites, risks, outcome. An overview.* *J Thromb Haemost.* mars 2007;5(3):642-5.
3. **Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria** | *Blood* | American Society of Hematology [Internet]. [cité 22 janv 2026]. Disponible sur: <https://ashpublications.org/blood/article/121/25/4985/125576/Thrombosis-in-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria>
4. **Disease-Related Symptoms Reported across a Broad Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria.** | *Blood* | American Society of Hematology [Internet]. [cité 22 janv 2026]. Disponible sur: <https://ashpublications.org/blood/article/110/11/3683/58093/Disease-Related-Symptoms-Reported-across-a-Broad>
5. **Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)** [Internet]. [cité 1 févr 2026]. Disponible sur: <https://imagebank.hematology.org/reference-case/23/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-pnh>
6. **Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al.** *The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.* *N Engl J Med.* 21 sept 2006;355(12):1233-43.
7. **Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al.** *Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study.* *Blood.* 7 févr 2019;133(6):540-9.



HORIZONS
HEMATO
La Revue des pratiques en Hématologie®

100% en ligne

100% gratuit

100% accessible



GRAND ANGLE
Anticorps
Bispécifiques

Coordination
Pr. Ruth HODOT

RECHERCHER  horizons-hemato.com



800 pages - 2018



Sur site  **ou en ligne**

Le Site web

Finir presto

www.horizons-hemato.com






REVIEW SUR ABONNEMENT*

* Contenu réservé aux professionnels de santé.



Auteur



Flore SICRE de FONBRUNE
Hématologue, PH.

Expertises : aplasies médullaires acquises, aplasies médullaires constitutionnelles, HPN, neutropénies acquises, neutropénies congénitales, allogreffe de CSH.

Liens d'intérêts : Alexion, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Sobi.

Correspondance :
Service d'hématologie greffe de moelle.
CRMR Aplasies médullaires.
www.aplasiemedullaire.com
CRMR Neutropénies chroniques.
www.neutropenie.fr
Hôpital Saint-Louis, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris.
flore.sicre-de-fontbrune@aphp.fr

MOTS CLÉS

APLASIE MÉDULLAIRE,
IMMUNOLOGIQUE,
CONSTITUTIONNEL,
HPN, ALGORITHME.

KEY WORDS

BONE MARROW FAILURE,
IMMUNE DISEASE, INHERITED
DISORDERS, PNH, ALGORITHM.

Aplasies médullaires acquises et constitutionnelles de l'adulte

Acquired and inherited bone marrow failure in adults

Les aplasies médullaires immunologiques sont la principale cause d'aplasies médullaires chez l'adulte. Les formes constitutionnelles ne doivent être recherchées qu'en présence d'éléments anamnestiques, cliniques ou biologiques évocateurs en réalisant les examens biologiques spécialisés (test de cassure chromosomique, NGS IBMF et étude de la longueur des télomères) et dans les autres cas le traitement doit être débuté sans délai. La RCP nationale est recommandée en cas d'incertitude.

Immune-mediated bone marrow failure is the leading cause of aplastic anemia in adults. Inherited forms should only be investigated in the presence of suggestive anamnestic, clinical, or laboratory findings by performing specialized laboratory tests (chromosome breakage test, NGS IBMF, and telomere length analysis); in all other cases, treatment should be initiated without delay. Case must be presented to the national MDM in cases of uncertainty.

Introduction

Les aplasies médullaires acquises et constitutionnelles de l'adulte sont des pathologies rares et de présentations hétérogènes compliquant la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Les principaux enjeux sont 1) de ne pas méconnaître une aplasie médullaire constitutionnelle ce qui conduirait à un traitement inefficace et/ou toxique, 2) ne pas retarder inutilement le traitement d'une aplasie médullaire acquise et 3) d'adapter la prise en charge aux atteintes extra-hématologiques et aux apparentés en cas d'aplasie médullaire constitutionnelle.

Diagnostic d'aplasie médullaire

La 1^{re} source d'errance diagnostique dans l'aplasie médullaire est le **diagnostic d'aplasie médullaire** lui-même. En effet, si une pancytopenie est la présentation hématologique la plus fréquente, il n'est pas exceptionnel qu'une aplasie médullaire acquise ou constitutionnelle commence par une thrombopénie prédominante et se complète par la suite. Une analyse du registre national des insuffisances médullaires a ainsi montré que 10 % des patients avaient un diagnostic initial erroné de thrombopénie immunologique et recevaient 2 à 3 lignes de traitements inadaptés (corticoïdes, immunoglobulines ou analogue du récepteur à la TPO) avant d'avoir un myélogramme et/ou une biopsie ostéomédullaire BOM conduisant au diagnostic définitif. La majorité de ces patients avaient d'autres anomalies de l'hémogramme (anémie, macrocytose et/ou neutropénie) qui auraient conduit d'emblée à un myélogramme. Un rendement plaquettaire post transfusion est également un test thérapeutique rapide et simple qui peut permettre de confirmer le caractère central de la thrombopénie et n'est jamais contrindiqué en dehors d'une suspicion de microangiopathie thrombotique. De même, une bi ou une pancytopenie sans diagnostic après le myélogramme doit conduire à la réalisation d'une biopsie ostéomédullaire. Une fois le diagnostic d'aplasie médullaire confirmé, la

2^e source d'errance diagnostique est la cause de l'aplasie médullaire. On distingue les aplasies constitutionnelles (génétiques) et les formes acquises qui regroupent les aplasies immunologiques et les **aplasies toxiques et immuno-allergiques**. Ces dernières sont exceptionnelles (à l'exception des formes secondaires aux immunothérapies), mais souvent évoquées du fait de symptômes antérieurs au premier hémogramme réalisé ayant conduit à la prescription d'antibiotiques ou d'anti-inflammatoires. Un hémogramme antérieur non strictement normal et l'analyse des délais entre prise des traitements et symptômes permet souvent de les exclure. Chez l'adulte, les aplasies sont dans plus de 80 % des cas immunologiques, bien que pratiquement toutes les formes constitutionnelles aient pu être diagnostiquées à l'âge adulte à l'exception peut-être des amegacaryocytoses liées aux variants de *MPL*.

Les formes constitutionnelles

Les formes constitutionnelles (IBMF pour *inherited bone marrow failure* en anglais) sont plus fréquemment des aplasies médullaires modérées que sévères ou très sévères, et de constitution progressive : un hémogramme normal dans les 2 dernières années permet souvent d'infirmer ce diagnostic. Les autres arguments pour une IBMF à rechercher à l'interrogatoire sont des antécédents personnels ou familiaux de cytopénies ou d'hémopathies myéloïdes, de cancers à des âges inhabituels ou sans facteurs de risques, des pathologies hépatiques ou pulmonaires fibrosantes, des tâches hypo ou hyperpigmentées, des malformations rénales, cardiaques et osseuses et un retard de croissance intra-utérin. Sur le plan biologique des examens simples et rapides peuvent également orienter : une hémoglobine fœtale élevée (au-delà de 10 % en particulier) commune à toutes les IBMF, et une aFP élevée dans la maladie de Fanconi. La présence de certaines anomalies cytogénétiques au caryotype médullaire (trisomie 1q, del20q et monosomie 7) doit également faire rechercher une IBMF.

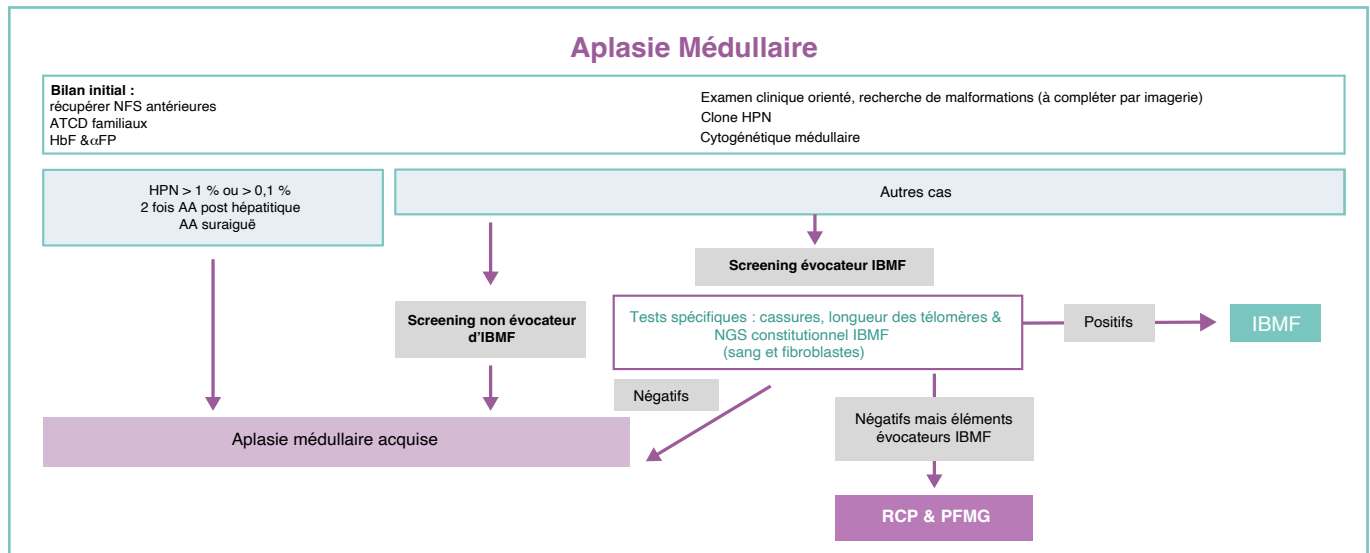


Figure 1 : algorithme de prise en charge diagnostic des aplasies médullaires de l'adulte.

Les formes immunologiques

À l'inverse, une forme **immunologique** peut être retenue sans examens additionnels chez l'adulte devant une aplasie suraiguë (NFS récente normale), une aplasie post hépatique (survenant dans les 3 semaines après une hépatite aiguë d'allure auto-immune mais le plus souvent sans auto-anticorps) et en présence d'un clone HPN sanguin > 1% (la valeur prédictive positive d'un clone HPN > 0,1% est forte mais nécessite un contrôle). La recherche en CGH d'une perte d'hétérozygotie acquise au locus du HLA (6p LOH) est aussi un bon argument pour une forme immunologique mais n'est pas réalisable en routine dans la plupart des centres. La recherche d'une infection à parvovirus B19 par PCR n'est plus recommandée systématiquement en l'absence de déficit immunitaire préexistant au vu du nombre important de faux positifs retardant le traitement.

Ainsi chez l'adulte, la **réalisation d'examens spécifiques** (étude de la longueur des télomères, test de cassure chromosomique et recherche en NGS sur le sang ou les fibroblastes de variants pathogènes constitutionnels) n'est pas recommandée dans ces 3 situations et si aucune anomalie n'est retrouvée à l'interrogatoire, à l'examen clinique et sur les examens non spécifiques précédemment cités. Le traitement (immunosuppresseur ou greffe) pourra être initié sans délai. À l'inverse, si des anomalies sont retrouvées en faveur d'une forme constitutionnelle, il est recommandé de présenter le dossier en **RCP nationale** pour orienter la conduite à tenir diagnostique et thérapeutique (figure 1). Quatre éléments importants sont à rappeler dans ce contexte : 1) le test de cassure chromosomique ou l'étude du cycle cellulaire sur les fibroblastes sont les seuls examens qui permettent d'exclure formellement une maladie de Fanconi, 2) une

longueur des télomères inférieure au 1^{er} percentile n'est pas spécifique des téloméropathies et peut être observée dans tous les IBMF et de façon non exceptionnelle dans les formes immunologiques, 3) sauf suspicion forte de téloméropathie, le NGS IBMF (LBMR du Pr Soulier) est recommandé en 1^{re} intention et 4) si ce dernier est normal et qu'il persiste une forte suspicion d'IBMF il est recommandé de ne pas multiplier les panels NGS et de réaliser d'emblée une étude du génome en trio via le Plan France Médecine Génomique après validation en RCP nationale.

En effet dans certaine situation, une allogreffe ou un traitement immunosuppresseur d'emblée pourront être proposés une fois écartées les pathologies qui exposent à une toxicité du conditionnement (maladie de Fanconi, téloméropathies et beaucoup plus rarement maladie de Shwachman-Diamond, syndrome ERCC6L2 et MonoMAC), ou à une non-indication de ces traitement (syndrome de Ghosal, syndromes SAMD9/9L, amegacaryocytose liée aux variants de *THPO*).

Plusieurs scores ont été publiés, plus ou moins simples à mettre en œuvre, qui peuvent aider le clinicien.

Conclusion

Les aplasies médullaires de l'adulte sont dans l'immense majorité des cas immunologiques, les examens génétiques et spécialisés doivent être réservés aux patients présentant des antécédents personnels et familiaux ou des anomalies cliniques et biologiques évocatrices. Dans les autres cas, et en particulier dans les formes sévères et très sévères, le traitement doit être débuté sans délai au vu de l'impact pronostique de ce dernier sur la survie du fait du risque de complications infectieuses, hémorragiques et d'alloimmunisation.

Ce qu'il faut retenir

- La prise en charge d'une aplasie sévère ou très sévère est une urgence thérapeutique, le traitement doit être initié dans les plus brefs délais.
- En présence d'un clone HPN, d'une aplasie médullaire post-hépatique typique, d'une forme suraiguë et en l'absence d'éléments clinico-biologiques en faveur d'une forme constitutionnelle, les examens génétiques spécialisés ne doivent pas retarder la prise en charge thérapeutique.
- Les situations diagnostiques difficiles doivent être discutées en RCP nationale.
- Une suspicion d'aplasie constitutionnelle avec un 1^{er} panel NGS constitutionnel non concluant doit faire l'objet d'une étude via PFMG en trio.

Références

1. PNDs aplasies médullaires acquises et constitutionnelles
2. Bluteau O, et al. A landscape of germ line mutations in a cohort of inherited bone marrow failure patients. *Blood*. 2018 Feb 15;131(7):717-732. doi: 10.1182/blood-2017-09-806489. PMID: 29146883
3. Kulasekararaj A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2024 Mar;204(3):784-804. doi: 10.1111/bjh.19236. Epub 2024 Jan 21. PMID: 38247114
4. Kaphan E, et al. Recursive Partitioning to Differentiate Acquired From Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. *Am J Hematol*. 2025 Nov;100(11):1983-1992. doi: 10.1002/ajh.70064. Epub 2025 Sep 16. PMID: 40955622
5. Aleixo G, et al. Development and validation of the predictive aplastic score system (PASS): a simplified tool to diagnose acquired aplastic anemia in adults. *Leukemia*. 2026 Apr 27. doi: 10.1038/s41375-026-02924-3. Online ahead of print. PMID: 42045556.



Auteurs

**Thierry LEBLANC**

Hématopédiatre.
Professeur-Associé
de Pédiatrie.

Expertises : maladies rares en
hématologie pédiatrique.

Liens d'intérêts :
l'auteur déclare
ne pas avoir de liens d'intérêts.

Correspondance :

Service d'Immunologie
et d'Hématologie
Pédiatrique. Hôpital
Universitaire Robert-Debré,
GHU-APHP, Nord, Paris.
Université Paris-Cité, Paris.
Site pédiatrique du Centre de
référence maladies rares
« Aplasies médullaires
acquises et constitutionnelles »
(CERAMIC), Filière MaRIH.
thierry.leblanc@aphp.fr

Co-auteurs :**Mony FAHD**

Hématopédiatre, PH.

Liens d'intérêts : l'auteur
déclare ne pas avoir
de liens d'intérêts.

Correspondance :

Service d'Immunologie
et d'Hématologie
Pédiatrique. Hôpital
Universitaire Robert-Debré,
GHU-APHP, Nord, Paris.
Site pédiatrique du Centre de
référence maladies rares
« Aplasies médullaires
acquises et constitutionnelles »
(CERAMIC), Filière MaRIH.

Jean-Hugues DALLE

Hématologue, PU-PH.

Liens d'intérêts : l'auteur
déclare ne pas avoir
de liens d'intérêts.

Correspondance :

Service d'Immunologie
et d'Hématologie
Pédiatrique. Hôpital
Universitaire Robert-Debré,
GHU-APHP, Nord, Paris
Université Paris-Cité, Paris.
Site pédiatrique du Centre de
référence maladies rares «
Aplasies médullaires acquises
et constitutionnelles »
(CERAMIC), Filière MaRIH.

Actualités sur la prise en charge des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles de l'enfant

What is new on the management of acquired and congenital bone marrow failure in children

Les aplasies médullaires de l'enfant sont des maladies rares avec dans cette tranche d'âge une proportion de formes constitutionnelles (syndromes d'insuffisance médullaire constitutionnels, SIMC) estimée à 30 %. La distinction entre les formes acquises et constitutionnelles est urgente et fondamentale pour la prise en charge thérapeutique. Si le traitement immunosuppresseur donne des résultats satisfaisants pour les formes acquises il expose au risque de dépendance à la ciclosporine et d'évolutions hématologiques tardives : syndromes myélodysplasiques (SMD), leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) et hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). Pour cette raison, une allogreffe en première ligne est proposée chez l'enfant, systématiquement en cas de donneur identique dans la fratrie, et de plus en plus souvent discutée si un donneur non apparenté parfaitement compatible est disponible rapidement. L'allogreffe est la seule option possible pour les SIMC pour lesquels on peut considérer des greffes alternatives. Le lecteur pourra trouver l'ensemble des informations nécessaires à la prise en charge de ces enfants dans le PNDS qui est en cours d'actualisation.

Aplastic anemia is a rare condition in children; in this age group the proportion of constitutional forms (inherited bone marrow failure syndromes (IBMFs) is estimated at 30%. Distinguishing between acquired and constitutional forms is urgent and essential for therapeutic management. While immunosuppressive therapy yields satisfactory results for acquired forms, it carries the risk of cyclosporine dependence and late hematologic complications: myelodysplastic syndromes (MDS), acute myeloblastic leukemia (AML), and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). For this reason, allogeneic transplantation is recommended as first-line therapy in children, routinely when an identical sibling donor is available, and increasingly considered when a fully compatible unrelated donor is readily available. Allogeneic transplantation is the only viable option for children with IBMFs for whom alternative transplant options may be considered. Readers can find all the necessary information for the management of these children in the National Diagnostic and Treatment Guidelines (PNDS), which is currently being updated.

Distinction entre une forme acquise et une forme constitutionnelle

Si elle est parfois évidente cliniquement, certains enfants atteints de SIMC n'ont pas de phénotype clinique évocateur. Pour cette raison le PNDS recommande un bilan étiologique systématique afin, au minimum, d'exclure les formes les plus fréquentes (maladie de Fanconi (MF), téloméropathies), formes pour lesquelles on dispose de tests fonctionnels (test de cassures chromosomiques et longueur des télomères établie par cytométrie en flux). Il est également recommandé de faire chez tous les enfants une étude génétique (panel SIMC du Laboratoire de référence à l'hôpital Saint-Louis à Paris), qui ne sera pas toujours disponible à l'instauration d'un traitement mais qui permettra si besoin de l'adapter secondairement. Les critères à prendre en compte pour distinguer une forme constitutionnelle d'une forme acquise sont indiqués dans la **table 1**. Les aplasies des SIMC se constituent progressivement et une NFS récente normale (datant de moins d'un an) est un argument très fort pour le

caractère acquis. La seule exception à cette règle est le syndrome SAMD9/SAMD9L (cf. infra). Une hépatite immune séronégative précédant le diagnostic d'aplasie médullaire de quelques semaines définit un syndrome hépatite-aplasie (SHA) et permet d'affirmer le caractère acquis, de même qu'un évènement de type « immune escape » comme un clone HPN (le PNDS retient le seuil de 1 %) ou une délétion 6p, avec perte du locus HLA, détectée par CGH. Une étude récente estime la proportion de ces évènements chez l'enfant à 46 % pour les clones PNH et 10 % pour les délétions 6p⁽¹⁾. Dans ces 2 situations (SHA et immune escape) il est inutile de faire un bilan d'exclusion exhaustif des formes constitutionnelles (un NGS SIMC peut être fait dans un cadre de recherche).

Aplasies médullaires acquises de l'enfant

La prise en charge standard actuelle des aplasies médullaires acquises (AMA) de l'enfant repose sur la greffe en 1^{re} intention pour ceux ayant un donneur HLA-identique dans la fratrie, ou sur un traitement



Éléments de distinction	Aplasia médullaire acquise	Aplasia médullaire constitutionnelle
ATCD familiaux ou personnels	Pas d'ATCD familial ou personnel hématologique notable Notion de geste à risque hémorragique récent sans problème dans les 6 à 12 mois précédents. Hépatite non virale et sans les autoanticorps habituellement retrouvés dans les hépatites auto-immunes dans les mois précédant l'aplasie. ⁽¹⁾	ATCD familiaux d'aplasie médullaire, d'hémopathies myéloïdes ou de pathologies extra-hématologiques évocatrices. ATCD personnels d'hypotrophie à la naissance, de malformations congénitales.
Numérations antérieures	Normales (valeur +++ d'une NFS normale < 12 mois). ⁽²⁾	Notion de cytopénie(s) ou de macrocytose depuis plusieurs années. ⁽²⁾
Examen clinique	Sans particularité.	Petite taille, malformations congénitales, visage particulier, atteintes cutanéophanériennes ou extra-hématologiques.
NFS & myélogramme	Cytopénies le plus souvent marquées et d'apparition aiguë. ⁽²⁾ Début par l'atteinte d'une seule lignée possible (thrombopénie le plus souvent) avec évolution rapide vers une pancytopenie. Moelle pauvre.	Cytopénies de sévérité variable ; atteinte d'une ou plusieurs lignées (thrombopénie parfois isolée initialement), macrocytose parfois très franche ; aggravation progressive sur plusieurs années. ⁽²⁾ Moelle pauvre avec signes de dysmyélopoïèse souvent plus francs (dysérythropoïèse en particulier). NB : la BOM n'est pas indiquée si le diagnostic de SIMC est établi (moelle pauvre si réalisée + ou - aspects de dysmyélopoïèse).
Biopsie ostéo-médullaire	Moelle pauvre.	
Hémoglobine fœtale	Peut être un peu élevée ; typiquement 1 à 5 %.	Évocatrice si supérieure à 10 %. ⁽³⁾
Alpha -foeto protéine	Normale.	Élevée si Maladie de Fanconi (kit dépendant). ⁽⁴⁾
Clone HPN (> 1 %)	Peut être présent : signe le caractère acquis. ⁽⁴⁾	Absent.
Délétion 6p (CGH)	Peut être présent : signe le caractère acquis. ⁽⁴⁾	Absent.

Table 1 : distinction entre aplasie acquise et aplasie constitutionnelle.

1 : syndrome hépatite-aplasie ;
2 : l'aplasie médullaire des SIMC se constitue typiquement progressivement ; seule exception à la règle : syndrome SAMD9/SAMD9L qui peut se présenter comme une aplasie suraiguë, 3 : zone grise entre 5 et 10 %... ; 4 : ces élévations sont peu marquées et détectées ou non selon le kit utilisé par le laboratoire ; kit le plus discriminant : KRYPTOR ;
5 : correspond à un phénomène d'échappement immunitaire ; les 2 types d'événements peuvent se voir chez un même patient

Abréviations : ATCD : antécédents ;
CGH : « comparative genomic hybridation » ; HPN : hémoglobulinurie paroxystique nocturne ; NFS : numération-formule sanguine.

MOTS CLÉS

APLASIE MÉDULLAIRE,
APLASIES MÉDULLAIRES
CONSTITUTIONNELLES,
SÉRUM ANTI-LYMPHOCYTAIRE,
ALLOGREFFE DE MOELLE.

KEY WORDS

APLASTIC ANEMIA, INHERITED
BONE MARROW FAILURE
SYNDROMES, ANTI-THYMOCYTE
GLOBULINS, HEMATOPOIETIC
STEM CELL TRANS PLANTATION.

immunosuppresseur par sérum anti-lymphocytaire (SAL) de cheval (ATGAM) et ciclosporine A (CSA).

Une étude du CRMR a analysé les données en vie réelle du traitement immunosuppresseur (ATGAM-CSA) sur une cohorte nationale comportant 148 enfants ; la réponse globale à 6 et 12 mois est respectivement de 50 % et 80 %, en accord avec les résultats de la littérature^(2, 3).

Ces formes acquises peuvent aussi se rencontrer chez les moins de 3 ans ; une étude nord-américaine (USA + Canada) a ainsi identifié 30 enfants (âge au diagnostic de 15 à 35 mois) ayant reçu un traitement immunosuppresseur pour AMA (dont 10 cas de SHA) ; les résultats sont bons avec 24 enfants (80%) en réponse complète⁽⁴⁾. À noter qu'il n'y pas eu d'étude génétique complète pour la plupart des patients et on ne peut exclure que certains enfants avaient un SIMC et en particulier un syndrome SAMD9/SAMD9L comme le suggère une étude en cours du CRMR dans la même tranche d'âge.

L'eltrombopag (ELT) qui a significativement amélioré les résultats du traitement chez l'adulte, ne semble pas avoir un impact aussi franc chez l'enfant et globalement il n'y a pas de consensus pour l'utilisation systématique de l'ELT en pédiatrie⁽³⁾. Son utilisation peut être discutée en RCP chez les enfants très thrombopéniques et symptomatiques, et, éventuellement, chez les adolescents.

En ce qui concerne la greffe, la question actuelle est de greffer en 1^{re} ligne les enfants ayant un donneur non apparenté 10/10. Une étude rétrospective de la SFGM-TC avait montré chez 20 enfants de bons résultats avec une survie globale de 100 % ; on peut noter 3 pertes de greffon secondaires (2 enfants ont eu une reconstitution autologue, 1 une 2^e greffe) et un autre enfant a reçu une 2^e greffe pour insuffisance médullaire malgré un chimisme à 100 %⁽⁵⁾. Ces bons résultats ont été confirmés par l'étude UPFRONT-MUD menée par le CRMR. Pour 15 enfants évalués, tous ont eu une prise de greffe, la survie à 1 an est de 93 % sans perte du greffon secondaire et 1 seul a eu une GVH chronique ; 1 patient est décédé de lymphoprolifération EBV. Néanmoins, seuls 5 enfants ont pu être greffés avant J60 (objectif principal de l'essai) ce qui a conduit à son arrêt prématuré⁽⁶⁾.

Syndromes d'insuffisance médullaire constitutionnels

Ils sont de plus en plus nombreux du fait de l'identification continue de nouvelles entités compte tenu des progrès de l'analyse génétique (table 2). Une étude du CRMR analysant une cohorte de 179 patients, principalement d'âge pédiatrique (63 % d'enfants ; âge médian de la cohorte : 11 ans) avec données cliniques associées pouvant suggérer une atteinte constitutionnelle (hors cas diagnostiqués MF ou téloméropathie), a permis l'identification d'un variant germinal chez 46% des patients⁽⁷⁾. Cette étude avait par ailleurs objectivé pour la première fois la relative fréquence de certains SIMC d'identification récente : MECOM SAMD9/SAMD9L et ERCC6L2⁽⁸⁻¹⁰⁾.

En dehors de la MF et des téloméropathies pour lesquelles nous disposons de tests fonctionnels, le diagnostic des SIMC reste difficile ce qui justifie une étude génétique systématique. Le caractère en règle progressif de l'atteinte médullaire permet le plus souvent d'avoir un résultat avant une éventuelle indication de greffe de CSH.

Une particularité des SIMC est la possibilité de mosaïcisme somatique qui peut atténuer le phénotype hématologique avec dans les cas les plus favorables une numération normale ce qui peut être associé à une errance diagnostique ; ceci a été décrit pour pratiquement tous les SIMC avec une correction soit directe (correction de l'allèle ou d'un des allèles atteints), soit indirect avec variant sur un autre gène qui va avoir un effet compensateur⁽¹¹⁾. Sur le plan pratique ceci implique que pour confirmer ou exclure un diagnostic de SIMC, une étude génétique sur de l'ADN non hématopoïétique est indispensable ; le PNDS recommande une biopsie cutanée pour culture de fibroblastes et une analyse génétique fiable (délai de rendu : 3 mois).

Un diagnostic de SIMC doit impliquer une enquête familiale, qui pourra conduire à l'exclusion du don de CSH pour des membres de la fratrie, un conseil génétique, et un bilan systématique des atteintes extra-hématologiques potentielles.

Le suivi hématologique de ces patients devra analyser l'évolution vers une aplasie (NFS tous les 3 mois, permettant d'établir une « pente » de décroissance des comptes) et dépister une évolution clonale (bilan médullaire 1 fois par an) qui pourra indiquer une allogreffe dans un délai court.

L'indication de greffe va être variable selon les entités et pourra être discutée lors de la RCP du CRMR.



SIMC	Transmission	Gène(s)	Particularités cliniques
Maladie de Fanconi	AR Rarement : lié à l'X (FANCB) ou AD (FANCF)	23 gènes Les plus fréquents : FANCA, FANCF, FANCG et FANCD2	Consanguinité non rare, RCIU et RSP. Malformations (pouces, colonne radiale, reins, cœur, etc.). Association de taches café au lait et achromie, mélanodermie. Age médian des cytopénies : 7 à 8 ans. Syndrome familial de cancer. SGR non rare (estimé à 10-20 % des patients) source de difficultés diagnostiques (NFS normale, test de cassures sur les lymphocytes normal)
Téloméropathies	AD, AR ou liés à l'X (DKC1) De novo (TINF2)	23 gènes Les plus fréquents : TERC, TERT, RTEL1 et DKC1	Sévérité clinique liée à l'atteinte d'1 ou de 2 allèles et au rang dans la lignée (anticipation génétique). Formes sévères pédiatriques (HH, Coats+, Revesz) avec RSP, microcéphalie, atrophie cérébelleuse, rétinopathie, DIP, atteintes digestives. Formes pulmonaires (fibrose) et hépatique chez les patients adultes. Risque d'évolution clonale et de cancers. Signes pharyngiens et cutanés évocateurs : dystrophie unguéale, atteinte cutanée, leucoplasies, cancer précocé. SGR non rare (dont mutation du promoteur de TERT).
Amégacaryocytose congénitale	AR	MPL	Thrombopénie néonatale sévère (risque d'hémorragies intra-utérines). Évolution fréquente vers une aplasie médullaire avant 2 ans. Rares atteintes extra-hématologiques.
Syndrôme THPO	AR	THPO	Tableau de thrombopénie ou d'aplasie médullaire. Bonne réponse aux ARTPO (pas d'indication de greffe).
Syndrôme SAMD9/SAMD9L	AD	SAMD9 SAMD9L	Présentation aiguë de l'aplasie le plus souvent, monosomie 7 fréquente au diagnostic. Phénotypes classiques : syndrome ataxie-aplasie pour SAMD9L et syndrome MIRAGE pour SAMD9 [Myélodysplasie, infections sévères, Retard de croissance, Insuffisance surrénale (Adrénaï insufficiency) ; anomalies Génitales, Enthéropathie]. En fait pas de corrélation génotype/phénotype stricte. SGR fréquents avec souvent une monosomie 7 initiale puis survenue de clones somatiques correcteurs et disparition de la monosomie 7.
Syndrôme ERCC6L2	AR	ERCC6L2	Insuffisance médullaire décelée à l'adolescence. Risque élevé d'évolution clonale avec prédominance des LAMs TP53 ^{wt} , de mauvais pronostic : indication potentielle de greffe préemptive. Phénotype extra-hématologique encore mal rapporté ; dominé par les atteintes SNC (microcéphalie, RDD) dans la publication princeps. Taches café-au-lait. Greffes potentiellement plus difficiles (étude internationale en cours).
Syndrôme MECOM	Le plus souvent de novo ; rares cas de transmission AD	MECOM	Tableau de thrombopénie néonatale avec amégacaryocytose et d'aplasie médullaire très précoce (greffe avant 1 ou 2 ans). Phénotype extra-hématologique : synostose radio-cubitale, atteintes cardiaques ou rénales, surdité. Plus récemment ont été rapportés des HTAP néonatales.
Syndrôme UBE4	AR	UBE4	DIP ; certains patients évoluent vers une aplasie médullaire. Phénotype extra-hématologique : RCIU et RSP, microcéphalie, RDD, visage particulier (de type « tête d'oiseau » : beak-like)
Syndrôme de Swachman ¹	AR	SMD5	Triade classique : insuffisance pancréatique externe, neutropénie et dysplasies métaphysaires. Phénotype extra-hématologique pouvant aussi comporter : RCIU et RSP, atteinte cutanée (lichen), atteinte cardiaque (myocardopathie), etc. Pancytopenie et évolution vers une aplasie médullaire possible. Risque élevé d'évolution clonale (LAM, SMD) de mauvais pronostic et sans plateau. SGR de type indirect possible avec clones ARB ou del(20q).

Table 2 : principaux syndromes d'insuffisance médullaire constitutionnelle.

1 : les autres causes de neutropénie congénitale n'exposent pas à un risque d'aplasie médullaire (de même que d'autres atteintes prédominant sur une lignée comme l'anémie de Blackfan-Diamond).

Abbreviations : AD : autosomique dominant, AR : autosomique récessif, ARTPO : agonistes du récepteur à la thrombopoïétine, DIP : déficit immunitaire primitif, HTAP : hypertension artérielle pulmonaire, LAM : leucémie aigüe myéloblastique, RCIU : retard de croissance intra-utérin, RDD : retard de développement, RPS : retard staturo-pondéral, SGR : somatic genetic rescue, SMD : syndrome myélodysplasique.

À titre d'exemple on peut citer :

- pour la MF les indications de greffe sont bien établies : cytopénies sévères proches de seuils transfusionnels ou évolution clonale avec prise en compte (en l'absence d'excès de blastes) du profil cytogénétique : greffe en urgence en cas

- d'anomalie péjorative (monosomie 7, anomalie 3q ou RUNX1) ou poursuite de la surveillance en cas d'anomalie 1q isolée ;
- pour le syndrome ERCC6L2 une greffe préemptive peut se discuter compte tenu du risque très élevé d'évolution clonale dominé par la survenue de

LAM6 avec mutations *TP53* de très mauvais pronostic ⁽¹⁰⁾ ;

- pour les téloméropathies l'indication de greffe est beaucoup plus difficile compte tenu du très mauvais pronostic de ces greffes (cf. article dédié). En cas de cytopénies sévères sans évolution clonale un traitement par androgènes est souvent préféré en première intention.

Le syndrome SAMD9/SAMD9L est ici une exception. Une monosomie 7 est fréquente au diagnostic d'aplasie mais constitue ici un évènement de « *somatic genetic rescue* » qui va permettre la restauration de l'hématopoïèse. Ces patients doivent être surveillés tous les 3 mois car ils restent à risque d'évolution leucémique, mais le plus souvent vont émerger des clones somatiques avec acquisition de variants « pertes de fonction » (corrigeant l'effet « gain de fonction » du variant germlinal) avec in fine disparition de la monosomie 7, mise en place d'une hématopoïèse pauciclonale et normalisation de la numération ⁽⁷⁾. Le PNDS recommande si possible de temporiser jusqu'à un an, en l'absence d'évènements clonaux péjoratifs (excès de blastes, variants associés au NGS myéloïde) et d'évènements cliniques sévères avant d'indiquer une greffe.

Pour les SIMC on privilégiera en 1^{re} intention un donneur

de la fratrie chez qui on aura exclu la maladie ou sinon un donneur non apparenté 10/10. En 2^e intention on discutera une greffe haplo-identique intra-familiale avec des résultats actuellement satisfaisants ⁽¹²⁾. Le CRMR coordonne actuellement une étude observationnelle (HAPLO-FANCONI) évaluant les greffes haplo-identiques pour la MF. Les greffes à partir d'unités de sang placentaires ont en revanche donné de mauvais résultats.

Le suivi post-greffe devra ici comporter le dépistage des atteintes extra-hématologiques et, pour certains SIMC, le dépistage des cancers. On peut citer en particulier :

- pour le MF : dépistage, diagnostic précoce et prise en charge des cancers, principalement des carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale, de l'œsophage, de l'anus et de la vulve). Le CRMR co-cordonne actuellement à une étude de dépistage précoce à partir de prélèvements obtenus par brossages de la cavité buccale (étude FANCORAL) ;
- pour les téloméropathies : dépistage des atteintes pulmonaires et hépatiques et aussi des cancers ;
- pour le syndrome SAMD9/ SAMD9L : dépistage de l'atteinte cérébelleuse (tableau de pseudo-Parkinson).

Ce qu'il faut retenir

- Les aplasies médullaires de l'enfant constituent un groupe de maladies hétérogène.
- L'allogreffe de CSH a des indications plus larges que chez l'adulte mais ces greffes, en particulier pour les enfants en échec du traitement immuno-suppresseurs, ou pour les formes constitutionnelles, peuvent être difficiles et doivent être discutés à la RCP nationale du CRMR.
- Pour les patients atteints de SIMC le défi actuel reste la prise en charge post-greffe des atteintes extra-hématologiques et des cancers.

Références

1. Shah YB, Priore SF, Li Y *et al.* The predictive value of PNH clones, 6p CN-LOH, and clonal TCR gene rearrangement for aplastic anemia diagnosis. *Blood Adv.* 2021 Aug 24;5(16):3216-3226.
2. Sicre De Fontbrune F, Fahd M, Forcade E *et al.* Atgam efficacy and safety in moderate-to-very severe acquired aplastic anemia: outcome of a large multi-center Cohort of 634 Children and Adults from the French Authorization for Temporary Use Surveillance Program. *Blood* 142 (2023) 1347-1349.
3. Shimano KA, Rothman JA, Allen SW *et al.* Treatment of newly diagnosed severe aplastic anemia in children: Evidence-based recommendations. *Pediatr Blood Cancer.* 2024 Aug;71(8):e31070.
4. Dayagi TW, Willis L, Arnold SD *et al.* Immunosuppressive therapy for severe aplastic anemia in children under the age of 3 years yields a high response rate: a North American collaborative study. *Haematologica.* 2026 Apr 16.
5. Sterin A, Renard C, Gandemer V *et al.* Upfront HSCT with an alemtuzumab based conditioning regimen in children with acquired aplastic anemia: A retrospective Study from the SFGM-TC. *Blood* 144 (2024) 4075-4076 .
6. Dalle J-H, Chevret S, Renard C *et al.* Up-Front Matched Unrelated Donor Transplantation in Pediatric Patients with Idiopathic Aplastic Anemia: A Phase II Feasibility Study, on Behalf of Société Francophone De Greffe De Moelle Et De Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) and French Reference National Center of Severe Aplastic Anemia. *Blood* 144 (2024) 4859-4860.
7. Bluteau O, Sebert M, Leblanc T *et al.* A landscape of germ line mutations in a cohort of inherited bone marrow failure patients. *Blood.* 2018 Feb 15;131(7):717-732.
8. Germeshausen M, Ancliff P, Estrada J *et al.* MECOM-associated syndrome: a heterogeneous inherited bone marrow failure syndrome with amegakaryocytic thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018 Mar 27;2(6):586
9. Sahoo SS, Pastor VB, Goodings C *et al.* Clinical evolution, genetic landscape and trajectories of clonal hematopoiesis in SAMD9/SAMD9L syndromes. *Nat Med.* 2021 Oct;27(10):1806-1817.
10. Hakkarainen M, Kaaja I, Douglas SPM *et al.* The clinical picture of ERCC6L2 disease: from bone marrow failure to acute leukemia. *Blood.* 2023 Jun 8;141(23):2853-2866.
11. Revy P, Kannengiesser C, Fischer A. Somatic genetic rescue in Mendelian haematopoietic diseases. *Nat Rev Genet.* 2019 Oct;20(10):582-598.
12. Giardino S, Eikema DJ, Piepenbroek B *et al.* HLA-haploidentical stem cell transplantation in children with inherited bone marrow failure syndromes: A retrospective analysis on behalf of EBMT severe aplastic Anemia and pediatric diseases working parties. *Am J Hematol.* 2024 Jun;99(6):1066-1076.



Auteurs



Caroline KANNENGIESSER
Médecin généticienne,
PU-PH.

Expertises : diagnostic
génétique de téloméropathies.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare
ne pas avoir de liens d'intérêts.

Correspondance :
Service de génétique.
CHU Bichat, GHU-APHP,
Nord, Paris. Université
Paris-Cité, Paris.
Unité INSERM U11149.
Centre de recherche
sur l'inflammation.
caroline.kannengiesser@aphp.fr

Co-auteur

Thierry LEBLANC
Hématologue, PA-PH.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare
ne pas avoir de liens d'intérêts.

Correspondance :
Université Paris-Cité, Paris.
Unité INSERM UMR 1342,
*Translational Immunology
in Immunotherapy and
Hematology*, IGHU Leukemia
Institute Paris Saint-Louis,
SIRIC InSitu, Paris Cité
University, F-75010 Paris,
France. Service d'Immunologie
et d'Hématologie Pédiatrique.
Hôpital Universitaire Robert-
Debré, GHU-APHP, Nord,
Paris. Site pédiatrique du
Centre de référence maladies
rares « Aplasies médullaires
acquises et constitutionnelles »
(CERAMIC), Filière MaRIH.
thierry.leblanc@aphp.fr

Téloméropathies : phénotypes hématologiques

Telomere biology disorders: hematological phenotypes

Les téloméropathies sont un ensemble hétérogène de maladies liées à un défaut constitutionnel des gènes de la maintenance des télomères, le plus souvent associées à une diminution de leur taille. Le terme de téloméropathie remplace actuellement la dénomination classique, dyskératose congénitale, compte tenu d'un phénotype clinique qui va bien au-delà d'une atteinte dermatologique. Elles restent un défi en termes de diagnostic précoce, prise en charge et conseil génétique ; la très grande variabilité des symptômes initiaux est de fait associée à une errance diagnostique notable. Le PNDS « Aplasies médullaires » vient d'être actualisé et décrit l'ensemble de la prise en charge de ces patients. Dans le cadre de ce dossier, seront surtout discutées les atteintes hématologiques.

Telomeropathies are a heterogeneous group of disorders linked to a constitutional defect in genes responsible for telomere maintenance, most commonly associated with a reduction in telomere length. The term 'telomeropathy' has now replaced the traditional name, 'dyskeratosis congenita', given that the clinical phenotype extends far beyond dermatological involvement. They remain a challenge in terms of early diagnosis, management and genetic counselling. Actually, the wide variability of initial symptoms is associated with significant diagnostic delay. The National Diagnostic and Management Guidelines (PNDS) on 'aplastic anemia' have recently been updated and describe the full range of care for these patients. In this issue, the focus will be on haematological manifestations.

Gènes impliqués dans les téloméropathies

Les gènes impliqués dans les téloméropathies sont au nombre de 21. On peut les classer en fonction de leurs fonctions et interactions en 5 groupes :

- le complexe télomérase : *TERT/TERC* ;
- les facteurs impliqués dans la biogenèse de TERC et la formation du complexe télomérase : *DKC1*, *PARN*, *NOP10*, *NHP2*, *WRAP53*, *ZCCCHC8* et *NAF1* ;
- les facteurs du complexe shelterine : *ACD*, *TINF2*, *POT1* ;
- les facteurs participant à la réplication, à la protection des télomères ou à l'activité de la télomérase : *RTEL1*, *RPA1*, *RPA2*, *CTC1*, *STN1*, *DCLRE1B* (codant Apollo), *POLA1*, *POLA2*, *TYMS* (et son antisens *ENOSF1* régulant son expression).

Les gènes les plus souvent impliqués dans les atteintes hématologiques sont *TERT*, *TERC* et *RTEL1*.

Phénotype clinique

Généralités

Les téloméropathies associent des atteintes très diverses, principalement hématologiques, pulmonaires et hépatiques^(1,2,3). Le mode de présentation est très variable selon les patients avec un phénotype qui peut être initialement non spécifique (**table 1**) ; les classiques atteintes cutanéophanéryennes, en particulier, sont souvent absentes initialement. L'expression clinique est par ailleurs évolutive au cours du temps. À noter qu'on peut avoir également une variabilité notable au sein d'une même famille, voire d'une même fratrie, et l'hématologue devra savoir « relier entre eux » des

phénotypes qui peuvent être très différents.

Les éléments clés associés à la sévérité du phénotype sont :

- le gène atteint avec comme exemple le plus caractéristique le gène *TINF2* qui est associé à des formes très sévères de type syndrome de Hoyeraal-Hreidarsson (SHH) et d'expression très précoce avec un variant le plus souvent *de novo*. L'analyse d'une cohorte de patients (âge médian : 27 ans ; [1-76]) identifie 3 génotypes associés à une survie diminuée ; *TINF2* mais aussi les formes liées à l'X (gène *DKC1*) et les formes de transmission autosomique récessives (AR)⁽⁴⁾ ;
- le variant en cause, parfois classé hypomorphe ;
- le nombre d'allèles mutés. Si certaines entités ont été décrites comme de transmission autosomique dominante (AD) il a ensuite été rapporté des patients ayant des variants pathogènes sur les 2 allèles et une expression particulièrement sévère ; à l'inverse pour des entités décrites initialement comme de transmission AR, des formes mono-alléliques, associées à un phénotype moins sévère, ont été décrites ;
- le rang générationnel du patient avec un phénomène d'anticipation ;
- et, pour l'atteinte hématologique, la mise en place ou non d'une compensation somatique.

Parmi les phénotypes non sévères on peut aussi citer les rares patients n'ayant pas hérité du variant familial mais qui ont hérité des télomères courts et peuvent présenter des signes de téloméropathie ; on parle alors de phénotopies⁽⁵⁾.

Les principaux phénotypes cliniques sont rapportés dans la **table 2**.



Signes hématologiques	Thrombopénie isolée. Cytopénies, macrocytose, aplasie médullaire sans clone HPN ¹ . SMD ² du sujet « jeune » (avant 55 ans).
Signes immunologiques	Infections opportunistes. Lymphopénie T CD4, hypogammaglobulinémie.
Signes pulmonaires	Dyspnée d'effort. ⇒ <i>Atteintes pulmonaires variées</i> ³ : pneumopathies interstitielles, fibrose pulmonaire, HTAP, bronchectasies, emphysème.
Signes hépatiques	Hépatomégalie et perturbations du bilan hépatique, éventuellement précoces, et chez un patient sans facteur de risque. ⇒ <i>Atteintes hépatiques variées</i> (HTP, stéatose non alcoolique, maladie vasculaire du foie, fibrose, cirrhose, etc.)
Signes cutanés, phanériens et muqueux	Canitie précoce (peut être isolée). Dystrophies unguéales ⁴ . Dyskératose. Leucoplasies buccales, carcinome épidermoïde de la cavité buccale chez un patient non-alcool-tabagique.
Signes neurologiques et ophtalmologiques ⁵	Hypoplasie cérébelleuse, calcifications intracrâniennes, rétinopathie.
Sera évocateur l'association de plusieurs atteintes chez le patient ou ses apparentés. Par exemple une SMD du sujet jeune et une thrombopénie modérée chez un de ses parents, et/ou une fibrose pulmonaire chez un de ses grands-parents. L'interrogatoire devra analyser l'ensemble des phénotypes de la famille et voir s'il y a des éléments pour une anticipation familiale.	

Table 1 : principales présentations cliniques et biologiques pouvant faire évoquer une téloméropathie.

Abréviations : HPN : hémoglobinurie paroxystique nocturne, HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; HTP : hypertension portale ; SMD : syndrome myélodysplasique.

- 1 : en particulier si associé à une autre atteinte classique ou moins classique (ostéoporose précoce et sans facteur favorisant identifié par exemple).
2 : le diagnostic de SMD est difficile sur le plan cytogénétique. Ces patients peuvent présenter une dysmyélopoïèse sans évolution clonale ; des anomalies cytogénétiques et moléculaires sont indispensables pour parler de SMD.
3 : rôle majeur du tabac (et du cannabis) sur ce terrain (peut expliquer une variabilité d'expression au sein d'une fratrie).
4 : avis dermatologique souhaitable. Il existe de nombreuses causes de dystrophies unguéales mais pour un dermatologue expérimenté l'aspect peut être très évocateur.
5 : formes pédiatriques sévères (cf. Table 2.)

Forme clinique	Description du phénotype
Formes pédiatriques très sévères et d'expression précoce	
Sy. de Hoyerhaal-Hreidarsson	Défini par la présence de 4 critères parmi RCIU, RDD, hypoplasie du cervelet, DI, AM. Autres éléments du phénotype : atteintes digestives sévères (entéropathie, sténoses œsophagiennes, hémorragies digestives sur angiodyplasies), syndrome hépato-pulmonaire, atteintes cutanées, muqueuses et phanériennes.
Sy. de Revesz	Atteinte OPH sévère : rétinopathie exsudative, glaucome, cécité, Calcifications intracrâniennes & autres atteintes SNC. AM précoce.
Sy. Coats plus	RCIU, RDD. Calcifications & kystes intra-cérébraux, leucoencéphalopathie, Rétinopathie. AM. Atteinte hépatique (cirrhose, HTP), hémorragies GI récurrentes (angiodyplasies), ostéopénie (fractures), atteinte cutanée, canitie précoce.
Formes de l'adolescent et de l'adulte*	
Dyskératose congénitale	Triade classique avec (i) atteinte cutanée : anomalie de la pigmentation dyskératose, (ii) atteinte unguéale de type dystrophie et (iii) atteinte muqueuse avec leucoplasies.
Formes pulmonaires	Fibrose pulmonaire principalement. Atteintes pulmonaires variées : pneumopathies interstitielles, fibrose pulmonaire, HTAP, bronchectasies, emphysème (cf. référence 2).
Formes hépatiques	Atteintes hépatiques variées : HTP, stéatose non alcoolique, maladie vasculaire du foie, fibrose, cirrhose, syndrome hépato-pulmonaire, hépatocarcinome, angiosarcome hépatique (cf. référence 3).
Formes hématologiques	Cytopénies, pancytopénie, AM.
Formes immunologiques	Déficit T (lymphopénie CD4) ou B (hypogammaglobulinémie). Rarement : pathologies autoimmunes dont cytopénies.
Cancers & hémopathies	Carcinomes épidermoïdes (lien avec l'HPV), tumeurs hépatiques (cf. supra) hémopathies malignes myéloïdes (SMD, LAM), lymphomes.

Table 2 : phénotypes cliniques des téloméropathies.

* l'expression clinique est très variable, y compris au sein d'une même fratrie. L'ensemble de ces atteintes peut être noté chez un même patient, soit au diagnostic, soit au cours du temps.

Abréviations : AM : aplasie médullaire, DI : déficit immunitaire, HTP : hypertension portale, LAM : leucémies aiguës myéloblastiques, OPH : ophtalmologique, RCIU : retard de croissance intra-utérin, RDD : retard de développement, SMD : syndrome myélodysplasique.



MOTS CLÉS

TÉLOMÉROPATHIE,
DYSKÉRATOSE CONGÉNITALE,
APLASIE MÉDULLAIRE
CONSTITUTIONNELLE,
MOZAÏCISME SOMATIQUE
COMPENSATEUR, LONGUEUR
DES TÉLOMÈRES

KEY WORDS

TELOMERE BIOLOGY DISORDERS,
INHERITED BONE MARROW
FAILURE, SOMATIC GENETIC
RESCUE, TELOMERE LENGTH

Phénotype hématologique

Il est celui d'un syndrome d'insuffisance médullaire constitutionnel (SIMC) : insuffisance médullaire progressive, sans avoir le profil d'aggravation continue de la maladie de Fanconi, atteinte d'une seule lignée possible, typiquement une thrombopénie, et risque d'évolution vers une hémopathie maligne myéloïde.

Une aplasie médullaire peut se voir chez l'enfant dans le cadre de forme très sévère (SHH).

Pour les patients adultes, le CRMR a rapporté une cohorte de 127 patients avec, pour les cas index, un âge médian aux premiers symptômes de 30 ans et un âge médian au diagnostic de 43,6 ans témoignant d'une errance diagnostique notable. Les gènes *TERT*, *TERC* et *RTEL1* étaient en cause dans plus de 90 % des cas. L'atteinte hématologique était présente chez 76 % des patients au diagnostic *versus* 50 % pour une atteinte pulmonaire et 33 % pour une atteinte hépatique. Pour 46 % des cas, il s'agissait d'une insuffisance médullaire, qui s'aggravait pour 10 % des patients lors du suivi, pour 17 % d'un syndrome myélodysplasique et pour 2 % d'une leucémie aiguë myéloblastique⁽¹⁾.

Dans l'étude de cohorte déjà citée le risque cumulatif d'évolution vers une hémopathie myéloïde est de 8,6 % à 40 ans ; les facteurs de risque sont les anomalies 1q+ et des variants de gènes de *splicing* ou de *TP53*⁽⁴⁾.

Diagnostic biologique et génétique

Étude de la longueur des télomères

La technique de référence pour évaluer la taille des télomères est la cytométrie en flux avec *Flow FISH* (*fluorescence in-situ hybridization*)⁽⁶⁾. Elle nécessite un prélèvement de sang frais, l'établissement de valeurs usuelles en fonction de l'âge et un haut niveau d'expertise ; un seul laboratoire réalise cette analyse en France (Dr Élodie Lainey, Laboratoire d'hématologie, CHU Robert-Debré, Paris).

D'autres techniques, plus faciles à mettre en œuvre (faites sur l'ADN) sont disponibles mais elles sont moins robustes (PCR quantitative, Luminex) ou en cours d'évaluation (séquençage *long read* ou séquençage de génome).

Une taille des télomères inférieure au 1^{er} percentile pour l'âge est un argument fort pour une téloéropathie, sans être totalement spécifique, en sachant qu'une taille comprise entre le 1^{er} et le 10^{ème} percentile est possible chez des patients avec diagnostic confirmé génétiquement. À noter que certains gènes ne sont pas associés à des télomères courts (certains variants *CTC1*, *DCLRE1B*).

Il existe une corrélation entre la taille des télomères et le phénotype clinique : les formes les plus sévères ont des télomères très inférieurs au 1^{er} percentile. À noter que dans le cadre d'une étude familiale, l'interprétation de la mesure de la taille des télomères n'est pas aisée du fait de la transmission des télomères courts chez des sujets non porteurs du variant germinal.

Diagnostic génétique

L'analyse en panel (NGS) sur ADN extrait à partir de sang se fait en routine au laboratoire de référence

(Laboratoire de Génétique, CHU Bichat, Paris). Elle permet d'étudier l'ensemble de ces gènes en 1 seule fois ; le taux de positivité est de l'ordre de 50 à 70 % selon le contexte clinique. Pour les patients sans diagnostic génétique il est possible de réaliser un séquençage du génome dans le cadre du soin (Plan France Médecine génomique 2025) dans la pré-indication « Aplasies et Hypoplasies médullaires » ; elle doit être validée à la RCP CERAMIC qui se tient à Saint-Louis tous les 15 jours.

Le diagnostic génétique reste parfois difficile :

- le nombre de variants de signification inconnue est important et il n'est pas toujours possible de les valider fonctionnellement ;
- l'étude de la ségrégation des variants, avec la mesure de la taille des télomères, dans la famille est parfois contributive mais nécessite d'initier une analyse génétique qui peut s'apparenter à un dépistage présymptomatique ;
- pour certains patients le NGS identifie plusieurs variants sur plusieurs gènes de la téloéropathie et il n'est pas toujours facile d'identifier si un variant a plus de poids clinique qu'un autre⁽⁵⁾ ;
- l'étude faite sur le sang peut exposer à un risque de faux négatif en cas de réversion somatique (cf. infra) ; ceci peut nécessiter une étude sur de l'ADN extrait d'une culture de fibroblastes.

Réversion somatique

Il a été décrit chez les patients avec téloéropathie, comme pour les autres SIMC, des événements somatiques compensateurs nommés en anglais somatic genetic rescue (SGR) qui compensent au niveau cellulaire le défaut primaire et sont donc sélectionnés positivement⁽⁷⁾. Ces événements permettent la mise en place d'une hématopoïèse clonale pouvant être associée à un bénéfice clinique^(4, 8). Ces variants peuvent concerner les gènes de la voie des télomères (variants récurrents du promoteur de *TERT*, *POT1*) mais aussi d'autres gènes comme *DIS3*, *U2AF1*, *PPM1D* et *ATM*^(4,8,9).

Traitement des atteintes hématologiques

Androgènes

Compte tenu des données de la littérature et de la difficulté des greffes chez ces patients ils sont souvent proposés en 1^{re} intention en cas d'insuffisance médullaire. Le CERAMIC a coordonné une étude de phase 2 (ANDROTELO) évaluant le danazol (400 mg x 2) chez des patients avec insuffisance médullaire ; seuls 5 patients ont pu être inclus mais tous ont eu une réponse au moins partielle sans toxicité notable⁽¹⁰⁾.

Allogreffe

Ses résultats sont actuellement affectés par le développement post-greffe des atteintes d'organe et des cancers. Dans l'étude de l'EBMT la survie globale à 5 ans est de 59 %, sans plateau observé. Les facteurs associés à une meilleure survie sont un âge à la greffe de moins de 20 ans et un donneur parfaitement compatible (familial ou non apparenté)⁽¹¹⁾. Ces greffes doivent être discutées en termes d'indication et de modalités à la RCP CERAMIC.

Ce qu'il faut retenir

- La présentation des téloméropathies peut être très variable et il faut garder un haut degré de suspicion clinique, la plupart des symptômes n'étant pas spécifique. La pratique de plus en plus fréquente de tests génétiques permet néanmoins des diagnostics plus précoces actuellement.
- Les résultats génétiques restent d'interprétation difficiles et doivent tenir compte de la longueur des télomères et du contexte clinique. Une étude plus large du génome (PFMG 2025), faite en 2^e intention, est à ce jour décevante, au moins pour les formes hématologiques.
- Un diagnostic posé de téloméropathie va impliquer un bilan exhaustif des autres atteintes. Le conseil génétique est ici particulièrement difficile et expose à plusieurs difficultés en particulier :
 - indication du diagnostic chez des sujets non atteints, notamment pour les sujets mineurs qui ne doivent être testés qu'en cas de bénéfice direct ;
 - prise en compte de l'hérédité non liée à la transmission du variant germlinal (phénocopie).
- Sur le plan thérapeutique les possibilités restent limitées en hématologie et le pronostic associé aux greffes justifie une évaluation des androgènes en 1^{re} intention chez les patients sans évolution clonale.

Références

1. Maillet F, Galimard JE, Borie R *et al.* Haematological features of telomere biology disorders diagnosed in adulthood: A French nationwide study of 127 patients. *Br J Haematol.* 2024 Nov;205(5):1835-1847.
2. Borie R, Kannengiesser C, Antoniou K *et al.* European Respiratory Society statement on familial pulmonary fibrosis.
3. Eur Respir J. 2023. Sidali S, Borie R, Sicre de Fontbrune F *et al.* Liver disease in germline mutations of telomere-related genes: Prevalence, clinical, radiological, pathological features, outcome, and risk factors. *Hepatology.* 2024 Jun 1;79(6):1365-1380.
4. Gutierrez-Rodrigues F, Groarke EM, Thongon N *et al.* Clonal landscape and clinical outcomes of telomere biology disorders: somatic rescue and cancer mutations. *Blood.* 2024 Dec 5;144(23):2402-2416.
5. Collopy LC, Walne AJ, Cardoso S, de la Fuente J, Mohamed M, Toriello H, Tamary H, Ling AJ, Lloyd T, Kassam R, Tummala H, Vulliamy TJ, Dokal I. Triallelic and epigenetic-like inheritance in human disorders of telomerase. *Blood.* 2015 Jul 9;126(2):176-84.
6. Alder JK, Hanumanthu VS, Strong MA *et al.* Diagnostic utility of telomere length testing in a hospital-based setting. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Mar 6;115(10).
7. Revy P, Kannengiesser C, Fischer A. Somatic genetic rescue in Mendelian haematopoietic diseases. *Nat Rev Genet.* 2019 Oct;20(10):582-598.
8. Schratz KE, Gaysinskaya V, Cosner ZL *et al.* Somatic reversion impacts myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia evolution in the short telomere disorders. *J Clin Invest.* 2021 Sep 15;131(18):e147598.
9. Sande CM, Chen S, Mitchell DV. ATM-dependent DNA damage response constrains cell growth and drives clonal hematopoiesis in telomere biology disorders. *J Clin Invest.* 2025.
10. Sicre de Fontbrune F, Jouneau S, Cottin V *et al.* ERJ Open Res. 2026 Apr 7;12(2):00905-2025. Efficacy and safety of danazol for pulmonary fibrosis or bone-marrow failure associated with telomere-related gene mutation.
11. Fioredda F, Iacobelli S, Korthof ET *et al.* Outcome of haematopoietic stem cell transplantation in dyskeratosis congenita. *Br J Haematol.* 2018 Oct;183(1):110-118.



Auteur



Marc MICHEL

Interniste, PU-PH.

Expertises : Spécialiste des cytopénies auto-immunes de l'adulte (Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte (www.cerecai.fr). Co-animateur de la filière de santé marih (www.marih.fr).

Liens d'intérêts :

Amgen, Novartis, Sanofi, Sobi, Takeda.

Correspondance :

Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Université Paris-Est Créteil.
marc.michel2@aphp.fr

MOTS CLÉS

SYNDROME D'EVANS,
PURPURA THROMBOPÉNIQUE
IMMUNOLOGIQUE, ANÉMIE
HÉMOLYTIQUE AUTO-IMMUNE,
NEUTROPÉNIE AUTO-IMMUNE.

KEYWORDS

EVANS' SYNDROME, IMMUNE
THROMBOCYTOPENIA,
AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA,
AUTOIMMUNE NEUTROPENIA.

Tableau 1 : diagnostic différentiel du syndrome d'Evans de l'adulte.

Abréviations :

PTT = purpura thrombotique thrombocytopénique,
CAPS = syndrome catastrophique des antiphospholipides,
GN = glomérulonéphrite,
TDA = test direct à l'antiglobuline (= test de Coombs direct),
SNC = système nerveux central.

Cytopénies auto-immunes complexes de l'adulte : syndrome d'Evans

Complex immune cytopenias in adults: Evans' syndrome

Le syndrome d'Evans (SE) est une entité rare définie par la survenue simultanée ou séquentielle et décalée dans le temps d'une thrombopénie immunologique (PTI) et d'une anémie hémolytique auto-immune (AHAI) et/ou plus rarement d'une neutropénie auto-immune. Le diagnostic de SE implique d'éliminer certains diagnostics différentiels et de rechercher la présence d'une affection sous-jacente susceptible d'influer sur la prise en charge et le pronostic.

Evans' syndrome (ES) is a rare condition defined as the concomitant or sequential association of immune thrombocytopenia (ITP) and auto-immune haemolytic anaemia (AIHA) and/or less frequently autoimmune neutropenia. The diagnosis of SE may need to exclude some differential diagnosis, and a work-up is needed to look for an underlying disease that may influence the management and the outcome.

Définition, diagnostic différentiel

Le syndrome d'Evans (SE), décrit pour la 1^{re} fois en 1951⁽¹⁾, est défini par l'association concomitante ou dissociée dans le temps d'une thrombopénie immunologique (PTI) et d'une anémie hémolytique auto-immune (AHAI). L'incidence annuelle du SE est estimée entre 1 et 9 cas/106⁽²⁾ et le SE représente environ 2 % de l'ensemble des PTI de l'adulte et 5 à 7 % des AHAIs. La survenue concomitante d'une bi- ou d'une pancytopenie avec une réticulocytose et des marqueurs d'hémolyse peut soulever une problématique de diagnostic différentiel notamment avec le purpura thrombotique thrombocytopénique auto-immun acquis (PTTa) et plus rarement avec le syndrome catastrophique des anti-phospholipides (CAPS) dont le pronostic à court terme et la prise en charge en urgence diffèrent notablement. Le **tableau 1** résume et compare les principales caractéristiques des 3 entités.

Formes secondaires, examens à réaliser au diagnostic

Les formes secondaires de SE représentent quant à elles entre 20 % et 50 % des cas chez l'adulte^(3,4). Elles sont représentées essentiellement par les hémopathies lymphoïdes B de bas grade, le lupus systémique et les déficits immunitaires primitifs au 1^{er} rang desquels chez l'adulte le déficit immunitaire de type commun variable. La survenue d'un SE reflète une rupture majeure de la tolérance au soi et la prévalence de variants génétiques constitutionnels impliquant des gènes de l'immunité est de 10 % chez l'adulte et jusqu'à 50 % des cas de l'enfant^(5,6). Si chez l'enfant, l'enquête génétique (exome ou séquençage à haut débit sur panel dédié) doit être envisagée de façon systématique, chez l'adulte, elle est recommandée notamment chez les patients âgés de moins de 50 ans et/ou en cas d'antécédents familiaux d'auto-immunité et/ou d'hémopathies lymphoïdes⁽⁶⁾. Les examens complémentaires recommandés à titre systématique au diagnostic de SE pour rechercher une affection sous-jacente sont, par analogie à ceux préconisés dans l'AHAI à anticorps chauds de l'adulte⁽⁷⁾ : une recherche d'anticorps anti-nucléaires, un immunophénotypage lymphocytaire B

	PTT acquis	Sd d'Evans	CAPS
Terrain: sexe, âge moyen	Femme (70%), 40-45 ans	Femme (60%), 55 ans	Femme (70%), 35ans, Lupus (40%)
Défaillance d'organe	OUI + (rein, SNC, cœur)	NON	OUI ++ (rein, SNC, poumon, cœur)
Thrombopénie < 30 G/L	+++	+++	+/-
Anémie hémolytique	+	++	+/-
Élévation des LDH	+++	+ à ++	+
Syndrome hémorragique	Absent ou discret	OUI ++ si plaq. < 20G/L	Absent ou discret
Insuffisance rénale	Minime à modérée	Absente (sauf si GN lupique)	Modéré à sévère
HTA	NON	NON	OUI ++
Shizocytes sur frottis	+ à +++	Absents ou peu nbx	+
TDA	rarement + (10-20%)	++ dans 95% des cas	Parfois +
Activité ADAMTS13	< 10%	Normale	Le plus souvent normale*

dans le sang circulant, une électrophorèse de protéines plasmatiques, un dosage pondéral des immunoglobulines, une immunofixation, des sérologies des hépatites B (pré-thérapeutique) et C et du VIH ; et un scanner thoraco-abdomino-pelvien. La réalisation d'un myélogramme n'est pas pertinente en présence d'une anémie hémolytique régénérative et la biopsie ostéo-médullaire n'a d'intérêt qu'en cas de suspicion d'un lymphome sous-jacent.

Principes de la prise en charge thérapeutique.

Sur le plan thérapeutique, en l'absence de toute étude prospective contrôlée dans le SE, la prise en charge est extrapolée à la fois de celle du PTI et de l'AHAI de l'adulte, et fonction de la cytopénie qui est au premier plan, en sachant que tant la survenue des cytopénies que leur correction sous traitement peuvent être dissociés dans le temps. Des propositions thérapeutiques par

un consensus d'experts ont récemment été publiées dans la littérature⁽⁸⁾ et la **figure 1** ci-dessous illustre de façon pratique les différentes lignes thérapeutiques possibles dans un contexte de SE primaire (contribution personnelle). Bien évidemment la gestion de certaines formes secondaires de SE, et notamment celles associées à une hémopathie lymphoïde B, doit être conditionnée par l'activité de la maladie sous-jacente. Au-delà de ces thérapeutiques « ciblées », les mesures symptomatique et préventives telles que la supplémentation en acide folique, le recours transitoire éventuel (hors AMM) à un agent stimulant l'érythropoïèse en cas d'hémolyse active avec réticulocytose inadéquates, voir la transfusion de concentrés érythrocytaires et les vaccinations précoces contre le pneumocoque et les infections virales saisonnières gardent toute leur importance. La neutropénie auto-immune peut être parfois profonde (< 0,5 G/L) mais n'est que rarement à l'origine d'infections sévères et ne justifie pas d'un traitement systématique par G-CSF^(3,8).

Ce qu'il faut retenir

- Le syndrome d'Evans correspond à l'association d'un PTI et d'une AHA1 (à test direct à l'anti-globuline positif) ± une neutropénie auto-immune.
- Lorsque le PTI et l'AHAI surviennent de façon simultanée il faut savoir exclure un PTTa.
- Les modalités thérapeutiques sont extrapolées de celles du PTI et de l'AHAI et doivent être adaptées à la présence ou non d'une maladie sous-jacente retrouvée dans 20 à 50 % des cas.

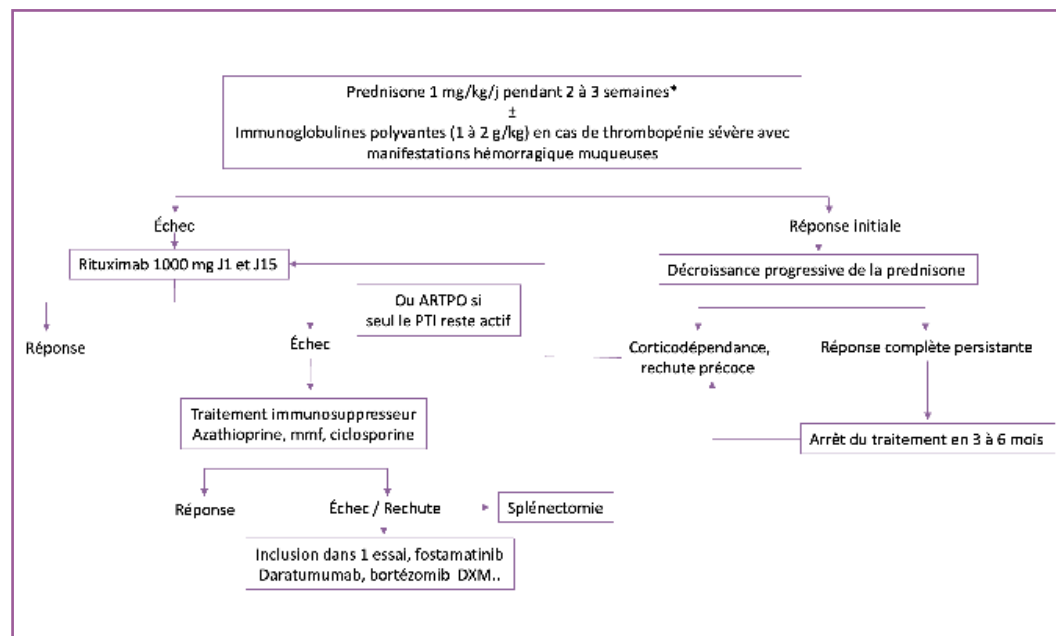


Figure 1 : algorithme thérapeutique du syndrome d'Evans de l'adulte (à l'exclusion des formes secondaires).

Abréviations :

Mmf : mycophénolate mofétil,
ARTPO : agoniste du récepteur à la thrombopoïétine,
DXM : dexaméthasone.
* En cas de PTI au 1^{er} plan et de non-réponse à la prednisone, DXM 40 mg/j de J1 à J4.

Références

1. Evans RS ; Takahashi K, Duane RT, Payne R, Liu C. Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia; evidence for a common etiology. *AMA Arch Intern Med.* 1951 Jan;87(1):48-65.
2. Hansen DL, Møller S, Andersen K, Gaist D, Frederiksen H. Evans syndrome in adults- incidence, prevalence, and survival in a nationwide cohort. *Am J Hematol.* 2019;94(10):1081-1090.
3. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin A-S, Piette J-C, Cirasino L, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood.* 2009 Jul 28;114(15):3167-72.
4. Fattizzo B, Michel M, Giannotta JA, Hansen DH, Argello M, Sutto E et al. Evans syndrome in adults: an observational multicenter study. *Blood Adv* 2021 Dec 28;5(24):5468-5478.
5. Crickx E, Fadlallah J, Cheminant M, Rosain J, Dion J, Malphettes M et al. Whole Exome Sequencing of Adult Patients With Evans Syndrome Reveals Pathogenic Variants Associated With Autoimmunity. *Am J Hematol.* 2025 Sep;100(9):1700-1704.
6. Hadjadj J, Aladjidi N, Fernandes H et al., Pediatric Evans Syndrome Is Associated With a High Frequency of Potentially Damaging Variants in Immune Genes, *Blood* 2019 ; 134: 9-21.
7. Michel M, Audia S, Bonnotte B, Comont T, Crickx E, Ebbo M et al. French protocol for the diagnosis and management of autoimmune hemolytic anemia in adults. *Rev Med Interne.* 2026 May;47(5):248-262.
8. Fattizzo B, Marchetti M, Michel M, Cantoni S, Frederiksen H, Giordano G et al. Diagnosis and management of Evans syndrome in adults: first consensus recommendations. *Lancet Haematol.* 2024 Aug;11(8):e617-e628.



Auteurs



Morgane CHEMINANT
Hématologue, PU-PH.

Expertises : lymphomes, membre du LYSA, responsable de la commission lymphome à cellules du manteau, activité de recherche avec une thématique lymphomes rares. Déficits immunitaires héréditaires de l'adulte, CEREDIH, activité de recherche sur les complications hématologiques des DIH.

Liens d'intérêts : AbbVie, AstraZeneca, BeOne, BMS, CSL Behring, Grifols, Gilead, J&J, Lilly, LFB, Pharming, Pfizer.

Correspondance :
Service d'Hématologie Adulte
Hôpital Necker
Enfants Malades
149 rue de Sèvres
75005 Paris, France.
morgane.cheminant@aphp.fr

Co-auteur



Simon NICOLETTI
Hématologue clinicien,
Docteur en Immunologie.

Expertises : déficits immunitaires héréditaires de l'adulte, CEREDIH. Activité de recherche à l'institut Imagine portant sur les mécanismes moléculaires et cellulaires de la cytotoxicité lymphocytaire et leur contrôle, et les processus de mort cellulaire tumorale

Liens d'intérêts : Pharming.

Correspondance :
Service d'Hématologie Adulte
Hôpital Necker
Enfants Malades
149 rue de Sèvres
75005 Paris, France.
simon.nicoletti@aphp.fr

Lymphoproliférations et lymphomes au cours des déficits immunitaires héréditaires

Lymphoproliferative disorders and lymphomas in primary immune deficiencies

Les lymphoproliférations atypiques, récurrentes ou réfractaires peuvent révéler un déficit immunitaire héréditaire, y compris à l'âge adulte. Ces pathologies génétiques rares, touchant l'immunité innée et/ou adaptative, présentent des manifestations cliniques très variées, au-delà des seules infections récurrentes. Le spectre s'étend des proliférations polyclonales aux lymphomes agressifs, parfois EBV associés. Leur reconnaissance précoce est essentielle et peut s'accompagner d'une sanction thérapeutique spécifique.

Atypical, recurrent, or refractory lymphoproliferative disorders may reveal an inherited immunodeficiency, even in adulthood. These rare genetic disorders affecting innate and/or adaptive immunity display a wide range of clinical manifestations beyond recurrent infections alone. The spectrum extends from polyclonal proliferations to aggressive lymphomas, sometimes associated with EBV. Early recognition is essential, as it may lead to specific therapeutic management.

Introduction

La prédisposition génétique aux lymphomes est encore mal connue, mais un surrisque familial a été mis en évidence, et des variants germinaux dans des gènes de prédisposition aux cancers ont été décrits chez des patients avec lymphome^(1,2). Une partie de cette prédisposition se manifeste dans le cadre d'un déficit immunitaire héréditaire (DIH). Les DIH regroupent un ensemble hétérogène de pathologies rares résultant de défauts génétiques germinaux affectant l'immunité adaptative et/ou innée, avec plus de 550 entités répertoriées dans la dernière classification de l'Union Internationale des Sociétés d'Immunologie (IUIS)⁽³⁾.

De fait, le risque de lymphome est particulièrement important dans les DIH, comparé à la population générale⁽⁴⁾, avec des incidences cumulées qui peuvent atteindre 5-30 % à 40 ans selon le type de DIH. Ce surrisque s'explique soit par le rôle intrinsèque de l'anomalie génétique germinale dans la lymphomagenèse, soit par l'existence de complications inhérentes au DIH telles que les primo-infections ou réactivations EBV ou la stimulation antigénique chronique qui participent à la survenue d'un lymphome.

Si la susceptibilité accrue aux infections est généralement évocatrice de DIH, certains patients peuvent présenter au premier plan une lymphoprolifération voire un lymphome, parfois révélateur du DIH⁽⁵⁾. Chez l'adulte en particulier, les phénotypes cliniques et immunologiques des DIH sont peu stéréotypés, source d'une errance diagnostique parfois prolongée. Faire le diagnostic du DIH sous-jacent est pourtant fondamental puisqu'il modifie la prise en charge thérapeutique de la lymphoprolifération avec des enjeux en termes de traitement de la complication, de prévention anti-infectieuse adaptée et de réduction du risque de récurrence.

Spectre clinique des lymphoproliférations dans les DIH

Il existe un continuum qui va des granulomatoses et hyperplasies lymphoïdes réactionnelles aux lymphomes, constituant autant de portes d'entrée diagnostiques⁽⁶⁾. Le diagnostic est souvent difficile et nécessite généralement une relecture histologique auprès d'un centre Lymphopath et d'un hémato-pathologiste sensibilisé aux DIH.

Granulomatoses systémiques

Les granulomatoses pseudo-sarcoïdiques peuvent compliquer les DIH touchant un spectre des déficits humoraux aux déficits combinés, incluant les défauts de la régulation immune. L'association d'un centre granulomateux et d'une hypogammaglobulinémie ou d'une histoire infectieuse récurrente doit en conséquence faire évoquer un DIH. Le **déficit immunitaire commun variable (DICV)** est l'entité la plus fréquemment identifiée chez l'adulte⁽⁷⁾, la granulomatose étant associée à des cytopénies auto-immunes dans la moitié des cas environ. La pneumopathie interstitielle diffuse granulomato-lymphocytaire (GLILD), qui est présente dans 29 % à 58 % des DICV⁽⁷⁾, est un diagnostic différentiel du lymphome de la zone marginale extra-nodal. D'autres DIH touchant l'immunité innée, comme la **granulomatose septique chronique**, peuvent également donner des atteintes granulomateuses, en particulier digestives.

Lymphoproliférations polyclonales

Un syndrome lymphoprolifératif polyclonal peut constituer la manifestation principale d'un DIH, et représente alors un diagnostic différentiel de lymphome^(8,9). Le tableau clinique est très variable avec une polyadénopathie, une splénomégalie ou une infiltration lymphoïde d'organe (notamment digestive et pulmonaire), parfois associées à un syndrome



hémophagocytaire. Histologiquement, l'aspect est celui d'une hyperplasie folliculaire lymphoïde B ou T d'allure réactionnelle, parfois associée à une composante granulomateuse, ou d'une lymphoprolifération (polymorphe ou monomorphe) constituée de lymphocytes polyclonaux avec une association inconstante à l'EBV⁽⁹⁾. La lymphoprolifération, en particulier T, porte souvent des marqueurs aberrants, avec des trous phénotypiques ou des marqueurs TFH, qui sont le reflet des anomalies germinales touchant le répertoire lymphocytaire T. Dans le contexte d'un DIH, il est ainsi relativement fréquent d'identifier un réarrangement T monoclonal qui ne doit pas faire porter le diagnostic de lymphome. Ces patients peuvent parfois bénéficier d'une thérapie ciblant le défaut génétique germlinal (par exemple CTLA-4 Ig dans le déficit par haploinsuffisance en CTLA4).

Rôle de l'infection EBV dans les lymphoproliférations associées au DIH

La primo-infection ou la réactivation EBV est l'une des causes de lymphoprolifération parmi les DIH affectant la fonction effectrice cytotoxique lymphocytaire T, par défaut de contrôle des cellules B infectées. La présentation clinique varie de la mononucléose infectieuse sévère jusqu'au syndrome hémophagocytaire. La discrimination histopathologique entre des formes poly-/oligoclonales ou monoclonales peut s'avérer difficile en raison de leur continuum pathologique avec des aspects d'hyperplasie de type mononucléose, de lymphoprolifération polymorphe associée à l'EBV, d'ulcère cutanéomuqueux EBV, voire de lymphomes associés à l'EBV⁽⁹⁾.

Lymphomes

Le surrisque de lymphome concerne de nombreux DIH touchant l'immunité adaptative, avec une présentation clinique et histologique, ainsi qu'une évolution, différentes selon le type de DIH⁽¹⁰⁾. Cliniquement, ces lymphomes sont souvent extra-nodaux avec une présentation plutôt agressive. L'histologie est dépendante du DIH sous-jacent et reste peu caractérisée dans la littérature. On retrouve néanmoins majoritairement des lymphomes B d'histologie agressive (lymphomes B diffus à grandes cellules, lymphomes de haut grade NOS, lymphomes de Burkitt) et souvent non associés à

l'EBV. Des lymphomes de Hodgkin classiques associés à l'EBV ont été décrits dans les DIH avec défaut de contrôle de l'EBV. L'enjeu chez ces patients présentant un lymphome est d'identifier le DIH sous-jacent afin d'adapter la thérapeutique de l'hémopathie et de discuter l'indication d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.

Signes d'alerte et démarche diagnostique de première intention

L'existence d'un DIH sous-jacent, qui demeure néanmoins l'exception plutôt que la règle, peut être évoquée devant les arguments (non exhaustifs) suivants (figure 1)^(4,7,8) :

- liés au **patient** (et si les symptômes ont débuté avant 50 ans) : antécédents personnels et familiaux évocateurs de DIH (infections récurrentes et/ou sévères, dysimmunité associée telle que des cytopénies auto-immunes ou une entéropathie, cancers, dysmorphie) ; consanguinité ;
- liés à la **présentation clinico-biologique et histologique** : granulomatose disséminée ou lymphoprolifération polymorphe avec défaut immunitaire, présentation extra-nodale atypique d'un lymphome ou association à un syndrome hémophagocytaire, réplication EBV importante associée ; lymphoprolifération B polymorphe associée à l'EBV ; lymphome de haut grade avec anomalie 11q ; ulcère cutanéomuqueux EBV ;
- liés à l'**évolution** : rechute tardive et disséminée de lymphome de Hodgkin (EBV+) ; lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire ou lymphome B riche en cellules T d'évolution réfractaire ; toxicité inhabituelle des traitements conventionnels, hypogammaglobulinémie persistante non expliquée par l'intensité des traitements.

Généralement, c'est l'association de plusieurs arguments clinico-biologiques, ou l'alerte de l'anatomopathologiste confronté à des difficultés de classification de la lymphoprolifération, qui font évoquer un DIH sous-jacent.

Le bilan immunologique ne peut être interprété dans le contexte actif du lymphome ni sous thérapie, et doit

MOTS CLÉS

DÉFICITS IMMUNITAIRES
HÉRÉDITAIRES ;
LYMPHOPROLIFÉRATION ;
LYMPHOME ; EBV ;
DÉRÉGULATION IMMUNITAIRE.

KEYWORDS

PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES ;
LYMPHOPROLIFERATION ;
LYMPHOMA ; EBV ; IMMUNE
DYSREGULATION.

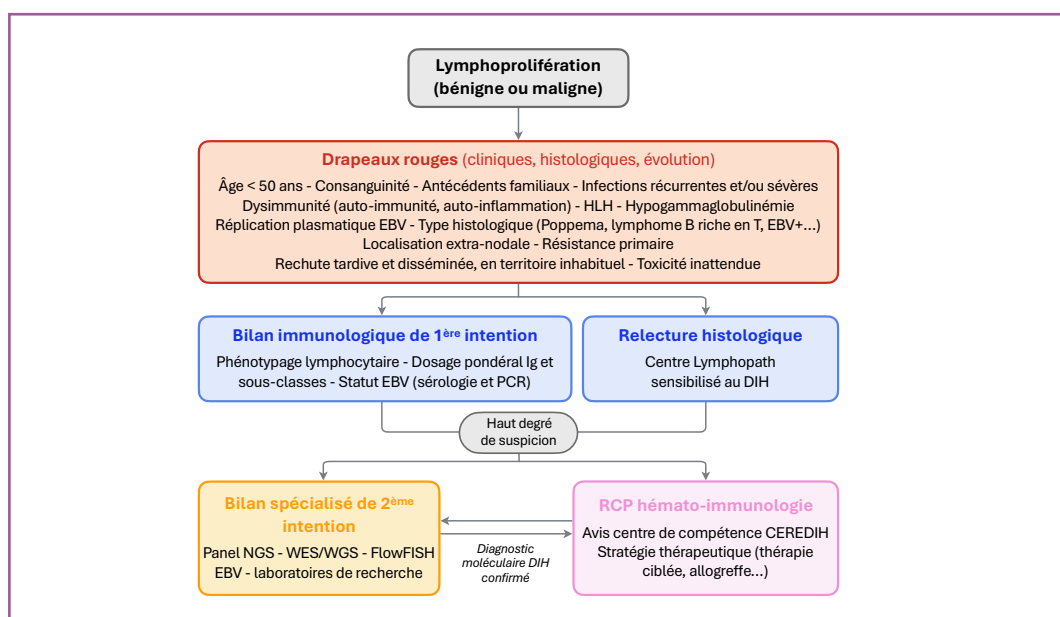


figure 1 : algorithme décisionnel simplifié. Arbre proposant une logique clinique en entonnoir, des signaux d'alerte (clinico-biologiques, histologiques et d'évolution) jusqu'à la RCP spécialisée. La pluridisciplinarité précoce est centrale.

être réalisé à distance de la fin du traitement, après restauration immunitaire. Il comprend généralement, en première intention, le dosage pondéral des immunoglobulines, le dosage des sous-classes d'IgG, un phénotypage lymphocytaire complet (dont les sous-populations naïves et mémoires), et les sérologies post-vaccinales (en tenant compte de la date du dernier rappel).

Après avis auprès d'un centre de compétence affilié au centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH), un bilan génétique germlinal peut être proposé (NGS ciblé, génome dans le cadre de la pré-indication DIH du Plan France Médecine Génomique 2025, exome en collaboration avec les laboratoires de recherche fondamentale) ainsi que des explorations immunologiques spécialisées de seconde intention (par exemple, étude des lymphocytes T double négatifs, FlowFISH EBV, longueur des télomères, test de cassure chromosomique, exploration des fonctions lymphocytaires T ou NK, etc.).

Implications thérapeutiques

La présence d'un DIH sous-jacent modifie la prise en charge thérapeutique de la lymphoprolifération car elle doit alors tenir compte (1) de l'**anomalie génétique constitutionnelle** : traitement ciblé sur le défaut génétique ou adaptation des traitements de

la complication lymphomateuse (par exemple, risque d'hypogammaglobulinémie définitive avec les anti-CD20, chimio-sensibilité associée aux anomalies de réparation de l'ADN, inefficacité ou toxicité accrue des immunothérapies dans certains déficits cellulaires) ; (2) des **comorbidités liées au DIH** et de l'**objectif thérapeutique** (curatif ou centré sur la qualité de vie). La prévention anti-infectieuse doit souvent être renforcée, avec parfois la nécessité d'une substitution par immunoglobulines polyvalentes. Des **traitements de consolidation ciblant le DIH** afin de prévenir la rechute, ou la possibilité de **corriger le DIH sous-jacent** (allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, thérapie génique) doivent également être envisagés. Ces traitements font l'objet de discussions en réunions de concertation pluridisciplinaires nationales d'hémo-immunologie. Enfin, un **conseil génétique** avec ces patients et leur famille est souvent nécessaire.

Conclusion

Un lymphome ou une lymphoprolifération de présentation atypique peut être la manifestation inaugurale d'un DIH et doit faire évoquer ce diagnostic chez un patient relativement jeune. Le pathologiste, l'immunologiste et le généticien sont intégrés précocement à la démarche diagnostique. Le traitement de la lymphoprolifération doit prendre en compte le DIH sous-jacent et peut être discuté en RCP d'immuno-hématologie nationale.

Ce qu'il faut retenir

- Le diagnostic de DIH est possible à l'âge adulte et doit être évoqué devant une lymphoprolifération bénigne ou maligne, de présentation atypique, ou associée à des ATCD personnels et familiaux évocateurs.
- La prise en charge thérapeutique de ces patients doit être adaptée à la physiopathologie du DIH et nécessite une pluridisciplinarité précoce et une discussion en RCP d'immuno-hématologie.

Références

1. Sud A, Chattopadhyay S, Thomsen H *et al.* Analysis of 153 115 patients with hematological malignancies refines the spectrum of familial risk. *Blood*. 2019 Sep 19;134(12):960-969.
2. Usui Y, Iwasaki Y, Matsuo K *et al.* Association between germline pathogenic variants in cancer-predisposing genes and lymphoma risk. *Cancer Sci*. 2022 Nov;113(11):3972-3979.
3. Bousfiha AA, Jeddane L, Moundir A *et al.* The 2024 update of IUIS phenotypic classification of human inborn errors of immunity. *J Hum Immun*. 2025 Apr 15;1(1):e20250002.
4. Bogaert DJA, Wolfsberger CH, Attarbaschi A *et al.* Epidemiology and management of malignancies in patients with inborn errors of immunity-An ESID registry study of 19,959 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2026 Mar;157(3):739-753.
5. Pieniawska-Śniech K, Pasternak G, Lewandowicz-Uszyńska A *et al.* Diagnostic Challenges in Patients with Inborn Errors of Immunity with Different Manifestations of Immune Dysregulation. *J Clin Med*. 2022 Jul 20;11(14):4220.
6. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1720-1748.
7. Janssen LMA, van der Flier M, de Vries E. Lessons Learned From the Clinical Presentation of Common Variable Immunodeficiency Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2021 Mar 23;12:620709.
8. Costagliola G, de Marco E, Consonni F *et al.* Inborn errors of immunity presenting with lymphoproliferation: lessons from a case series. *Ann Hematol*. 2025 Jun;104(6):3117-3127.
9. Sharma S, Pilianna RK, Anjani G *et al.* Lymphoproliferation in Inborn Errors of Immunity: The Eye Does Not See What the Mind Does Not Know. *Front Immunol*. 2022 May 4;13:856601.
10. Riaz IB, Faridi W, Patnaik MM *et al.* A Systematic Review on Predisposition to Lymphoid (B and T cell) Neoplasias in Patients With Primary Immunodeficiencies and Immune Dysregulatory Disorders (Inborn Errors of Immunity). *Front Immunol*. 2019 Apr 16;10:777. doi: 10.3389/fimmu.2019.00777.



Maladies hémorragiques constitutionnelles et errance diagnostique

Inherited bleeding disorders and diagnostic delay

Le diagnostic des maladies hémorragiques peut être retardé. Les symptômes, souvent banalisés, associent ecchymoses, épistaxis, ménorragies ou saignements postopératoires. Le score ISTH-BAT aide à standardiser l'évaluation clinique. Le diagnostic repose sur des explorations spécialisées de la coagulation, du facteur Willebrand, des fonctions plaquet-taires et de la fibrinolyse, complétées par la génétique. L'errance diagnostique peut entraîner complications médicales, retentissement psychologique et altération de la qualité de vie soulignant l'importance d'un repérage précoce et d'une prise en charge spécialisée.

Bleeding disorders diagnosis is sometimes delayed. Symptoms as bruising, epistaxis, menorrhagia, and postoperative bleeding may be underestimated. The ISTH-BAT questionnaire helps standardize clinical assessment. Diagnosis is based on specialized laboratory investigations exploring coagulation factors, von Willebrand factor, platelet function, fibrinolysis, and finally genetic testing. Diagnostic delay may lead to medical complications, psychological impact, and impaired quality of life, highlighting the importance of early recognition and specialized management.

Auteur



Annie HARROCHE
Pédiatre, PH.

Expertises : hémostase, hémato-pédiatrie.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Correspondance :
Service d'Hématologie Clinique - Centre de Traitement de l'Hémophilie Hôpital. Necker Enfants Malades - 149, Rue de Sèvres, 75015 Paris.
annie.harroche@aphp.fr

Introduction

Les maladies hémorragiques regroupent des pathologies caractérisées par une tendance anormale aux saignements. Malgré les progrès en biologie de l'hémostase et de la génétique, de nombreux patients connaissent encore une errance diagnostique parfois prolongée avant qu'un diagnostic précis ne soit posé. Celle-ci peut être liée à la rareté des maladies, à des présentations cliniques atypiques, aux limites des examens biologiques standards, à une méconnaissance de certaines pathologies ou encore d'un manque de coordination entre les différents professionnels de santé.

Cette errance peut avoir des conséquences importantes : retard thérapeutique, aggravation des symptômes, impact psychologique et altération de la qualité de vie.

Une symptomatologie clinique souvent banalisée

Les manifestations hémorragiques peuvent être variables d'un patient à l'autre. Les formes sévères de pathologie de l'hémostase telle que l'hémophilie sévère ou la thrombasthénie de Glanzmann, se révèlent dès les premiers mois de vie par des ecchymoses, des hématomes ou des hémarthroses répétées. À l'inverse, les déficits modérés en facteur de coagulation ou certaines thrombopathies modérées peuvent rester longtemps méconnus.

Les signes cliniques les plus fréquents sont les ecchymoses, les épistaxis, les gingivorragies, les saignements prolongés après un geste chirurgical, invasif ou une extraction dentaire, les ménorragies et les hémorragies du post-partum. Pourtant, ces symptômes peuvent être minimisés par les patients eux-mêmes, leur entourage ou les professionnels de santé.

Chez l'enfant, les bleus fréquents sont parfois considérés comme normaux en raison des chutes répétées liées à l'apprentissage de la marche ou au caractère turbulent

de l'enfant. Chez l'adolescent ou l'adulte jeune, les épistaxis récurrentes peuvent être attribuées à une fragilité vasculaire bénigne. Chez les femmes, les règles abondantes restent encore insuffisamment reconnues comme un possible signe de trouble de l'hémostase. La maladie de Willebrand illustre particulièrement cette difficulté diagnostique. Il s'agit de la maladie hémorragique constitutionnelle la plus fréquente, mais de nombreux patients ne sont diagnostiqués qu'à l'âge adulte.

Afin d'améliorer l'évaluation clinique des patients, le score de l'ISTH BAT (*International Society on Thrombosis and Haemostasis – Bleeding Assessment Tool*) aide à standardiser l'interrogatoire et améliore le dépistage d'une symptomatologie clinique hémorragique significative^(1, 2).

Ce score est un questionnaire standardisé (figure 1) utilisé pour quantifier les symptômes hémorragiques d'un patient. Il explore chaque symptôme (épistaxis, gingivorragies, ecchymoses, saignements lors de blessures, ménorragies, saignements post-opératoires, post-partum, extractions dentaires, hémorragie digestives, hématurie, hématomes musculaires, hémarthroses, hémorragie cérébrale) par un score de 0 à 4 selon sa fréquence sa gravité et la nécessité d'un traitement ou d'une transfusion érythrocytaire. Le score total oriente ainsi vers une pathologie de l'hémostase s'il est supérieur à 3 chez l'enfant, supérieur à 4 chez l'homme et supérieur à 5 chez la femme.

Examens complémentaires et démarche diagnostique

Les maladies hémorragiques constitutionnelles peuvent toucher la coagulation, l'hémostase primaire ou plus rarement la fibrinolyse. Les principales anomalies de la coagulation sont l'hémophilie A (déficit en facteur VIII), l'hémophilie B (déficit en facteur IX) et les déficits rares en facteurs II, V, VII, X, XI, XIII ou en fibrinogène.

MOTS CLÉS

MALADIES HÉMORRAGIQUES, ERRANCE DIAGNOSTIQUE, ISTH-BAT, FILIÈRE MHEMO.

KEYWORDS

BLEEDING DISORDERS, DIAGNOSTIC DELAY, ISTH-BAT, FRENCH NETWORK MHEMO.



CENTRE DE REFERENCE DE LA MALADIE DE WILLEBRAND

Document 1/1
version 6.2 -- juin 2023

Score hémorragique ISTH.

Date de recueil du score :/...../.....

Symptoms	SCORES				
Epistaxis	0 No/trivial	1 >5/year or more than 10 min	2 Consultation only*	3 Packing or cauterization or antifibrinolytic	4 Blood transfusion or replacement therapy (use of hemostatic blood component or rFVIIa) or desmopressin
Cutaneous	0 No/trivial	1 For bruises 5 or more (>1cm) in exposed areas	2 Consultation only*	3 Extensive	4 Spontaneous hematoma requiring blood transfusion
Bleeding from minor wounds	0 No/trivial	1 >5/year or more than 10 min	2 Consultation only*	3 Surgical hemostasis	4 Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Oral cavity	0 No/trivial	1 Present	2 Consultation only*	3 Surgical hemostasis or antifibrinolytics	4 Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
GI bleeding	0 No/trivial	1 Present (not associated with ulcer, portal hypertension, hemorrhoids, angiodysplasia)	2 Consultation only*	3 Surgical hemostasis or antifibrinolytics	4 Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Hematuria	0 No/trivial	1 Present (macroscopic)	2 Consultation only*	3 Surgical hemostasis, iron therapy	4 Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Tooth extraction	0 No/trivial or not done	1 Reported in ≤25% of all procedures, no intervention	2 Reported in >25% of all procedures, no intervention	3 Resuturing or packing	4 Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin**
Surgery	0 No/trivial or not done	1 Reported in ≤25% of all procedures, no intervention	2 Reported in >25% of all procedures, no intervention	3 Surgical hemostasis or antifibrinolytics	4 Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin**
Menorrhagia	0 No/trivial	1 Consultation only* or changing pads more frequently than every 2hrs or clot and flooding or PBAC score >100	2 Time off work/school >2lyrs or requiring antifibrinolytics or hormonal or iron therapy	3 Requiring combined treatment with antifibrinolytics and hormonal therapy or present since menarche and >12 months	4 Acute menorrhagia requiring hospital admission and emergency treatment or requiring blood transfusion, replacement therapy, desmopressin or requiring dilatation & curettage or endometrial ablation or hysterectomy
Post partum hemorrhage	0 No/trivial or no deliveries	1 Consultation only* or use of syntocin or lochia > 6 weeks	2 Iron therapy or antifibrinolytics	3 Requiring blood transfusion, replacement therapy, desmopressin or requiring examination under anaesthesia and/or the use of uterin balloon/package to tamponade the uterus	4 Any procedure requiring critical care or surgical intervention (eg hysterectomy, internal iliac artery ligation, uterine artery embolization, uterine brace sutures)
Muscle hematoma	0 never	1 Post trauma, no therapy	2 Spontaneous, no therapy	3 Spontaneous or traumatic requiring desmopressin or replacement therapy	4 Spontaneous or traumatic requiring surgical intervention or blood transfusion
Hemarthrosis	0 never	1 Post trauma, no therapy	2 Spontaneous, no therapy	3 Spontaneous or traumatic requiring desmopressin or replacement therapy	4 Spontaneous or traumatic requiring surgical intervention or blood transfusion
CNS bleeding	0 Never	-	-	3 Subdural, any intervention	4 Intracerebral, any intervention
Other bleedings***	0 No/trivial	1 Present	2 Consultation only*	3 Surgical hemostasis, antifibrinolytics	4 Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin

* Consultation only: le patient a nécessité un avis médical et a été adressé à un spécialiste ou a bénéficié d'un bilan biologique détaillé

** Si le diagnostic de Maladie de Willebrand a déjà été posé, on n'attribue ce score de 4 qu'en cas de saignement constaté malgré le traitement préventif (concentrés de VWF ou desmopressine) généralement prescrit dans ces situations de gestes invasifs. Si des injections supplémentaires (non prévues initialement dans le protocole) ont dû être réalisées, ce score de 4 peut être appliqué.

*** Other bleedings (nourrisson): saignements du cordon, cephalématome, hématome de la joue par efforts de succion, hémorragie conjonctivale, saignements post circoncision ou ponction veineuse

figure 1 : questionnaire ISTH BAT.

Les anomalies de l'hémostase primaire regroupent la maladie de Willebrand et les thrombopathies constitutionnelles, correspondant à des anomalies fonctionnelles plaquettaires.

En cas de syndrome hémorragique, le bilan initial comprend la numération plaquettaire, le TP, le TCA et le dosage du fibrinogène. Un allongement isolé du TCA doit conduire au dosage des facteurs VIII, IX et XI afin de rechercher une hémophilie ou un déficit en facteur XI. Un TP abaissé impose le dosage des facteurs II, V, VII et X. Un fibrinogène diminué nécessite un dosage antigénique du fibrinogène⁽³⁾.

La recherche d'une maladie de Willebrand repose sur le dosage de l'antigène et de l'activité du facteur Willebrand. Des examens spécialisés permettent ensuite de préciser le type de maladie : étude des multimères, liaison facteur VIII–Willebrand et agrégation plaquettaire à la ristocétine.

L'exploration des fonctions plaquettaires⁽⁴⁾ est indiquée après exclusion d'un déficit en facteur de coagulation et d'une maladie de Willebrand. L'agrégation plaquettaire étudie la réponse des plaquettes à différents agonistes (ADP, collagène, acide arachidonique, TRAP, ristocétine). La cytométrie en flux analyse les glycoprotéines membranaires plaquettaires. D'autres examens spécialisés peuvent être réalisés : étude de la sécrétion plaquettaire (dosage ADP, ATP, sérotonine), test à la mépacrine ou microscopie électronique.

Le déficit en facteur XIII doit être recherché spécifiquement car il n'allonge ni le TP ni le TCA. Les anomalies de la fibrinolyse peuvent être explorées par les dosages du PAI-1, de l'alpha-2-antiplasmine, du plasminogène ou du TAFI. Enfin, les analyses génétiques occupent une place importante pour confirmer un diagnostic ou élargir les explorations⁽⁵⁾.

L'ensemble de ces examens spécialisés sont réalisés dans les centres d'hémostase de référence.

Conséquences de l'errance diagnostique

Les conséquences médicales peuvent être importantes. L'absence de diagnostic expose les patients à des épisodes hémorragiques répétés sans prise en charge adaptée. Les saignements chroniques comme des ménorragies peuvent entraîner une anémie ferriprive,

une asthénie et une altération de l'état général. Chez certains patients, des hémorragies sévères peuvent survenir lors d'une chirurgie, d'un traumatisme ou d'un accouchement sans prévention adaptée.

L'errance diagnostique entraîne également une multiplication des consultations médicales et des examens complémentaires, parfois répétés ou inutiles. Les conséquences psychologiques sont également possibles : sentiment d'incompréhension, anxiété, perte de confiance envers le corps médical. L'absence d'explication médicale claire peut conduire à un sentiment d'isolement ou à une banalisation des symptômes par l'entourage.

Améliorer le repérage des patients

L'amélioration du diagnostic précoce des maladies hémorragiques repose sur une meilleure sensibilisation des professionnels de santé (généralistes, pédiatres, gynécologues, dentistes, anesthésistes et urgentistes). L'interrogatoire doit être précis, recherchant antécédents familiaux, consanguinité et âge d'apparition des symptômes. Le score ISTH-BAT aide à objectiver les manifestations hémorragiques.

La prise en charge multidisciplinaire dans des centres spécialisés d'hémostase est essentielle (<https://mhemo.fr/parcours-patients/trouver-un-centre/>). Les associations de patients contribuent également à réduire l'errance diagnostique par l'information et le soutien aux familles (<https://www.afh.asso.fr>).

Enfin, l'accès au séquençage haut débit améliore l'identification des anomalies génétiques responsables de maladies hémorragiques rares.

Conclusion

Une meilleure reconnaissance des signes cliniques hémorragiques et une orientation précoce vers les centres spécialisés d'hémostase sont essentielles pour réduire l'errance diagnostique des patients atteints de maladies hémorragiques constitutionnelles.

Le développement des explorations spécialisées et de la génétique permet aujourd'hui d'améliorer le diagnostic et la prise en charge de ces patients.

Ce qu'il faut retenir

- Les symptômes des maladies hémorragiques constitutionnelles sont parfois banalisés et conduisent alors à une errance diagnostique.
- Le score ISTH-BAT permet de standardiser l'évaluation clinique et d'orienter les explorations biologiques.
- Le diagnostic repose sur les tests de coagulation (TP, TCA, fibrinogène), le facteur Willebrand, les fonctions plaquettaires, le facteur XIII et la fibrinolyse. Les explorations génétiques aident au diagnostic.
- Une orientation vers un centre spécialisé d'hémostase améliore la prise en charge.

Références

1. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A *et al.* The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study. *J Thromb Haemost.* 2005.
2. Gesele P, Falcinelli E, Bury L *et al.* The ISTH bleeding assessment tool as predictor of bleeding events in inherited platelet disorders: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Physiology. *J Thromb Haemost.* 2021.
3. Casini A, de Moerloose P. How I treat dysfibrinogenemia. *Blood.* 2021.
4. Ibrahim-Kosta M, Alessi MC, Hezard N. Laboratory Techniques Used to Diagnose Constitutional Platelet Dysfunction. *Hamostaseologie.* 2020.
5. Avgeropoulos MN, James PD. Diagnosis of bleeding disorder of unknown cause: how many tests are enough to diagnose BDUC? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2025.



Syndromes de prédisposition génétique aux hémopathies malignes

Genetic predisposition to myeloid malignancies

Les syndromes de prédisposition aux hémopathies malignes représentent jusqu'à 10 % des hémopathies myéloïdes mais restent largement sous-diagnostiqués, exposant les patients et leur famille à une errance diagnostique prolongée. Savoir quand les évoquer et comment confirmer le diagnostic est un enjeu primordial aux conséquences concrètes pour la prise en charge de ces individus.

Predisposition syndromes to myeloid malignancies account for up to 10% of myeloid malignancies but remain underdiagnosed. This exposes patients and their families to prolonged diagnostic delay. Knowing when to consider them and how to confirm their diagnosis is a critical issue with tangible implications for the care of these individuals.

Quand suspecter un syndrome de prédisposition génétique ?

Antécédents familiaux

Face à tout nouveau diagnostic d'hémopathie, la recherche d'antécédents familiaux d'hémopathie, de cytopénie ou de cancer solide doit être systématique⁽¹⁾. Une histoire familiale doit faire suspecter un syndrome de prédisposition, mais son absence ne l'exclut pas. En effet, certains syndromes se transmettent sur un mode autosomique récessif comme le syndrome de Shwachman-Diamond⁽²⁾, et certains variants pathogènes peuvent survenir *de novo*, comme c'est le cas chez 14 % des patients avec un syndrome de Li-Fraumeni⁽³⁾.

Antécédents personnels

Au-delà de l'histoire familiale, certains antécédents personnels doivent alerter comme la présence de cytopénies anciennes ou un antécédent de cancer. Certains syndromes s'accompagnent également d'atteintes multi-organes qui doivent être recherchées minutieusement lors de l'interrogatoire et de l'examen clinique (tableau 1).

Âge au diagnostic

L'âge peut orienter vers une prédisposition génétique. Un syndrome myélodysplasique chez un sujet jeune est hautement suspect et doit faire rechercher un variant de *GATA2* ou de *SAMD9/SAMD9L*⁽⁴⁾. Cependant, l'âge n'est pas un critère discriminant absolu, pour certaines prédispositions comme les variants pathogènes de *DDX41*, l'hémopathie survient à un âge comparable aux formes sporadiques avec un âge médian au diagnostic de 65 ans⁽⁵⁾. De plus, certains syndromes classiquement pédiatriques comme le déficit en *GATA2* peuvent se présenter sous forme atténuée, révélés par une hémopathie à l'âge adulte⁽⁶⁾.

Panel somatique

Les panels de séquençage somatique réalisés au diagnostic constituent une source d'information précieuse. Plusieurs gènes associés aux syndromes de prédisposition y figurent (*GATA2*, *RUNX1*, *TP53*, *DDX41*, etc.) et les variants identifiés peuvent être

d'origine somatique, uniquement dans les cellules hématopoïétiques clonales, ou d'origine constitutionnelle, dans toutes les cellules et donc transmissibles à la descendance. Une fréquence allélique supérieure à 40 % oriente vers une origine constitutionnelle, d'autant plus si les autres variants ont une fréquence allélique bien inférieure. Parfois, l'interprétation de ces variants de découverte fortuite est difficile. En cas de doute, il est utile de présenter le dossier en RCP nationale, qui réunit hématologues, pédiatres, généticiens et biologistes et permet de discuter l'indication à poursuivre les explorations et orienter sur les démarches à suivre.

Comment confirmer un syndrome de prédisposition génétique ?

Encadrement légal

En France, la recherche de variant constitutionnels est encadrée par la Loi de Bioéthique de 2021 qui exige le recueil d'un consentement éclairé du patient après information complète par un clinicien formé à la génétique. De même, les analyses doivent être réalisées au sein d'un laboratoire agréé par l'Agence de la Biomédecine.

Origine constitutionnelle

Lorsqu'un variant suspect est identifié sur le panel somatique, il faut d'abord confirmer son origine constitutionnelle, idéalement à partir d'un tissu non hématopoïétique. Le standard de référence reste la culture de fibroblastes issus d'une biopsie cutanée, qui élimine tout risque de contamination par des cellules hématopoïétiques clonales⁽⁷⁾. Cependant, dans certaines situations, la recherche du variant sur des lymphocytes CD3+ sanguins triés depuis un prélèvement sanguin peut également s'avérer utile. Cette approche peut permettre d'écarter rapidement une origine constitutionnelle ou peut constituer une alternative acceptable pour confirmer l'origine constitutionnelle de certains variants connus pour épargner le compartiment lymphoïde (c'est le cas pour *DDX41*).

Panel constitutionnel

En l'absence de variant identifié sur le panel somatique,

Auteurs



Lucie FREIMAN

Hématologue, PhD
Candidate.

Expertises :

hémopathie myéloïde,
hémo-oncogénétique.

Liens d'intérêts : l'auteur
déclare ne pas avoir
de liens d'intérêts.

Correspondance :

Hôpital Saint-Louis, 1
avenue Claude Vellefaux
75010 Paris.

lucie.freiman@inserm.fr

Co-auteur



Marie SÉBERT

Hématologue, PU-PH.

Expertises :

hémopathie myéloïde,
hémo-oncogénétique.

Liens d'intérêts : l'auteur
déclare ne pas avoir
de liens d'intérêts.

Correspondance :

Hôpital Saint-Louis, 1
avenue Claude Vellefaux
75010 Paris.

marie.sebert@aphp.fr



Tableau 1 : signes cliniques et cancers solides associés aux syndromes de prédisposition génétique aux hémopathies non associés aux aplasies médullaires.

Les syndromes de prédisposition aux hémopathies associés aux aplasies médullaires constitutionnelles sont décrits dans plusieurs chapitres de ce « Grand Angle » et ne sont pas détaillés dans ce tableau.

MOTS CLÉS

PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE.
SYNDROME MYÉLODYSPLASIQUE.
LEUCÉMIE AIGÛE MYÉLOÏDE.
DÉPISTAGE. CONSEIL GÉNÉTIQUE

KEYWORDS

GÉNÉTIQUE PRÉDISPOSITION.
MYELODYSPLASTIC
SYNDROME. ACUTE MYELOID
LEUKEMIA. SCREENING.
GENETIC COUNSELING.

Gènes affectés	Signes cliniques associés	Cancers solides associés
<i>CEBPA</i>	Non	Non
<i>DDX41</i>	Non	Non
<i>TP53</i>	Non	Corticosurrénalome Sarcomes des tissus mous Sarcome osseux Tumeurs cérébrales
<i>RUNX1</i>	Thrombopénie ancienne	Non
<i>ANKRD26</i>	Thrombopénie ancienne	Non
<i>ETV6</i>	Thrombopénie modérée	Rares cas
Trisomie 21	Dysmorphie Hypotonie Déficience intellectuelle	Tumeurs germinales Tumeurs testiculaires Rétinoblastomes
Voie RAS/MAPK	Dysmorphie Retard de développement Cardiopathie	Rhabdomyosarcome Neuroblastome
<i>BLM</i>	Petite taille Retard de développement Dysmorphie Photosensibilité Immunodéficience Endocrinopathie	Cancers colorectaux Tumeurs de Wilms Cancer du sein
<i>XPC</i>	Photosensibilité extrême	Cancers cutanés dès l'enfance : carcinomes épidermoïdes, basocellulaires, mélanomes

mais en présence d'une forte suspicion clinique, un panel ciblé constitutionnel incluant les principaux gènes impliqués dans les syndromes de prédisposition représente la première étape diagnostique. Une description précise des antécédents familiaux et du tableau clinique est nécessaire pour aider à l'interprétation de la pathogénicité des variants identifiés.

Plan France Médecine Génomique

Si ce panel est négatif, le séquençage génome entier peut être envisagé dans le cadre des pré-indications du Plan France Médecine Génomique 2025 : « Leucémies aiguës de l'adulte avec histoire familiale » et « Prédisposition aux hémopathies malignes de l'enfant et de l'adolescent ». Cette approche explore les régions non couvertes par les panels classiques et peut potentiellement permettre l'identification de nouveaux syndromes, à condition d'avoir accès à l'ADN de plusieurs membres de la famille pour permettre une analyse de ségrégation familiale. L'inclusion des patients se discute lors de la RCP hématogénétique nationale.

Conséquences pour la prise en charge du patient et de ses apparentés

Choix du donneur

L'enjeu le plus urgent concerne les patients avec projet d'allogreffe. Les donneurs intra-familiaux peuvent être porteurs asymptomatiques du variant pathogène. Si le donneur est porteur, alors le receveur peut être exposé au risque de leucémie du greffon. Une numération normale ne permet pas d'exclure la présence du variant pathogène chez l'apparenté, il est donc important de proposer un dépistage chez les potentiels donneurs. Les

recommandations internationales sont de ne pas retenir un donneur s'il est porteur⁽⁸⁾ mais cette décision doit tenir compte du type de variant, du gène impliqué, en prenant en compte l'état des connaissances concernant la prédisposition en question. En effet, l'allogreffe peut représenter le seul traitement curatif pour ces patients. Des circuits de dépistage génétique en urgence, comme le parcours « Urgence Allogreffe » à l'hôpital Saint-Louis en collaboration avec l'hôpital Robert Debré, permettent d'obtenir des résultats dans des temps compatibles avec l'organisation d'une allogreffe (figure 1).

Dépistage des apparentés

L'identification d'une prédisposition génétique a des implications pour l'ensemble de la famille. Le dépistage présymptomatique, encadré par le Code de la Santé Publique, ne peut être réalisé qu'après une consultation spécialisée. Les modalités de surveillance clinico-biologique des porteurs asymptomatiques dépendent du gène altéré et du tableau familial. En cas de situations complexes, elles peuvent être discutées de manière pluridisciplinaire dans le cadre de la RCP nationale. Dans certains cas particuliers, et dans le contexte d'un projet de procréation, un diagnostic prénatal (DPN) ou pré-implantatoire (DPI) pourra être proposé.

Conclusion

Les syndromes de prédisposition aux hémopathies restent encore sous-diagnostiqués. L'enjeu n'est pas de connaître toutes les spécificités de chaque syndrome, mais plutôt de savoir quand y penser et comment orienter le patient et sa famille en cas de suspicion pour réduire leur errance diagnostique.

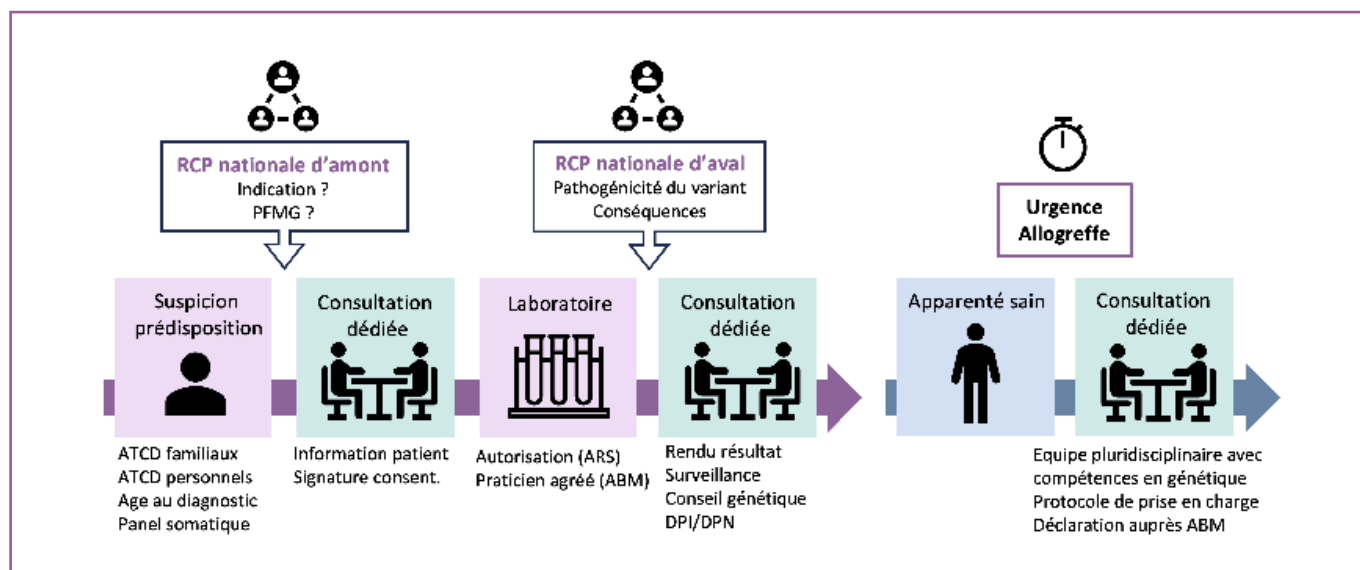


Figure1 : parcours patient et apparenté intégré à l'activité en hématologie.

Abréviations : ATCD : Antécédents. ARS : Agence Régionale de Santé. ABM : Agence de la Biomédecine. DPI : Diagnostic pré-implantatoire. DPN : Diagnostic prénatal. PFMG : Plan France Médecine Génomique. RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

Ce qu'il faut retenir

- Les syndromes de prédisposition aux hémopathies malignes représentent jusqu'à 10% des hémopathies myéloïdes et restent encore sous-diagnostiqués.
- La recherche d'antécédents familiaux est primordiale mais leur absence n'exclut pas un syndrome de prédisposition.
- En cas de doute, présenter le patient à une RCP régionale ou nationale (contact : marie.sebert@aphp.fr ou marion.strullu@aphp.fr (pédiatrie))
- En cas d'indication à une allogreffe, initier sans délai un parcours urgence allogreffe.

Références

1. Döhner, H. *et al.* *Blood* 140, 1345–1377 (2022).
2. Boocock, G. R. B. *et al.* *Nat Genet* 33, 97–101 (2003).
3. Renaux-Petel, M. *et al.* *J Med Genet* 55, 173–180 (2018).
4. Yoshida, M. *et al.* *Br J Haematol* 191, 835–843 (2020).
5. Sébert, M. *et al.* *Blood* 134, 1441–1444 (2019).
6. Spinner, M. A. *et al.* *Blood* 123, 809–821 (2014).
7. Godley, L. A. *et al.* *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 44, e432218 (2024).
8. Gumari, C. *et al.* *The Lancet Haematology* 10, e994–e1005 (2023).



Auteurs

**Amélie MAROUANE**

Cheffe de projet de la
filière de santé maladies
rares MaRIH.

Expertises : Maladies rares
immuno-hématologiques.

Liens d'intérêts : l'auteur
déclare ne pas avoir de liens
d'intérêts.

Correspondance :

Filière MaRIH, Siège à
l'hôpital Saint-Louis, 1
avenue Claude Vellefaux,
75010 Paris.

amelie.marouane@marih.fr

Co-auteur :**Pierre FENAUX**

Hématologue, PU-PH /
Coordinateur de l'ERN
EuroBloodNet

Liens d'intérêts : l'auteur
déclare ne pas avoir
de liens d'intérêts.

Correspondance :

ERN
EuroBloodNet, Siège à
l'hôpital Saint-Louis, 1
avenue Claude Vellefaux,
75010 Paris.

pierre.fenaux@aphp.fr

Impact du réseau MaRIH et EuroBloodNet sur l'expertise et la formation

Impact of the MaRIH and EuroBloodNet Networks on expertise and training

La filière de santé maladies rares immuno-hématologiques (MaRIH), créée dans le cadre du 2^e Plan National Maladies Rares, coordonne un vaste réseau d'experts impliqués dans la prise en charge de ces maladies. Elle facilite l'accès aux avis d'expertise et développe également de nombreuses actions de formation en présentiel et en ligne à destination des professionnels de santé. Enfin, la filière contribue à sensibiliser les médecins de première ligne afin d'améliorer le diagnostic et l'orientation des patients.

L'ERN EurobloodNet, qui comporte 96 centres (généralement des hôpitaux universitaires) dans 24 pays de l'UE, ainsi qu'une dizaine de représentants des patients dans sa gouvernance, couvre la quasi-totalité des hémopathies malignes et non malignes. Ses missions s'organisent autour de 5 axes : santé transfrontière, télémedecine, bonnes pratiques, recherche (y compris essais cliniques) enseignement et formation.

The french network for immuno-hematological diseases « MaRIH », created as part of the second national plan for rare diseases, coordinates a large network of experts involved in the management of these diseases. It facilitates access to expert opinions and develops numerous on-site and online training initiatives for healthcare professionals. Finally, the network helps raise awareness among frontline physicians in order to improve diagnosis and patient referral.

The ERN EurobloodNet, which comprises 96 centers (generally university hospitals) in 24 EU countries, as well as about ten patient representatives in its governance, covers almost all malignant and non-malignant blood disorders. Its missions are organized around five pillars: cross-border health, telemedicine, best practices, research (including clinical trials), teaching, and training.

MaRIH, un réseau d'experts sur les maladies rares immuno-hématologiques

Les Filières de Santé Maladies Rares « FSMR » ont été créées suite à l'appel à projet du Ministère de la Santé lancé durant l'été 2013 (deuxième plan national maladies rares 2011-2016). Le principal objectif de ces FSMR est d'animer et de coordonner les actions entre les différents acteurs impliqués dans la prise en charge de maladies rares.



Parmi les 23 filières identifiées en 2014, la filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques (MaRIH) regroupe les acteurs impliqués dans la prise en charge de maladies essentiellement non malignes, survenant à tout âge de la vie et rassemble ainsi :

- 12 centres de référence maladies rares comprenant 12 sites coordonnateurs, 28 sites constitutifs et 212 centres de compétence assurant le maillage territorial (**figure 1**) ;
- 111 laboratoires de diagnostic et/ou de recherche ;
- 14 associations de patients ;

- en partenariat avec 7 sociétés savantes.

Travaillant sur :

- les cytopénies auto-immunes (CRMR coordonnés par le Pr Godeau pour l'adulte et le Dr Aladjidi pour la pédiatrie) ;
- les aplasies médullaires acquises et constitutionnelles (CRMR coordonné par le Pr Peffault de Latour) ;
- les angioedèmes (CRMR coordonné par le Pr Bouillet) ;
- les histiocytoses (CRMR coordonné par le Pr Tazi) ;
- les neutropénies chroniques (CRMR coordonné par le Dr Delafoy) ;
- les déficits immunitaires héréditaires (CRMR coordonné par le Pr Moshous) ;
- les mastocytoses (CRMR coordonné par le Pr Hermine) ;
- les maladies de Castleman (CRMR coordonné par le Pr Boutboul) ;
- les microangiopathies thrombotiques (CRMR coordonné par le Pr Coppo) ;
- les syndromes hyperéosinophiliques (CRMR coordonné par le Pr Kahn) ;
- l'amylose AL et autres maladies par dépôt d'immunoglobulines monoclonales (CRMR coordonné par le Pr Jaccard).

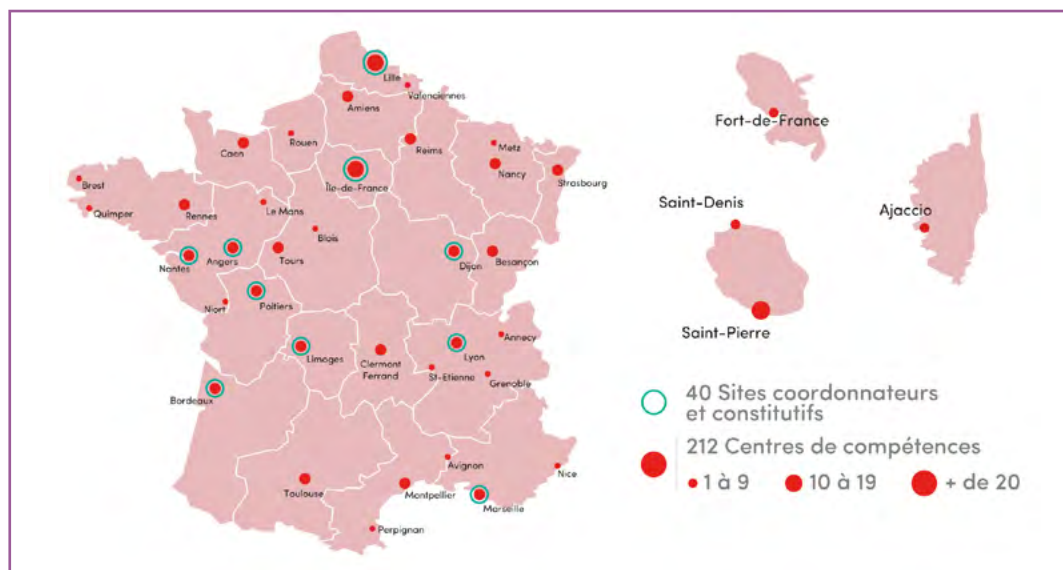


figure 1 : maillage territorial des centres de référence et de compétence MaRIH.

MOTS CLÉS

MALADIE RARE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, PÉDIATRIE, RÉSEAU, HÉMOPATHIES MALIGNES, HÉMOPATHIES NON MALIGNES, HÉMOPATHIES RARES.

KEY WORDS

RARE DISEASE, HEMATOLOGY, IMMUNOLOGY, PEDIATRICS, NETWORK, MALIGNANT HEMATOLOGICAL DISORDERS, NON-MALIGNANT HEMATOLOGICAL DISORDERS, RARE HEMATOLOGICAL DISORDERS.

Accélérer et faciliter l'accès aux avis d'expertise

Avis d'expertise cliniques

Chaque centre de référence organise des réunions de concertation pluridisciplinaire nationales et/ou régionales. La filière MaRIH a formalisé des fiches RCP reprenant les informations obligatoires à transmettre lors d'une demande, afin d'optimiser et fluidifier l'avis d'expertise.

Ces fiches et les contacts de chaque RCP sont disponibles sur le site : <https://marih.fr/soin/avis-dexpertise-rcp/demande-davis-dexpertise-rcp-cliniques/>.

Un chargé de missions est également disponible pour accompagner les demandes et fait relais auprès de nos centres expert (rcp.marih.sls@aphp.fr).

Avis d'expertise génomiques

La HAS a sélectionné six pré-indications MaRIH au séquençage à très haut débit, dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025 :

- aplasies et hypoplasies médullaires ;
- neutropénies chroniques sévères ;
- déficits immunitaires héréditaires ;
- histiocytoses sans mutations BRAFV600E ;
- angioedèmes bradykiniques héréditaires ;
- syndromes hyperéosinophiliques clonaux inexpliqués.

Les procédures de ces pré-indications sont disponibles sur le site : <https://pfmg2025.aviesan.fr/professionnels/preindications-et-mise-en-place/>.

Transmettre et renforcer l'expertise

Formations en présentiel ou hybrides

La filière MaRIH organise plusieurs séminaires à Paris et en région. Ces journées abordent essentiellement les actualités de recherche et les nouveautés cliniques ainsi que des études de cas.

Ces journées sont gratuites pour les médecins et internes, généralement hybrides et disponibles en replay. Les prochains événements sont disponibles sur l'agenda du site internet marih.fr.

La filière est également présente aux congrès des spécialistes (hématologues, internistes et pédiatres spécialisés) avec une session d'actualités sur les maladies rares à la SFH, SNFMI et SHIP.

Formation en ligne

La filière organise depuis 2016 des émissions médicales d'une heure diffusée en direct sur Internet sur un sujet donné, transversal à plusieurs pathologies, suivies par une centaine de participants en moyenne. Cette émission est interactive et permet aux participants de poser en direct leurs questions à des experts. Les replays sont disponibles sur <https://marih.fr/formation/emissions-medicales-marih/>.

La filière de santé MaRIH propose un enseignement en ligne gratuit, accessible au plus grand nombre de médecins francophones en formation ou en poste (sur CV et lettre de motivation). Il intègre une vingtaine de cours vidéo régulièrement mis à jour et des QCM pour évaluer ses connaissances.

Sensibilisation des médecins de premières lignes

Chaque année, les filières de santé maladies rares organisent un stand « maladies rares » aux congrès des médecins de première ligne (généralistes, pédiatres et urgentistes) pour les sensibiliser au diagnostic et les informer sur les centres maladies rares et les recommandations de prise en charge.

Conclusion et perspectives

La filière MaRIH joue un rôle central dans la coordination nationale de l'expertise autour des maladies rares immuno-hématologiques. Grâce à son réseau de centres experts, en partenariat avec les laboratoires, associations de patients et sociétés savantes, elle contribue à améliorer l'accès à l'expertise clinique et génomique. Par ses nombreuses actions de formation et de sensibilisation, MaRIH participe également au renforcement des connaissances des professionnels de santé et à une meilleure orientation des patients sur l'ensemble du territoire.

ERN-EuroBloodNet : un réseau européen de référence pour les maladies hématologiques rares

Bref historique des ERN



EUROPEAN REFERENCE NETWORKS
FOR RARE, LOW-Prevalence AND COMPLEX DISEASES
Share. Care. Cure.



En raison du faible nombre de patients concernés et des connaissances souvent limitées, les maladies rares — touchant moins d'une personne sur 2 000 — constituent un domaine de santé publique dans lequel les efforts conjoints entre les États membres de l'UE sont particulièrement importants.

Les *Réseaux Européens de Référence (ERN)* regroupent des hôpitaux généralement universitaires à travers l'UE. Leur objectif est de faciliter les échanges autour des maladies et affections rares ou complexes nécessitant des traitements très spécialisés, ainsi qu'une concentration de connaissances et de ressources.

Il existe actuellement 24 ERN à travers l'Union européenne et la Norvège, créés dans le cadre de la *Directive 2011/24/UE* relative aux droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers. Les 24 ERN, couvrant 24 spécialités médicales différentes, ont été créées par la Commission européenne en décembre 2016 et ont commencé leurs activités en mars 2017. Parmi eux figure l'ERN-EuroBloodNet.



ERN-EuroBloodNet est un réseau collaboratif visant à améliorer la prise en charge des maladies hématologiques complexes ou rares (MHR), en Europe.

La plupart des maladies hématologiques sont considérées comme rares et donc couvertes par EuroBloodNet (plus de 450 maladies rares hématologiques, selon la classification ORPHA), incluant des affections malignes (chez l'adulte) et non malignes (chez l'adulte et l'enfant). Le groupe des maladies est réparti en 6 domaines médicaux, appelés sous-réseaux (*figure 1*).

Pôle oncologique

1. Hémopathies myéloïdes.
2. Hémopathies lymphoïdes.

Pôle non oncologique

3. Anomalies rares des globules rouges.
4. Insuffisance médullaire.
5. Troubles hémorragiques et de la coagulation rares.
6. Hémochromatose et autres troubles génétiques rares du métabolisme du fer et de la synthèse de l'hème.

Cinq domaines transversaux d'action (TFA)

L'approche méthodologique d'ERN-EuroBloodNet s'inscrit dans les initiatives en cours de l'Union européenne, en facilitant l'accès de tous les citoyen(ne)s européen(ne)s à un diagnostic et à des soins les plus optimaux. Conformément à la directive relative aux soins de santé transfrontaliers (2011/24/UE), nos efforts visent notamment à améliorer la prise en charge transfrontalière des patients atteints de maladies hématologiques rares. Nos domaines d'action incluent les cinq domaines transversaux d'action (TFA) présentés ci-dessous.

Santé transfrontalière

Le but est de permettre un accès, pour tous les citoyens européens, à un diagnostic et des soins optimaux dans les maladies hématologiques rares dans l'Union européenne, ce qui peut impliquer une prise en charge dans un autre centre ou autre pays de l'UE. Notre site web permet d'identifier un expert pour une maladie hématologique spécifique : *Experts / Members / EuroBloodNet*.

Ce sujet reste difficile, car notamment les patients allant d'un pays à un autre ne pourront être généralement remboursés de leurs soins au tarif de leur pays, les décisions de santé restant par ailleurs essentiellement le fait des états membres.

Télémédecine

Permettre l'échange sécurisé d'informations cliniques entre professionnels de santé afin de fournir un avis d'expert sur les cas complexes de maladies hématologiques rares via le système CPMS (*Clinical Patient Management System*): *Clinical Patient Management System / EuroBloodNet*.

figure 1 : répartition du groupe de maladies.



Bonnes pratiques

Promouvoir les meilleures pratiques en prévention, diagnostic et prise en charge clinique dans toute l'UE grâce à l'élaboration et à la mise à jour de recommandations, de guides de pratique clinique d'ERN et d'autres outils d'aide à la décision clinique. Les guides sont disponibles sur la page web suivante : [Best practices / EuroBloodNet](#)

Essais cliniques et recherche

Mettre en place sur la plateforme européenne ENROL (*European Rare Blood Disorders Platform*) des registres d'hémopathies rares, afin d'améliorer les soins et de favoriser la recherche et l'innovation. Soutenir et financer des essais cliniques académiques : [Clinical trials / EuroBloodNet](#).

Formation continue à destination des professionnels et des patients

Diffuser les connaissances les plus récentes et faciliter la formation médicale continue dans le domaine des maladies hématologiques rares via des activités éducatives accréditées et non accréditées (webinaires, vidéos, préceptorats, formations) destinées aux professionnels de santé et aux patients. Les webinaires en ligne sont enregistrés et mis à disposition sur la chaîne YouTube : [ERN-EuroBloodNet's EDU](#) - YouTube ainsi que sur les pages web de l'ERN EuroBloodNet : [ERN-EuroBloodNet EDU Blood Academy](#).

Les trois principaux organes de gouvernance d'ERN-EuroBloodNet

Coordination de l'ERN

Assure le fonctionnement opérationnel harmonieux du réseau parmi les acteurs clés. Trois centres de coordination médico-scientifique constituent l'équipe de coordination et veillent au déploiement du plan stratégique d'ERN ainsi qu'à l'atteinte de ses objectifs :

- **Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP)**, Pr Pierre Fenaux, coordinateur ERN de l'ERN et de son pôle oncologique ;
- **Université libre de Bruxelles (ULB / Hôpital Erasme)**, Pr Béatrice Gulbis, co-coordinatrice ERN et de son pôle non oncologique ;
- **Hôpital universitaire Vall d'Hebron – Institut de recherche Vall d'Hebron (HUVH/VHIR)**, Dr María del Mar Mañú-Pereira, coordinatrice scientifique ERN et coordinatrice du registre ENROL.

Conseil d'administration (Board of the network, BoN)

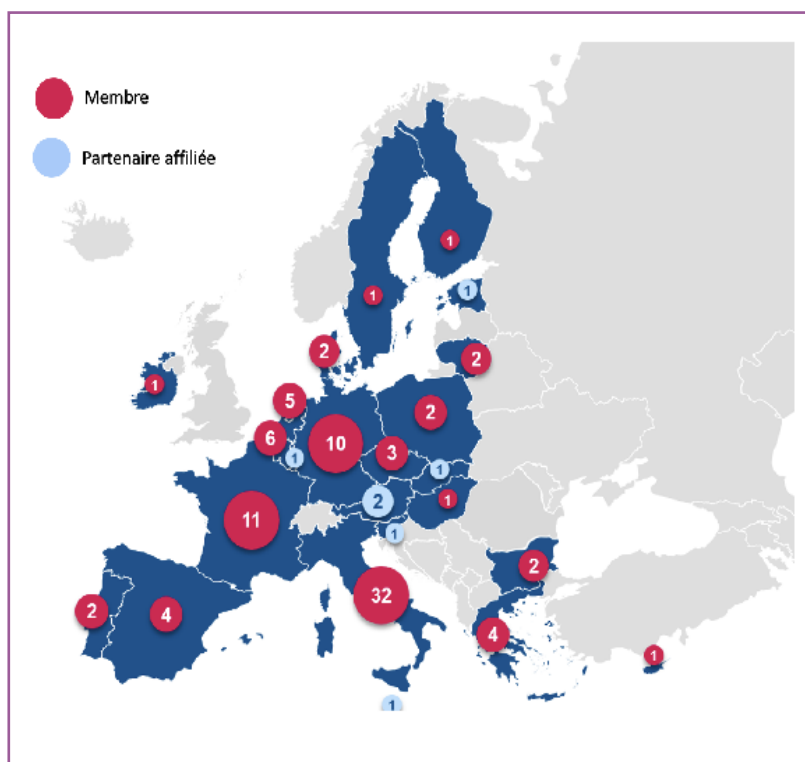
Organe décisionnel composé de l'ensemble des représentants des membres et des partenaires affiliés, ainsi que des représentants des groupes européens de défense des patients (ePAGs).

Le BoN comprend 96 professionnels de santé (89 membres et 7 partenaires affiliés) représentant leur centre, issus de 24 États membres de l'UE et 10 ePAGs, affiliés à 11 réseaux internationaux ou européens de patients et à EURORDIS. Cette équipe garantit l'implication conjointe des voix cliniques et des patients (**figure 2**).

Conseil scientifique (Scientific and Strategic Board)

Élabore le plan de travail annuel pluriannuel, supervise les actions d'ERN-EuroBloodNet et en évalue l'impact. Il est composé des coordinateurs ERN, des coordinateurs TFAs, des coordinateurs des sous-réseaux et des responsables des actions en cours.

figure 2 : répartition de 96 centres d'EuroBloodNet en Europe.



Ce qu'il faut retenir

- La filière MaRIH est un réseau national d'experts permettant d'améliorer la prise en charge des patients atteints de maladies rares immuno-hématologiques.
- Tout professionnel de santé peut accéder facilement à l'avis d'expertise et à un large catalogue de formation gratuite.
- La filière MaRIH collabore étroitement au niveau Europe avec les réseaux européens de référence EuroBloodNet pour les maladies hématologiques et RITA pour les maladies auto-immunes.
- L'ERN EuroBloodNet, comporte 96 centres (généralement des hôpitaux universitaires) dans 24 pays de l'UE, ainsi qu'une dizaine de représentants des patients dans sa gouvernance.
- Elle couvre la quasi-totalité des hémopathies malignes et non malignes.
- Ses missions s'organisent autour de 5 axes : santé transfrontière, télémedecine, bonnes pratiques, recherche (y compris essais cliniques) enseignement et formation.

Références

1. www.marih.fr
2. <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/>
3. <https://eurobloodnet.eu>



Auteur



Pedro de LIMA PRATA
Hématologue, MCU-PH.

Expertises : insuffisances médullaires, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et la pharmacologie de la transplantation. Membre du *Severe Aplastic Anemia Working Party* (SAA WP) de l'EBMT, du groupe JACIE de la SFGM-TC et du comité de pilotage du *Clinical Research Training Institute* (CRTI) de l'*American Society of Hematology* (ASH).

Liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en rapport avec le sujet traité.

Correspondance :
Service d'Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire, CHU de Limoges, 2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex, France.
pedro.prata@chu-limoges.fr

MOTS CLÉS

DIAGNOSTIC, MALADIES RARES, GÉNÉTIQUE, RÉSEAUX EXPERTS, INNOVATION.

KEYWORDS

DIAGNOSIS, RARE DISEASES, GENETICS, EXPERT NETWORKS, INNOVATION.

Réduire l'errance diagnostique : quelles perspectives ?

Reducing diagnostic delays: future perspectives

Les progrès scientifiques et organisationnels offrent aujourd'hui des opportunités inédites pour réduire l'errance diagnostique. L'amélioration de la formation, l'accès à l'expertise, la médecine génomique, les associations de patients et les outils numériques constituent des leviers complémentaires pour transformer durablement le parcours diagnostique.

Scientific and organizational advances now offer unprecedented opportunities to reduce diagnostic delay. Improved education and awareness, better access to expert centers, genomic medicine, patient advocacy organizations, and digital health tools represent complementary levers to sustainably improve and accelerate the diagnostic pathway.

Introduction

“Lorsque vous avez éliminé l'impossible, ce qui reste, si improbable soit-il, est nécessairement la vérité.”⁽¹⁾

Arthur Conan Doyle, lui-même médecin avant de devenir l'auteur de Sherlock Holmes, personnage célèbre pour sa capacité à tirer des conclusions remarquablement précises à partir d'observations apparemment anodines, résume avec justesse l'un des fondements du raisonnement clinique. Dans les maladies hématologiques rares, cette citation prend une résonance particulière. Nombre des diagnostics présentés dans ce dossier apparaissent initialement improbables. Pourtant, ils deviennent progressivement les explications les plus plausibles lorsque les hypothèses les plus fréquentes ont été écartées.

Quand les zèbres se cachent parmi les chevaux

L'errance diagnostique naît souvent de cette tension entre fréquence et vraisemblance. En médecine, nous apprenons, de façon tout à fait légitime, à penser aux chevaux plutôt qu'aux zèbres lorsque nous entendons des bruits de sabots. Cette approche demeure indispensable, car les maladies fréquentes restent fréquentes. Cependant, certains patients nous rappellent que les symptômes ne se conforment pas toujours aux probabilités statistiques. Une thrombopénie réfractaire aux traitements habituels, une anémie hémolytique associée à des manifestations atypiques, des infections répétées ou des anomalies biologiques inexpliquées constituent parfois autant d'indices nous invitant à dépasser les explications les plus fréquentes. Le défi du clinicien est alors de conserver une vision suffisamment globale pour relier entre eux des signes qui, pris isolément, paraissent banals. Ce sont souvent ces détails, ces anomalies qui semblent ne pas s'intégrer au tableau attendu, qui permettent d'entrevoir une pathologie rare sous-jacente et d'éviter des années d'errance diagnostique.

Au fil des chapitres de ce dossier se dessine une conviction simple : l'errance diagnostique n'est pas une fatalité. Si elle demeure fréquente dans les maladies

hématologiques rares, les moyens de la réduire n'ont jamais été aussi nombreux.

Cette démarche suppose toutefois une certaine humilité intellectuelle. Depuis des siècles, le rasoir d'Ockham nous enseigne qu'entre plusieurs hypothèses, la plus simple est souvent la meilleure⁽²⁾. Ce principe demeure un pilier du raisonnement médical. Dans le domaine des maladies rares, son application ne doit cependant pas conduire à ignorer les manifestations qui résistent à l'explication la plus évidente. L'enjeu n'est pas d'abandonner la recherche de simplicité, mais de reconnaître les situations où celle-ci devient insuffisante pour rendre compte de l'ensemble du tableau clinique. Cette vigilance individuelle doit s'inscrire dans une organisation collective. L'expérience acquise par les centres de référence maladies rares, les centres de compétence et les réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) nationales a démontré toute la valeur de l'expertise partagée. Dans des maladies qu'un praticien peut ne rencontrer qu'une ou deux fois au cours de sa carrière, la confrontation des expériences devient un outil diagnostique à part entière. La filière MaRIH, en France, et le réseau européen ERN EuroBloodNet ont profondément transformé l'accès à cette expertise en favorisant les échanges entre spécialistes, l'harmonisation des pratiques et la diffusion des connaissances au-delà des frontières institutionnelles ou géographiques⁽³⁻⁵⁾.

Les progrès de la médecine génomique constituent un autre motif d'espoir. Les panels de séquençage ciblés, les analyses génomiques et l'identification croissante de nouveaux déterminants génétiques permettent aujourd'hui d'apporter une réponse diagnostique à des patients qui, il y a encore quelques années, seraient restés sans explication⁽³⁾. Ces outils ne remplacent toutefois pas le raisonnement clinique ; ils en prolongent la portée.

Trouver le bon diagnostic de façon collective

Les associations de patients occupent également une place essentielle dans cette transformation. Longtemps considérées comme structures de soutien, elles

sont devenues de véritables partenaires du parcours diagnostique. Par leur connaissance des maladies, leur capacité à orienter les familles vers les centres experts et leur implication dans les réseaux de soins et de recherche, elles contribuent activement à réduire les délais diagnostiques et à lutter contre l'isolement des patients. Enfin, les outils numériques, les plateformes collaboratives et l'intelligence artificielle pourraient, dans les années à venir, aider les professionnels à reconnaître plus précocement certaines associations de symptômes évocatrices de maladies rares. Ces innovations ne remplaceront jamais le regard clinique, l'expérience du médecin ni l'écoute attentive du patient,

mais elles pourraient constituer un soutien précieux face à la complexité croissante des connaissances médicales.

Conclusion

Les progrès thérapeutiques observés dans les hémopathies rares ont profondément transformé le pronostic de nombreux patients. Pourtant, ces avancées ne produisent leur plein bénéfice que lorsque le diagnostic est posé à temps. Dans les maladies hématologiques rares, le prochain progrès majeur pourrait finalement être le plus simple à énoncer : permettre à chaque patient d'accéder plus rapidement au bon diagnostic.

Ce qu'il faut retenir

- Les maladies hématologiques rares doivent être évoquées devant des anomalies inexplicables.
- Le raisonnement clinique doit rester ouvert au-delà des hypothèses les plus fréquentes.
- En cas de doute, une présentation en RCP nationale ou à un réseau expert est recommandée.
- MaRIH, ERN EuroBloodNet et les associations de patients facilitent l'accès à l'expertise.
- Le diagnostic précis reste le meilleur moyen d'améliorer le pronostic des patients.

Références

1. Doyle AC. *The sign of four*. London: Spencer Blackett; 1890. Chapter 6, Sherlock Holmes gives a demonstration.
2. Zeb A, Hussain S. Hickam's Dictum and Occam's Razor: a diagnostic paradigm for the modern medical era. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2017;7(6):390-394.
3. Boycott KM, Rath A, Chong JX, et al. International cooperation to enable the diagnosis of all rare genetic diseases. *Nat Rev Genet*. 2019;20:518-532.
4. Taruscio D, Mollo E, Gainotti S, et al. The European Reference Networks: a successful collaborative model for rare diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17:191.
5. Marwaha S, Knowles S, Boulanger V, et al. Rare disease registries and collaborative networks: improving diagnosis and patient care. *Orphanet J Rare Dis*. 2022.

ABONNEZ-VOUS directement sur notre site : www.horizonshemato.com
(accès aux archives, newsletter, etc.) ou en nous renvoyant le bulletin ci-dessous.

BULLETIN D'ABONNEMENT

HORIZONS
HÉMATO
La revue des pratiques en Hématologie

Abonnez-vous !

Vous êtes :

Raison sociale :
(si association, collectivité, entreprise...)

Nom (M, Mme) :

Prénom :

Pratique : ☐ Hospitalière

☐ Libérale

☐ Autre

Email :

(indispensable pour profiter de nos services)

Internet : archives, newsletter...

Adresse postale :

Ville :

Code postal :

Pays :

Tél. :

Fax :

Déductible de vos frais professionnels (vous recevrez une facture à l'adresse indiquée, cette facture pourra vous servir de justificatif pour votre accréditation de FMC). Conformément à la loi informatique et liberté du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données en adressant un courrier à Intercom Santé (en attente d'un décret d'application).

Votre tarif pour un an d'abonnement (4 numéros plus suppléments)

France/DOM-TOM :
(cochez la case qui vous correspond)

☐ Collectivité : 120 € TTC

☐ Particulier : 90 € TTC

☐ Étudiant : 50 € TTC*

Europe, Afrique :
(cochez la case qui vous correspond)

☐ Collectivité : 140 € TTC

☐ Particulier : 110 € TTC

☐ Étudiant : 70 € TTC*

*joindre la copie de la carte d'étudiant

Règlement

Vous réglez par (cochez) :

☐ Carte bancaire, Visa, Eurocard/Mastercard

N°
Expire le

N° CVV (trois chiffres au dos de votre carte bancaire)

Signature : Date : (obligatoire)

☐ Chèque à l'ordre de Intercom Santé

☐ Virement bancaire à réception de facture (réservé aux collectivités)

Bulletin à retourner accompagné
de votre règlement à :

Intercom Santé – Service abonnement
3, avenue Molière - 92600 Asnières-sur-Seine
www.horizonshemato.com
abohh@intercomsante.fr

Bloquer le complément pour mieux contrôler l'hémolyse dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une maladie clonale acquise des cellules souches hématopoïétiques liée le plus souvent à une mutation somatique du gène PIGA en Xp22.2. Cette anomalie empêche la synthèse des protéines d'ancrage glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI), en particulier des protéines régulatrices du complément CD55 et CD59, rendant les cellules sanguines vulnérables à l'activation incontrôlée de la voie alterne du complément. Il en résulte une hémolyse intravasculaire chronique, responsable d'anémie, d'hémoglobinurie, de fatigue et d'un risque thrombotique accru pouvant engager le pronostic vital. L'HPN s'inscrit dans le spectre plus large des pathologies associant hémolyse, cytopénies et insuffisance médullaire comme les cytopénies auto-immunes, l'aplasie médullaire idiopathique ou les infections.

Physiopathologiquement, l'HPN est l'expansion d'un clone de cellules souches déficientes en protéines GPI dans un contexte où l'échappement au complément favorise la survie de ce clone. La maladie est souvent associée à une aplasie médullaire ou à une cytopénie centrale ce qui explique que certains patients présentent une hémolyse prédominante alors que d'autres ont surtout une insuffisance de production médullaire. Cette dualité hémolyse/aplasie est essentielle à reconnaître car elle conditionne l'expression clinique, les besoins transfusionnels et les objectifs thérapeutiques. La forme hémolytique avec anémie régénérative, urines foncées, épisodes d'hémolyse, douleurs abdominales, dysphagie, asthénie et thromboses est la plus fréquente. L'aplasie médullaire associant pancytopenie ou bicytopenie et clone HPN parfois de petite taille est plus rare. En pratique, l'HPN doit être évoquée devant toute hémolyse avec un test direct à l'anti-globuline (ex-test de Coombs) négatif, surtout si elle s'accompagne de cytopénies, d'une thrombose atypique ou d'une aplasie médullaire. Le diagnostic repose sur la cytométrie en flux à la recherche d'un « clone HPN ».

Le traitement a été profondément transformé par le blocage du complément ces dix dernières années. Les anticorps monoclonaux humanisés anti-C5 intraveineux, éculizumab puis ravulizumab, ont constitué la première grande avancée thérapeutique : ils inhibent la phase terminale du complément réduisant l'hémolyse intravasculaire, les besoins transfusionnels et le risque thrombotique avec une amélioration majeure de la survie. Le ravulizumab offre une inhibition prolongée de C5 permettant des intervalles d'administration plus espacés, sans modifier le principe du blocage terminal. Cependant, chez certains patients persiste une anémie résiduelle sous anti-C5, notamment par hémolyse extravasculaire liée à l'opsonisation des hématies par le C3. C'est dans ce contexte qu'ont émergé les inhibiteurs proximaux du complément comme le pegcetacoplan, inhibiteur de C3, qui bloque plus en amont la cascade et contrôle à la fois l'hémolyse intravasculaire et extravasculaire. Plus récemment, le danicopan, inhibiteur oral du facteur D, a obtenu une autorisation de mise sur le marché en association à un anti-C5 chez les patients ayant une anémie hémolytique symptomatique persistante malgré éculizumab ou ravulizumab. Enfin, l'iptacopan, inhibiteur oral du facteur B, cible également la voie alterne en amont et constitue une stratégie monothérapie de blocage proximal. Ces molécules répondent au besoin clinique majeur de corriger l'anémie résiduelle que le blocage terminal seul ne suffit pas toujours à contrôler.

Ainsi, l'HPN n'est plus seulement une maladie de l'hémolyse intravasculaire, mais une maladie du complément nécessitant une approche plus fine, adaptée au mécanisme dominant chez chaque patient. L'objectif actuel est d'obtenir un contrôle durable de l'hémolyse, une normalisation de l'hémoglobine, une réduction du risque thrombotique et une amélioration de la qualité de vie, tout en tenant compte des associations fréquentes avec l'insuffisance médullaire.

Pr Étienne RIVIÈRE, Bordeaux.



Bloquer le complément pour mieux contrôler l'hémolyse dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne est entrée dans une nouvelle ère thérapeutique, marquée par l'émergence d'inhibiteurs oraux du complément qui complètent ou concurrencent les anti-C5 ou C3 injectables. Cette diversification offre un meilleur contrôle de l'hémolyse et une autonomie accrue aux patients, mais soulève encore des défis majeurs, comme la durabilité de la réponse, la sécurité à long terme du blocage du complément, l'accès aux traitements et leur coût, et, surtout, le développement de stratégies réellement non suspensives capables de maintenir l'efficacité sans rebond biologique ni contraintes d'arrêt.

Présentation du cas clinique

Un patient de 49 ans d'origine ivoirienne se présentait à l'hôpital pour un syndrome anémique avec asthénie, dyspnée au moindre effort, paresthésie et hypoesthésie épicritique en chaussette des orteils. L'examen physique ne retrouvait pas d'anomalie notable. Il avait présenté un an auparavant une thrombose de la veine dorsale de la verge traitée par trois mois d'anticoagulant, puis un nouvel épisode de thrombose veineuse profonde du membre supérieur droit et des deux membres inférieurs survenu à l'arrêt de l'anticoagulation par fondaparinux, finalement reprise par du rivaroxaban. Une anémie à 6,7 g/dl était retrouvée à son arrivée aux urgences, déjà investiguée lors des épisodes de thromboses, un diagnostic d'hémoglobinopathie avec carence martiale sur crises hémorroïdaires ayant été posé. L'anémie actuelle était nettement hémolytique mais microcytaire (VGM 72fl) et régénérative avec des réticulocytes à 202 G/L, haptoglobine indosable et LDH à 1986 U/L, sans thrombopénie mais avec une leucopénie à 2,1 G/L avec neutrophiles à 1,19 G/L et lymphocytes à 0,56 G/L. Les explorations microbiologiques, auto-immunes ou néoplasiques revenaient toutes négatives, la ferritine était à 31 µg/L. Le myélogramme ne retrouvait qu'une hyperplasie érythroblastique.

Le scanner cranio-thoraco-abdomino-pelvien injecté montrait un réseau de dilatations variqueuses en regard du confluent splénomésaraïque à proximité de la tête du pancréas. L'IRM pancréatique confirmait la présence d'un cavernome portal péri-cholédocien associé à une atrophie d'allure séquellaire du lobe hépatique gauche, alors que le tronc porte est normalement perméable, suggérant un épisode de thrombose ancienne secondairement recanalisée. La recherche d'un clone HPN revenait finalement positive sur 88 % des neutrophiles et 90 % des monocytes. La transfusion progressive de six culots érythrocytaires et une vaccination anti-méningococcique A, B, C, W135, Y, anti-haemophilus influenzae B, et anti-pneumococcique étaient débutées le temps que le patient régularise son dossier social. Quinze jours avant la première perfusion d'anti-C5, il était hospitalisé pour une méningite à VZV d'évolution favorable sous aciclovir puis valaciclovir. Il recevait alors une première perfusion de ravulizumab sous couvert d'une prophylaxie par pénicilline-V orale et valaciclovir après validation

en réunion de concertation pluridisciplinaire nationale. L'évolution était marquée par une stabilisation du taux d'hémoglobine entre 9 et 10 g/dl avec amélioration partielle de l'état général et une régression subtotale de l'hémolyse. Le patient recevait 22 mois plus tard en « add-on » du danicopan 150 mg/8h *per os* compte tenu d'un syndrome anémique chronique partiellement contrôlé, sans hémorragie intercurrente, notamment digestive, la transfusion de 7 concentrés érythrocytaires et un blocage incomplet du C5 malgré le rapprochement des perfusions de ravulizumab toutes les 7 semaines. En deux semaines, l'hémoglobine se normalisait mais une hypertension artérielle *de novo* dû faire diminuer de 30% la dose de danicopan avec une baisse de 1,5 points d'hémoglobine. Une fois la tension bien équilibrée, le danicopan put être de nouveau donné à pleine dose avec un retour à la normale de son état clinique et une normalisation du taux d'hémoglobine entre 11 et 13 g/dl. La **figure 1** résume le dossier du patient.

Commentaires

Ce cas amène deux commentaires. Premièrement, l'atypie des événements thrombotiques et l'origine africaine du patient ont pu contribuer à une certaine errance diagnostique initiale qui est classique dans l'HPN. La répétition rapprochée d'événements thrombotiques sans facteur déclenchant notable témoigne d'un processus pro-thrombotique persistant et actif. Elle doit faire suspecter plusieurs diagnostics : un cancer solide évolutif, une hémopathie pro-thrombogène comme les néoplasies myéloprolifératives, une thrombophilie génétique, un syndrome inflammatoire persistant et ses différentes causes, un syndrome (catastrophique ou non) des anticorps anti-phospholipides ou un syndrome de microangiopathie thrombotique, et une HPN. Il est important de vérifier si les épisodes touchent le même territoire ou des sites différents car les localisations atypiques orientent davantage vers une cause systémique. Le **tableau 1** synthétise la démarche devant des thromboses répétées sur un laps de temps court. Ce patient présentait une anémie microcytaire mais régénérative ce qui est très inhabituel et doit faire rechercher une hémolyse sous-jacente (corpusculaire ou extra-corpusculaire) associée soit à une carence martiale soit à une hémoglobinopathie. Il faut prendre

Auteur



Étienne RIVIÈRE

Interniste, PU-PH.

Expertises : centre constitutif des cytopénies auto-immunes de l'adulte (CERECAL) du CHU de Bordeaux.

Liens d'intérêts : Amgen, AstraZeneca, Novartis, Tillotts.

Correspondance : Service de Médecine Interne & Maladies Infectieuses, USN, Hôpital Haut-Levêque, CHU de Bordeaux, 1 avenue Magellan, 33604 Pessac cedex, France.
etienne.riviere@u-bordeaux.fr

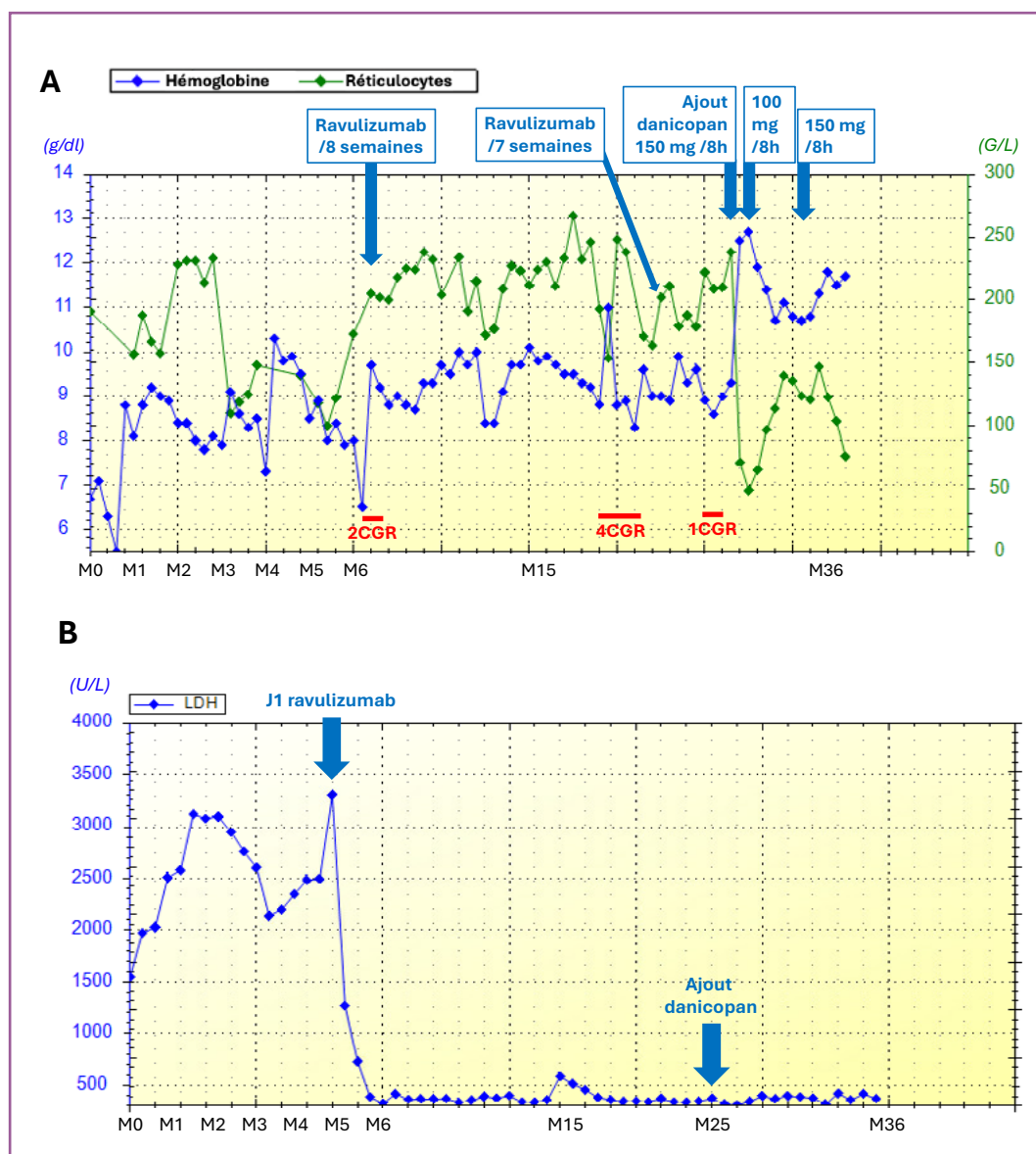
MOTS CLÉS

HÉMOGLOBINURIE
PAROXYSTIQUE
NOCTURNE, INHIBITION DU
COMPLÉMENT, ANÉMIE.

KEY WORDS

PAROXYSMAL NOCTURNAL
HEMOGLOBINURIA, COMPLEMENT
INHIBITORS, ANEMIA.

Figure 1 : résumé du dossier du patient avec évolution en fonction du temps et des traitements (A) du taux d'hémoglobine (g/dl) et des réticulocytes (G/L) ; (B) de l'hémolyse par le taux de LDH (U/L).



garde à ne pas mettre « tout sur le dos » d'une possible hémoglobinopathie chez un sujet d'origine africaine pour potentiellement rectifier un diagnostic. En effet, certains stéréotypes restent bien ancrés dans le raisonnement médical et il faut savoir critiquer le poids de chaque information disponible dans le processus de raisonnement diagnostique.

Deuxièmement, avant l'avènement des inhibiteurs du complément, la prise en charge de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) était essentiellement symptomatique, reposant sur les transfusions érythrocytaires, la supplémentation martiale et folique, la prévention et le traitement des thromboses, ainsi que sur l'immunosuppression ou l'allogreffe dans les formes associées à une insuffisance médullaire sévère. Cette stratégie permettait de traiter les conséquences de la maladie sans en contrôler le mécanisme central, à savoir l'activation incontrôlée du complément sur les cellules déficitaires en protéines d'ancrage GPI. L'introduction du blocage de C5 a ainsi constitué une rupture thérapeutique majeure, en réduisant l'hémolyse intravasculaire, le besoin transfusionnel et le risque thrombotique, puis l'arrivée des inhibiteurs proximaux du complément a permis de contrôler plus spécifiquement l'hémolyse

extravasculaire résiduelle et l'anémie persistante sous anti-C5 (**figure 2**), avec une efficacité aussi spectaculaire que celle observée avec le sutimlimab (anti-C1S) dans l'anémie hémolytique auto-immune à anticorps froids. L'éculizumab, premier anticorps monoclonal anti-C5 administré par voie intra-veineuse toutes les deux semaines, a modifié profondément l'histoire naturelle de l'HPN. Dans l'étude pivot de phase 3 TRIUMPH publiée en 2006, l'éculizumab a permis une stabilisation de l'hémoglobine sans transfusion chez 49 % des patients, une diminution majeure de l'hémolyse intravasculaire avec une réduction de 85,8 % de l'aire sous la courbe de la LDH, et une amélioration notable de la qualité de vie. Dans l'étude SHEPHERD, l'effet a été confirmé en vie réelle, avec une réduction de 87% du taux moyen de LDH entre l'inclusion et la semaine 52, une baisse des besoins transfusionnels de 12,3 à 5,9 concentrés érythrocytaires en moyenne par patient, et 51% de patients sans transfusion sur 52 semaines⁽¹⁾. Les biosimilaires d'éculizumab ont plus récemment montré une équivalence pharmacodynamique et clinique avec le produit de référence. Dans l'essai de phase III évaluant le biosimilaire SB12, la différence moyenne ajustée du taux de LDH à la semaine 26 était dans les marges prédéfinies d'équivalence, avec des besoins

Étapes	Questions clés	Éléments à rechercher	Conduite / Bilan
1	La thrombose est-elle confirmée ?	Imagerie, ancienneté, territoire atteint, récurrence vraie vs extension.	Revalider le diagnostic si doute, puis poursuivre la recherche d'une étiologie.
2	Y a-t-il un facteur déclenchant récent ?	Chirurgie, immobilisation > 3 jours, voyage long, grossesse/post-partum, œstrogéniques, cancer actif, infection, cathéter, trauma.	Si oui : thrombose provoquée donc traitement du facteur déclenchant avec anticoagulation selon le contexte.
3	Le tableau est-il atypique ?	Thrombose artérielle, site inhabituel, dans plusieurs territoires, récurrence sous traitement, signes généraux associés.	Rechercher en priorité une cause acquise majeure : SAPL, cancer occulte, hémopathie / syndrome myéloprolifératif, grossesse.
4	Le terrain évoque-t-il une thrombophilie constitutionnelle ?	Premier épisode à un âge jeune, antécédents familiaux, récurrences sans cause évidente, absence de facteur déclenchant majeur.	Bilan ciblé de thrombophilie héréditaire si indication réelle.
5	Le bilan biologique simple est-il contributif ?	Anomalie de la numération et/ou du frottis sanguin manuel, syndrome inflammatoire, insuffisance rénale ou hépatique.	Orienté vers une hémopathie, un cancer solide, une maladie inflammatoire ou d'autres causes acquises (MAT, HPN, CIVD, etc.).
6	Une urgence diagnostique est-elle en jeu ?	Gravité du tableau clinique (SCA, AVC, EP, choc, etc.), présence de cytopénies profondes associées, de schizocytes, d'effondrement du TP ou du fibrinogène.	Orienté vers une MAT, une CIVD ou un CAPS dont le diagnostic rapide est nécessaire.
7	Un SAPL/CAPS est-il plausible ?	Thromboses répétées, artérielles ou veineuses, antécédents obstétricaux (au moins 3 organes en moins d'une semaine pour le CAPS).	Anticoagulant lupique, antithrombotique, anti-β2GP1 ; confirmer la persistance à 12 semaines.
8	L'HPN est-elle possible ?	Thromboses inhabituelles, récidivantes, cytopénies associées, hémolyse biologique, douleur abdominale ou hémoglobinurie	Hémogramme, réticulocytes, LDH, bilirubine, haptoglobine, frottis sanguin manuel, puis cytométrie en flux (clone HPN).
9	Le bilan doit-il être élargi ?	Site atypique, récurrences rapides, thrombose non provoquée < 50 ans, histoire familiale.	Adresser en centre expert pour éviter un bilan partiel ou mal interprété.

Tableau 1 : conduite à tenir devant des thromboses survenues dans un laps de temps court.

Abréviations : SAPL, syndrome
des anticorps
anti-phospholipides ;
CAPS, syndrome
catastrophique des anticorps
anti-phospholipides ;
MAT, microangiopathie
thrombotique ;
HPN, hémoglobinurie
paroxystique nocturne ;
CIVD, coagulation
intravasculaire disséminée ;
SCA, syndrome coronarien
aigu ;
AVC, accident vasculaire
cérébral ;
EP, embolie pulmonaire ;
LDH, lactate déshydrogénase.

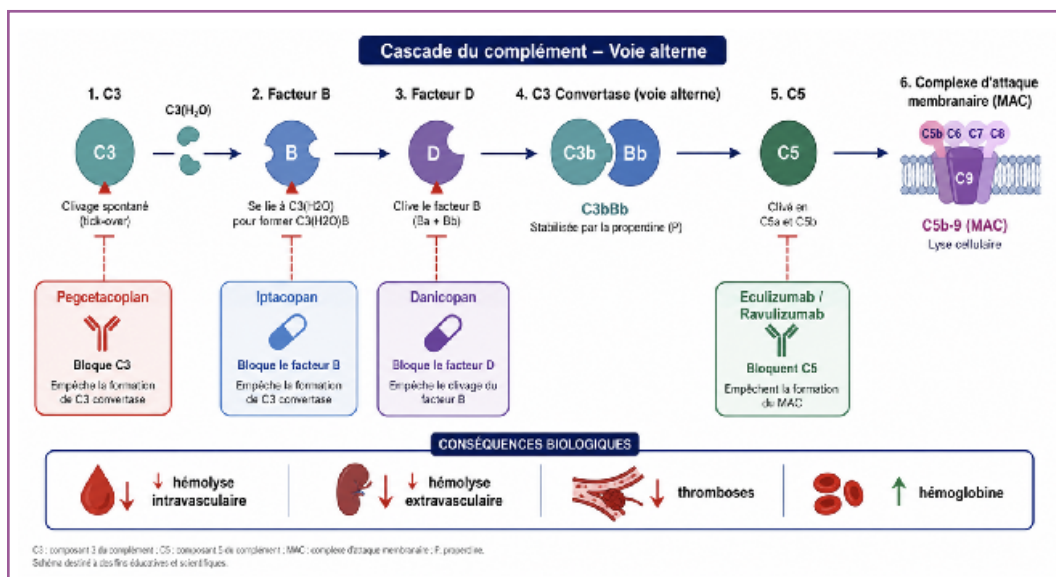


Figure 2 : blocage du complément par les molécules actuellement sur le marché dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (figure élaborée avec l'aide de l'IA Perplexity).

transfusionnels comparables et aucune immunogénicité détectée. Les biosimilaires de l'éculizumab permettent désormais une réduction des coûts et leur place dans la stratégie thérapeutique actuelle clarifiée au regard des autres alternatives⁽²⁾.

Le ravulizumab est un anti-C5 de longue durée d'action administré par voie intra-veineuse toutes les huit semaines. Il a été développé pour maintenir un blocage terminal complet et durable avec une moindre contrainte d'administration. Dans l'étude de phase 3 301 chez des patients naïfs d'inhibiteur du complément, le ravulizumab a démontré sa non-infériorité versus éculizumab sur les deux co-critères principaux et les

principaux critères secondaires, avec une absence de transfusion chez 73,6 % des patients contre 66,1 % sous éculizumab, une stabilisation de l'hémoglobine équivalente, une normalisation du taux de LDH chez 53,6 % *versus* 49,4 % et une amélioration du score FACIT-fatigue. Ces résultats étaient confirmés dans l'étude 302 menée chez des patients cliniquement stables sous éculizumab.

Le pegcetacoplan est un inhibiteur de C3 qui agit plus en amont dans la cascade du complément et permet de contrôler à la fois l'hémolyse intravasculaire et l'hémolyse extravasculaire. Il est administré deux fois par semaine par perfusion sous-cutanée. Son intérêt a été démontré dans l'étude de phase 3 PEGASUS chez

des patients restant anémiés malgré un traitement stable par éculizumab. À 16 semaines, le pegcetacoplan a été supérieur à l'écilizumab sur le critère principal, avec une différence de 3,8 g/dL d'hémoglobine en faveur du pegcetacoplan, et 85 % des patients étaient sans transfusion contre 15 % sous éculizumab. Les suivis prolongés ont montré la persistance de ce bénéfice hématologique, avec des taux annuels d'indépendance transfusionnelle d'environ 71 % à 79 % dans l'extension PEGASUS⁽³⁾. Son autorisation de mise sur le marché est en monothérapie chez les patients adultes présentant une anémie hémolytique <10,5 g/dl persistante malgré un traitement par anti-C5 pendant 3 mois.

L'iptacopan est un inhibiteur oral du facteur B de la voie alterne qui représente une autre stratégie proximale particulièrement attractive. Il est administré per os toutes les 12h. Dans les essais de phase 3 APPLY-PNH et APPOINT-PNH, l'iptacopan en monothérapie a montré une amélioration rapide et significative de l'hémoglobine, une réduction du taux de LDH, une diminution des besoins transfusionnels et une amélioration de la fatigue chez des patients soit insuffisamment contrôlés sous anti-C5, soit naïfs de traitement. Les résultats publiés font état d'une augmentation soutenue de l'hémoglobine avec un contrôle durable de l'hémolyse positionnant l'iptacopan comme un traitement oral très prometteur en particulier chez les patients avec une anémie résiduelle ou souhaitant éviter les traitements injectables⁽⁴⁾. Son AMM est en monothérapie chez les patients présentant une anémie hémolytique <10 g/dl persistante malgré un traitement par anti-C5 pendant 6 mois.

Le danicopan, inhibiteur oral du facteur D, a été développé principalement comme traitement additionnel à un anti-C5 chez les patients présentant une hémolyse extravasculaire cliniquement significative malgré un traitement par éculizumab ou ravulizumab. Il est administré per os toutes les 8h. Dans l'essai pivot ALPHA, l'ajout du danicopan a entraîné une amélioration très significative de l'hémoglobine et une réduction du nombre de transfusions et de la fatigue. Les résultats de suivi prolongé ont confirmé le maintien de cette réponse, ce qui valide son utilisation dans les situations où le blocage terminal seul laisse persister une anémie autour de 9 à 10 g/dL, comme dans le cas rapporté⁽⁵⁾. Il est actuellement positionné en deuxième intention par la commission de la transparence, après un anti-C5 pendant 6 mois.

Il est important de préciser que ces traitements sont

pour le moment uniquement suspensifs, avec un risque de rebond de l'hémolyse, parfois sévère, en cas d'inobservance. Par ailleurs, la question du risque infectieux sous inhibiteurs du complément est centrale. Le blocage de C5, et probablement plus largement certaines stratégies de blocage proximal, expose à un surrisque d'infections à bactéries encapsulées, en particulier *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*. Les données disponibles rapportent une augmentation du risque d'infections invasives à méningocoque de l'ordre de 100 à 2000 fois chez les patients recevant un inhibiteur du complément, justifiant des mesures préventives systématiques. Les autorités sanitaires recommandent pour tout patient traité par inhibiteur du complément une vaccination anti-méningococcique par MenACWY et MenB idéalement au moins 2 semaines avant le début du traitement, avec rappels MenACWY tous les 5 ans et MenB 1 an après la primovaccination puis tous les 2 à 3 ans pendant toute la durée du traitement. La protection vaccinale étant incomplète, y compris chez les patients correctement vaccinés, plusieurs équipes et centres experts recommandent en complément une antibioprophylaxie continue par pénicilline orale 1 million d'unités deux fois par jour, ou érythromycine 500 mg par jour en cas d'allergie. La vaccination antipneumococcique est également généralement recommandée chez ces patients en raison du risque théorique et des bonnes pratiques vis-à-vis des germes encapsulés, même si le signal de surrisque est beaucoup moins net que pour le méningocoque. Enfin, notons un prix élevé de ces nouveaux traitements nécessitant une approche rationalisée et une discussion en RCP nationale.

Conclusion

Ainsi, au-delà des traitements déjà établis, le pipeline thérapeutique de l'HPN illustre une transition vers des approches plus fines, plus personnalisées et orales. Ces stratégies incluent des inhibiteurs du complément proximal utilisés en monothérapie ou en association, et visent à réduire le besoin transfusionnel tout en limitant les contraintes d'administration. Dans cette dynamique, l'iptacopan et le danicopan ont marqué une étape importante, mais d'autres molécules restent en cours d'évaluation ou de développement. Elles poursuivent toutes le même objectif clinique : dépasser le simple contrôle de l'hémolyse intravasculaire pour atteindre une normalisation plus robuste et prolongée de l'hémoglobine et de la qualité de vie de ces patients.

Références

1. Schubert J, Hillmen P, Röth A, et al. Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2008;142(2):263-272. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07183.x
2. Nerambourg T, d'Aligny L, Lebreton A, Touleimat-Luque Paz M. Place dans la stratégie thérapeutique et impact économique du biosimilaire de l'Eculizumab. *Pharm Clin*. 2025;60(4):e184. doi:10.1016/j.phacli.2025.09.381
3. Peffault de Latour RP, Szer J, Weitz IC, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *Lancet Haematol*. 2022;9(9):e648-e659. doi:10.1016/S2352-3026(22)00210-1
4. Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2024;390(11):994-1008. doi:10.1056/NEJMoa2308695
5. Lee JW, Griffin M, Kim JS, et al. Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2023;10(12):e955-e965. doi:10.1016/S2352-3026(23)00315-0

+ À lire : le PNDS « Aplasies médullaires acquises et constitutionnelles » de mars 2023.

Conciliation médicamenteuse en hématologie : où en est-on ?

Medication reconciliation in hematology: Where do we stand?

La conciliation médicamenteuse est un des leviers pour réduire les risques liés à la prise en charge médicamenteuse dans le parcours de soins des patients en favorisant la collaboration pluriprofessionnelle et en sollicitant le patient. Cependant, bien qu'incité par nos tutelles, son développement est chronophage, encore limité et nécessite de mieux définir les critères de priorisation des patients.

Medication reconciliation is one of the key strategies for reducing risks associated with medication management in the patient care pathway by promoting interprofessional collaboration and involving the patient. However, although promoted by regulatory authorities, its implementation is time-consuming, with a limited and uneven development, and requires a clearer definition of criteria for prioritizing patients.

La conciliation médicamenteuse, pourquoi ?

En 2022, paraissaient les résultats de la nouvelle enquête nationale prospective ENEIS 3⁽¹⁾ dont l'objectif était d'estimer l'incidence des événements indésirables ayant des conséquences graves (décès, mise en jeu du pronostic vital, déficit fonctionnel permanent) pour les patients dans les établissements de soins. Dix ans après la 1^{re} enquête, bien que le nombre et la gravité des événements indésirables graves (EIG) aient diminué, l'estimation restait de 4,4 EIG (IC95 % : [2,96 ; 8]) pour 1 000 jours d'hospitalisation dont 34 % étaient jugés évitables. Malgré une sous-déclaration objectivée des EIG, l'étude montrait que 2,6 % [1,83 ; 8] des séjours étaient dus à des EIG, soit un séjour sur 40, avec 53 % des séjours évitables. Les facteurs contributifs les plus fréquents étaient la fragilité des patients, les défaillances individuelles et le manque de communication entre professionnels. Ainsi, la Cour des Comptes rappelait dans son rapport d'avril 2026 portant sur la politique d'amélioration de la qualité des soins dans les établissements de santé⁽²⁾ que 12,1 % des EIG déclarés étaient liés à des erreurs ou à la iatrogénie médicamenteuse. Poursuivre les travaux sur la sécurité des soins, sur l'organisation de la sortie et le lien ville-hôpital sont une nécessité et la conciliation médicamenteuse est un des leviers pour réduire les risques liés à la prise en charge médicamenteuse dans le parcours de soins.

La Haute Autorité de Santé (HAS) définit la conciliation des traitements médicamenteux ou conciliation médicamenteuse, comme « un processus formalisé qui prend en compte, **lors d'une nouvelle prescription**, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle **associe le patient** et repose sur le partage d'informations comme sur une coordination pluriprofessionnelle. Elle prévient ou corrige les erreurs médicamenteuses. Elle favorise la transmission d'informations complètes et exactes sur les médicaments du patient, entre professionnels de santé aux points de transition que sont l'admission, la sortie et les transferts »⁽³⁾. La conciliation vise ainsi à garantir la qualité

et la continuité de la prise en charge médicamenteuse du patient dans son parcours de soins et à prévenir les erreurs liées à des divergences ou à des ruptures dans la continuité des traitements, qui peuvent entraîner des effets indésirables graves. Cependant, elle se distingue des activités d'analyse pharmaceutique, même si celle-ci peut être effectuée lors de la réalisation de la conciliation, de la révision globale des traitements qui implique un consensus avec le patient sur les objectifs thérapeutiques au regard des comorbidités, des traitements potentiellement inappropriés, etc., ou encore de l'éducation thérapeutique qui vise à transmettre ou maintenir des compétences aux patients.

La conciliation médicamenteuse en pratique

La conciliation comporte 4 étapes^(3,4) (**tableau 1**) : 1) la **recherche active d'informations** qui doit être réalisée au regard d'au moins 3 sources d'information comprenant un échange avec le patient et/ou son aidant pour détecter des problèmes d'adhésion médicamenteuse concernant les médicaments prescrits ou non – cette étape peut être assurée par tout professionnel de santé, 2) la **réalisation d'un bilan médicamenteux** à partir de toutes les informations collectées en identifiant les éventuelles divergences c'est-à-dire les écarts non documentés entre les prescriptions en cours et l'ensemble des informations recueillies, 3) la **validation du bilan médicamenteux** qui atteste de la fiabilité du bilan médicamenteux par le pharmacien, 4) l'**actualisation de la prescription et du dossier patient** par un échange entre pharmacien et médecin avec l'identification des divergences intentionnelles, c'est-à-dire des modifications volontaires des traitements, ou non intentionnelles, correspondant à des modifications involontaires. La conciliation peut se faire soit de manière proactive soit, avant la rédaction de la 1^{re} prescription à l'admission, soit effectuée de manière rétroactive après la rédaction de la prescription. En pratique, elle est le plus souvent rétroactive compte tenu du temps nécessaire à la réalisation des 3 premières étapes. L'objectif est d'impliquer systématiquement le patient

Auteur



Bénédicte MITTAINE-MARZAC
Pharmacien
hospitalier, PhD.

Expertises : responsable UF pharmacie Hôpital Charles Foix, service Pitié-Salpêtrière Charles Foix - APHP - Pharmacie clinique-Hospitalisation à Domicile-Parcours patient- INSERM-CESP- Unité U1018 Soins primaires et prévention, santé des femmes.

Liens d'intérêts :
l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Correspondance :
Hôpital Charles-Foix,
Service de pharmacie, 7
avenue de la République,
94200 Ivry-sur-Seine.
benedicte.mittaine-marzac@aphp.fr

MOTS CLÉS

CONCILIATION MÉDICAMENTEUSE
HÉMATOLOGIE — RISQUE
MÉDICAMENTEUX.

KEYWORDS

MEDICATION RECONCILIATION
HEMOPATHY — DRUG RISK.



et/ou son aidant et de favoriser la collaboration ville-hôpital en permettant d'échanger avec les professionnels de santé de premier recours lors de l'admission ou de faire le lien avec les soignants de l'hospitalisation à domicile, les équipes de soins, etc., lors des transferts. La sortie peut être un moment privilégié pour faire un point avec le patient et/ou son aidant sur ses traitements, ceux qui ont été modifiés, arrêtés, etc., et lui remettre une fiche d'information permettant de tracer toutes les informations. Sur le site de l'HAS, de très nombreux outils sont mis à disposition : *Haute Autorité de Santé - Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé*⁽⁵⁾. En collaborant avec l'ensemble des acteurs, la conciliation permet d'inscrire dans la durée, les actions d'optimisation des traitements du patient. Toutefois, la conciliation de sortie implique qu'une conciliation d'entrée soit réalisée à l'admission. Or, comme le note la Cour des Comptes, la conciliation médicamenteuse requiert des ressources humaines suffisantes pour sa réalisation⁽²⁾.

La conciliation en hématologie

Ainsi, la conciliation médicamenteuse est devenue un critère standard pour le référentiel du 6^e cycle de certification des établissements par la HAS (critère 2.1-04). Le processus doit être formalisé et doit être programmé ou engagé pour les secteurs et profils de patients les plus à risque comme la gériatrie, l'oncologie, les patients sous chimiothérapies. En effet, le parcours de soins des patients atteints de cancer montre des spécificités liées à l'organisation des soins, à la pathologie cancéreuse et aux produits de santé. En mars 2019, l'HAS en partenariat avec l'Institut National du Cancer (INCA) a édité un guide spécifique sur la conciliation des traitements médicamenteux en cancérologie⁽⁶⁾. En pratique, l'équipe pluridisciplinaire

d'hématologie doit définir au préalable des critères de priorisation des patients, le moment de la conciliation i.e. l'initiation du traitement, le changement de ligne... Il faut déterminer les ressources et les moyens nécessaires ainsi que les critères de suivi d'activité afin de permettre la réévaluation et l'ajustement de l'activité. Toutefois, il existe des outils de priorisation mais qui restent en pratique peu discriminants au regard des critères retenus et des populations traitées pour hémopathie maligne i.e. patients de plus de 75 ans, polymédication avec des médicaments à index thérapeutique étroit... Actuellement, peu de publications dans des revues indexées portent sur la conciliation médicamenteuse dans les hémopathies malignes. En effet, l'état des lieux de l'INCA publié en 2024 sur le déploiement de la conciliation médicamenteuse en France⁽⁷⁾ montre que si la pratique est jugée utile, elle est chronophage, hospitalo-centrée et son déploiement reste très hétérogène. Pour inciter à son déploiement, l'INCA donne des exemples de parcours patient s'appuyant sur la conciliation médicamenteuse en incluant les attentes, les acteurs et les indicateurs de suivi, dans son référentiel organisationnel sur la sécurisation médicamenteuse des patients traités par anticancéreux injectables en hôpital de jour d'oncologie-hématologie⁽⁸⁾.

Ainsi, si la conciliation médicamenteuse permet de réduire les risques liés à la prise en charge médicamenteuse en facilitant la collaboration pluriprofessionnelle au sein des établissements de santé et avec les acteurs de soins primaires en incluant systématiquement les patients, son développement est tributaire des ressources humaines disponibles. Promouvoir la conciliation doit nous pousser à partager et réévaluer les programmes existants et à mieux définir les critères de priorisation des patients afin de mobiliser nos ressources sur les situations cliniques les plus pertinentes.

Ce qu'il faut retenir

- La conciliation médicamenteuse permet de réduire les risques médicamenteux en particulier au point de transition du parcours patient : admission, transfert, sortie.
- La conciliation requiert une collaboration pluriprofessionnelle intégrant le patient et favorise le lien ville-hôpital.
- Son développement est hétérogène, limité et nécessite de mieux cibler les patients pouvant en bénéficier au regard des ressources soignantes limitées.

Références

1. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/p_michel_et_al_article_beh_juin_2022_resultats_eneis3_etablissements_de_sante.pdf. Accessed April 9, 2024. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/p_michel_et_al_article_beh_juin_2022_resultats_eneis3_etablissements_de_sante.pdf.
2. La politique d'amélioration de la qualité des soins dans les établissements de santé | Cour des comptes. April 28, 2026. Accessed May 18, 2026. <https://www.ccomptes.fr/fr/publications/la-politique-damelioration-de-la-qualite-des-soins-dans-les-etablissements-de-sante>.
3. Haute Autorité de Santé - Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé. Accessed April 9, 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2736453/fr/mettre-en-oeuvre-la-conciliation-des-traitements-medicamenteux-en-etablissement-de-sante.
4. Nice CRC. SFPC Mémo Conciliation des traitements médicamenteux.
5. Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé. Haute Autorité de Santé. Accessed May 19, 2026. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2736453/fr/mettre-en-oeuvre-la-conciliation-des-traitements-medicamenteux-en-etablissement-de-sante.
6. Guide_conciliation_des_traitements_medicamenteux_en_cancerologie.pdf. Accessed May 19, 2026. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/guide_conciliation_des_traitements_medicamenteux_en_cancerologie.pdf.
7. Conciliation médicamenteuse et bilan de médication des patients atteints de cancer. Accessed May 19, 2026. <https://www.cancer.fr/catalogue-des-publications/conciliation-medicamenteuse-et-bilan-de-medication-des-patients-atteints-de-cancer>.
8. Sécurisation médicamenteuse des patients traités par anticancéreux injectables en hôpital de jour d'oncologie-hématologie / Référentiel organisation... Accessed May 19, 2026. <https://www.cancer.fr/catalogue-des-publications/securisation-medicamenteuse-des-patients-traites-par-anticancereux-injectables-en-hopital-de-jour-d-oncologie-hematologie-referentiel-organisation>.

RECUEILLIR LES INFORMATIONS

SYNTHÉTISER LES INFORMATIONS

VALIDER LE BILAN MÉDICAMENTEUX

PARTAGER ET EXPLOITER LE BILAN MÉDICAMENTEUX

OBJECTIFS

- Connaître à chaque point de transition les médicaments du patient qui sont pris ou qui sont à prendre.
- Formaliser les informations recueillies en tenant compte de l'automédication, de l'historique médicamenteux et de la non-adhésion thérapeutique du patient et autres thérapeutiques (aromathérapies, phytothérapie, alicaments, etc.) 
- Rédiger le bilan médicamenteux.
- Attester de la fiabilité du bilan médicamenteux.
- Servir la démarche diagnostique.
- Optimiser la prescription, la dispensation et l'administration des médicaments.
- Améliorer l'information du patient et de son entourage.

MODALITÉS

- Lister les médicaments en consultant au minimum 3 sources d'information différentes, voire autant que de besoin.
- Rechercher l'existence éventuelle d'une non-adhésion thérapeutique du patient.
- Enregistrer l'ensemble des informations recueillies sur un support standardisé.
- Classer et/ou enregistrer le support dans le dossier patient.
- Disposer du motif d'hospitalisation, des antécédents médicaux, des données biologiques et des allergies.
- Recouper et analyser les informations recueillies.
- Résumer et rédiger les informations sous forme de bilan médicamenteux.
- Vérifier la bonne réalisation des activités du processus de conciliation des traitements médicamenteux.
- Confirmer la cohérence du bilan médicamenteux en regard des informations recueillies.
- Apposer la signature du responsable sur le support.
- Intégrer le bilan à une nouvelle prescription ou comparer le bilan médicamenteux à la prescription en cours.
- Repérer et analyser les divergences (écarts) qui posent problème.
- Réaliser un échange collaboratif entre médecins et pharmaciens.
- Rédiger consécutivement la nouvelle prescription.
- Expliquer au patient et à son entourage les changements de son traitement.
- Transmettre les informations à l'ensemble des professionnels de santé (via la lettre de liaison le cas échéant).

OUTILS

- Fiche de recueil des médicaments par source d'information.
- Trame d'entretien avec le patient. 
- Fiche de conciliation des traitements médicamenteux. 
- Volet médicamenteux de la lettre de liaison à la sortie ou figure le bilan médicamenteux.
- Fiche d'information et plan de prises destinés au patient et à son entourage sur les médicaments à prendre à son domicile.
- Fiche d'information destinée aux professionnels de santé ville/hôpital sur les médicaments à poursuivre. 

CIBLE

... pour contribuer à la qualité, la sécurité et la continuité de la prise en charge médicamenteuse du patient dans son parcours de soins.

Tableau 1 : les 4 séquences de la conciliation des traitements médicamenteux⁽³⁾.



■ Taxonomie moléculaire et nouveau score pronostique iCPSS dans la LMMC

Lanino L, Hunter AM, Gagelmann N, et al. *Molecular-Based Ecosystem to Improve Personalized Medicine in Chronic Myelomonocytic Leukemia*. *J Clin Oncol*. 2026 : JCO2502116. doi: 10.1200/JCO-25-02116.



■ Résumé de l'article

Cette étude internationale a analysé 3013 patients atteints de LMMC dans une cohorte rétrospective, avec une validation prospective chez 516 patients. Le clustering moléculaire a identifié 9 groupes de LMMC, aux profils génomiques, cliniques et pronostiques distincts. Les principales classes incluaient les formes à mutations isolées de l'épissage (SRSF2 $n = 392$, 13 % ; ZRSR2 $n = 83$, 2,9 % ; SF3B1 $n = 117$, 3,9 %), les formes avec mutations de signalisation/prolifération ($n = 652$, 22 %), les formes TP53 bialléliques ($n = 126$, 4,2 %) et les formes « AML-like » NPM1/FLT3 ($n = 76$, 2,5 %). Les auteurs ont ensuite développé l'iCPSS, intégrant leucocytes, hémoglobine, plaquettes, blastes médullaires, risque cytogénétique CPSS et mutations de 9 gènes (*ASXL1*, *DNMT3A*, *EZH2*, *RUNX1*, *SETBP1*, *STAG2*, *TET2*, *TP53*, *U2AF1*). Dans la cohorte rétrospective, l'iCPSS a classé les patients en très faible (17 %), faible (41 %), intermédiaire (18 %), élevé (17 %) et très élevé risque (7 %), avec une survie globale médiane de 9,8 ans à 1,1 an selon les groupes ($p < 0.001$).

Le score a surpassé les modèles existants et a reclassé 55 % des patients versus CPSS-mol. Chez les patients allogreffés ($n = 829$), l'iCPSS était performant dans la prédiction de la survie post-greffe et du risque de rechute ($p < 0.001$). Les modèles prédictifs suggéraient une greffe précoce pour les risques intermédiaires, élevés et très élevés, et différée pour les très faibles/faibles risques, au regard du bénéfice sur la survie.

■ Dans nos pratiques

L'iCPSS affine la stratification pronostique par rapport aux scores existants (CPSS-mol, Mayo Molecular Model, GFM, BLAST-Mol, IPSS-M), avec une meilleure discrimination de la survie globale et de la survie sans transformation. Son apport est particulièrement notable dans les formes myéloprolifératives, où l'IPSS-M semble moins performant. En pratique, l'intérêt principal est le reclassement de 55 % des patients par rapport au CPSS-mol, pouvant modifier l'intensité du suivi et la stratégie thérapeutique. Sa limite reste l'absence de validation prospective.

■ Inhibition CDK4/6 pour limiter l'expansion de l'hématopoïèse clonale TP53-mutée sous chimiothérapie

Chan ICC, Zhang P, Pan X, et al. *CDK4/6 inhibition mitigates chemotherapy-induced expansion of TP53-mutant clonal hematopoiesis*. *Nat Genet*. 2026 Mar;58(3):582-592. doi: 10.1038/s41588-026-02526-w.



■ Résumé de l'article

Cette étude translationnelle a analysé des échantillons séquentiels issus d'essais randomisés évaluant le trilaciclib, inhibiteur de CDK4/6, administré avant chimiothérapie. Dans le cancer bronchique à petites cellules étendu ($n = 65$), les mutations DDR d'hématopoïèse clonale (*CH*, *TP53*, *PPM1D*, *CHEK2*) étaient retrouvées après traitement chez 57 % des patients sous placebo contre 29 % sous trilaciclib, avec une réduction de 36 % du taux de croissance des clones

DDR ($p = 0,039$). L'effet était confirmé dans le cancer colorectal métastatique ($n = 125$; -26 %, $P < 0,01$) et le cancer du sein triple négatif métastatique ($n = 34$; -27 %, $p = 0,01$). Dans un modèle murin de CH Trp53-mutée, le carboplatine induisait une expansion des cellules mutées, abolie par l'association carboplatine-trilaciclib.

■ Dans nos pratiques

Cette étude apporte une preuve de concept importante : il pourrait être possible de prévenir pharmacologiquement l'expansion des clones préleucémiques TP53-mutés induite par la chimiothérapie, au lieu de simplement surveiller les patients à risque. L'impact clinique reste toutefois indirect puisque les auteurs n'avaient pas les données quant à l'incidence cumulative des hémopathies secondaires. La question majeure reste donc de démontrer, dans des essais prospectifs dédiés chez des patients porteurs de CH TP53/DDR exposés à des chimiothérapies leucémogènes, que cette stratégie réduit réellement l'incidence d'hémopathies myéloïdes secondaires.

■ Maintenance KRd vs lénalidomide après autogreffe dans le myélome multiple

Dytfeld D, Wróbel T, Jamrozik K, et al. *Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone compared with lenalidomide treatment after autologous haematopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (ATLAS)*. *Lancet Haematol*. 2026 Apr;13(4):e241-e253. doi: 10.1016/S2352-3026(26)00011-6.



■ Résumé de l'article

ATLAS est un essai de phase 3 randomisé, ouvert, ayant inclus 180 patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué après autogreffe, et comparant une maintenance par carfilzomib-lénalidomide-dexaméthasone (KRd, $n = 92$) au lénalidomide seul ($n = 88$). Après un suivi médian de 69 mois, la PFS à 4 ans était de 67 % sous KRd versus 38 % sous lénalidomide

(HR 0,46 ; IC95 % 0,30-0,70 ; $p = 0,0002$), avec une PFS médiane de 73 versus 37 mois. La MRD-négativité était plus fréquente sous KRd (73 % vs 48 % ; $p = 0,0007$). La survie globale était également meilleure sous KRd (HR 0,49 ; IC95 % 0,26-0,90 ; $p = 0,020$). Les événements indésirables de grade 3-4 étaient fréquents dans les deux bras, dominés par la neutropénie (48 % vs 59 %) et la thrombopénie (13 % vs 6 %).

■ Dans nos pratiques

Cet essai soutient l'intensification de la maintenance post-autogreffe, en particulier chez les patients à risque ou gardant une MRD positive, avec une stratégie originale de désescalade guidée par la MRD et le risque cytogénétique. La limite principale est que l'étude a surtout été conduite après inductions par triplets à base de bortézomib, avant la généralisation des quadruplets anti-CD38.

■ Monocytose clonale : prévalence, risque clinique et redéfinition des critères CMUS/CCMUS

Dunn WG, Sachs MC, Maggi M, et al. The prevalence and clinical significance of clonal monocytosis. *Blood*. 2026 Mar 9;blood.2025031883. doi: 10.1182/blood.2025031883.



■ Résumé de l'article

Cette étude populationnelle a analysé 431 531 participants de la *UK Biobank* afin d'évaluer la pertinence clinique des entités CMUS et CCMUS, définies par la présence d'une hématopoïèse clonale associée à une monocytose (avec ou sans cytopénie) sans critères de LMMC. La prévalence combinée de CMUS/CCMUS était faible (0,4 %). Les formes avec monocytose absolue (CMUS-ABS, monocytes $\geq 0,5$ G/L + ≥ 10 % des leucocytes)

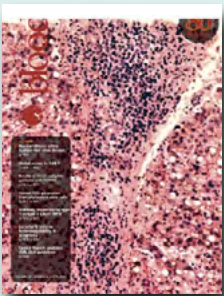
et les CCMUS étaient associées à un risque élevé de néoplasie myéloïde, avec une incidence cumulée à 10 ans de 9,1 % et 18,5 %, respectivement, contre 5,3 % pour les CCUS sans monocytose. Les mutations *SRSF2* et la présence de cytopénies augmentaient ce risque, tandis que les mutations isolées *DNMT3A* étaient associées à une évolution plus indolente. Les auteurs ont proposé d'affiner la définition en utilisant des seuils de monocytes spécifiques au sexe et en excluant les mutations isolées de *DNMT3A*, ce qui augmentait l'incidence cumulée à 10 ans à 14,7 % pour CMUS-ABS et 25,8 % pour CCMUS.

■ Dans nos pratiques

Cette étude valide les CMUS/CCMUS comme états pré-cancéreux à haut risque, distincts d'une simple monocytose réactionnelle ou d'une CHIP banale. Elle suggère que la monocytose clonale absolue, surtout avec cytopénie ou mutation *SRSF2*, doit conduire à une surveillance hématologique rapprochée. La proposition d'exclure les *DNMT3A* isolés est importante pour éviter une surclassification de formes probablement indolentes.

■ IGH::FENDRR et mutations KRAS définissent un nouveau sous-type de LAL-B de mauvais pronostic

Bendig S, Hartmann AM, Wessels W, et al. IGH::FENDRR and specific KRAS mutations define a novel B-ALL molecular subtype with poor chemotherapy response. *Blood*. 2026 Mar 27;blood.2025031102. doi: 10.1182/blood.2025031102.



■ Résumé de l'article

Cette étude a analysé 4857 patients atteints de LAL-B issus de 3 cohortes et a identifié 20 cas d'un nouveau sous-type moléculaire, principalement chez les adultes, appelé FOXF1/FENDRR. Ces patients étaient âgés de 18 à 66 ans (médiane 34 ans) et présentaient des leucocytes bas au diagnostic (médiane 1,74 G/L). Le sous-type était défini par un réarrangement IGH::FENDRR exclusif (17/20) et des mutations *KRAS* p.A146T/P très enrichies (17/20, soit 85 %,

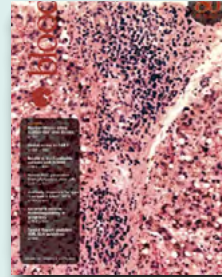
vs 1 % dans les autres LAL-B ; $p < 0,001$), avec surexpression de FENDRR/FOXF1 et signatures RAS/MAPK et JAK/STAT. La réponse à la chimiothérapie était mauvaise : 8/13 patients avaient un échec d'induction ou une MRD $\geq 10^{-3}$, et 8/12 restaient MRD positifs après consolidation/sauvetage. Une intensification guidée par la MRD, incluant blinatumomab ($n = 10$) et/ou allogreffe ($n = 12$), permettait une rémission moléculaire persistante chez 13/16 patients.

■ Dans nos pratiques

Ce travail définit un nouveau sous-type de LAL-B à haut risque. Le profil de chimiorésistance initiale justifie une surveillance MRD et plaide pour une intensification par immunothérapie, notamment blinatumomab, et/ou allogreffe. Les signatures RAS/MAPK et PI3K/AKT suggèrent aussi de futures pistes thérapeutiques.

■ R² sans chimiothérapie vs immunochimiothérapie en 1^{re} ligne du lymphome folliculaire avancé

Gower N, Feugier P, Westin J, et al. Lenalidomide plus rituximab for previously untreated advanced follicular lymphoma: the 10-year RELEVANCE trial analysis. *Blood*. 2026 Mar 31;blood.2026033126. doi: 10.1182/blood.2026033126.



■ Résumé de l'article

RELEVANCE est un essai de phase 3 international randomisé ayant inclus 1030 patients atteints de lymphome folliculaire avancé non traité, comparant rituximab-lenalidomide (R2, $n = 513$) à une immunochimiothérapie à base de rituximab (R-chemo, $n = 517$). Après un suivi médian de 118 mois, la PFS médiane était comparable : 111 mois sous R² versus 103 mois

sous R-chemo, avec des taux de PFS à 10 ans de 46 % et 47 %. La survie globale à 10 ans était de 82 % versus 81 %, et le délai jusqu'au traitement suivant à 10 ans de 62 % versus 66 %. Les cancers secondaires étaient comparables, avec une incidence globale de 2,11/100 patient-années ; 174 décès sont survenus, 87 dans chaque groupe.

■ Dans nos pratiques

Avec 10 ans de recul, R2 confirme son statut d'alternative sans chimiothérapie à l'immunochimiothérapie en première ligne du lymphome folliculaire avancé, sans perte d'efficacité à long terme ni signal tardif majeur de toxicité.

■ Sélection clonale et évolution après IST-eltrombopag dans l'aplasie médullaire sévère

Gutierrez-Rodriguez F, Groarke EM, Miao R, et al. Clonal Selection and Evolution after Treatment of Severe Aplastic Anemia. *NEJM Evid*. 2026 May;5(5):EVIDoa2500171. doi: 10.1056/EVIDoa2500171.



■ Résumé de l'article

Cette étude longitudinale analyse 204 patients atteints d'aplasie médullaire (AMS) sévère traités par immunosuppression standard plus eltrombopag dans un essai de phase 2, avec un suivi médian de 5,5 ans. L'hématopoïèse clonale, définie par une VAF $\geq 0,1$ %, était présente chez 63 % des patients avant traitement et 73 % à 6 mois, principalement dans PIGA (26 %) *DNMT3A* (21 %), *BCOR* (17 %) et *ASXL1* (12 %). Deux profils distincts d'évolution maligne étaient observés : une évolution

précoce, dans la première année, dominée par les anomalies du chromosome 7, chez 11 patients (5 %) ; et une évolution tardive, 4–5 ans après traitement, chez 8 patients (4 %), liée à l'expansion progressive de clones *ASXL1* ou *U2AF1* préexistants avec acquisition secondaire d'altérations myéloïdes, notamment *RUNX1* ou *SETBP1*. L'évolution vers une HPN clinique concernait 10 patients (5 %) et était associée à l'expansion de clones PIGA généralement déjà présents avant traitement. Les trajectoires clonales menant à l'HPN et celles menant à une hémopathie myéloïde semblaient distinctes.

■ Dans nos pratiques

Ce travail montre que la clonalité dans l'aplasie médullaire sévère ne doit pas être interprétée uniquement par la présence d'une mutation, mais par sa dynamique, son architecture clonale et son contexte génétique. Les anomalies du chromosome 7 relèvent d'une surveillance très précoce, alors que les clones *ASXL1/U2AF1* nécessitent un suivi prolongé. L'étude renforce l'intérêt d'un monitoring moléculaire longitudinal sensible dans l'AMS.



LE SCANDALE DES ACCIDENTS MÉDICAUX- Des dizaines de milliers de morts chaque année.

Pr Marc TADIÉ - LE CHERCHE MIDI – 2026.



Pédagogue exigeant, chirurgien scrupuleux, le professeur Tadié n'entend pas se tromper de colère. Il le dit et l'écrit dans une analyse des accidents médicaux. Inattendus et gravissimes, ils sont responsables de souffrances, de lourds handicaps, de milliers de morts dont la moitié aurait pu être évitée. Les chiffres sont incertains mais éloquentes : 30 000 à 50 000 décès en 2021. Il s'agit de la troisième cause de décès après le cancer et les accidents vasculaires cérébraux. Scandaleuse vérité ! Dramatique réalité ! Un recensement des *événements indésirables liés aux soins* étant aléatoire, ils sont largement sous-évalués par le fait d'une omerta, autrement dit d'une dissimulation des erreurs allant de la banalisation des symptômes signalés par la personne concernée à la protection d'un système de santé complexe et imparfait.

Tout geste médical comporte un risque et sa qualité relève de la compétence, de la vigilance des acteurs du soin. La surveillance fait défaut quand le praticien néglige un appel, quand le parcours du patient est désorganisé par des contraintes administratives...

C'est ainsi que les dysfonctionnements s'enchaînent. Tant que leur signalement est occulté ou étouffé, les mesures de correction ne sont pas mises en place. Il y a donc une sous-déclaration des accidents et ceux-ci sont inacceptables lorsqu'ils sont prévisibles et ne sont pas prévenus.

La communication d'un événement indésirable est vécue comme le premier acte d'un jugement voire d'une condamnation. Or elle est une obligation morale qui doit s'inscrire dans une dynamique d'amélioration des pratiques.

Reprenant des observations bouleversantes, Marc Tadié identifie les facteurs de risque dans les services de neurochirurgie, d'obstétrique et d'urgences. Il note les comportements inadaptés notamment le manque d'écoute, l'excès d'arrogance, l'entêtement. Il pointe les retards au diagnostic, un mauvais sens clinique, la brutalité des attitudes et des propos, les errements du suivi. Il déplore les dévoiements d'un service public qui fonctionne aujourd'hui comme une entreprise : les moyens matériels et humains sont réduits et ne sont pas compensés. L'éthique de soin dérive vers une logique managériale inadaptée, inefficace et délétère. Il dénonce les injonctions réglementaires et les choix politiques déconnectés du terrain. Le souci de rentabilité prime sur la fonctionnalité. Les enjeux financiers portent sur les équipements nécessaires mais ils concernent également l'indemnisation des aléas thérapeutiques au détriment de la formation des étudiants à la clinique, aux technologies nouvelles et à *la culture de sécurité*, le credo de Marc Tadié. Contempteur implacable d'un système défaillant, le neurochirurgien expert judiciaire auprès des tribunaux, apporte néanmoins des solutions reposant sur la refonte de l'enseignement des professionnels de santé et sur un changement de leurs mentalités. Cela suppose de déclarer systématiquement les événements indésirables, de tirer les leçons des revues de morbidité-mortalité. Le sens n'est pas de culpabiliser les médecins ou les chirurgiens mais de comprendre les mécanismes de l'erreur, les déterminants de la faute, pour en prévenir les récurrences en s'appuyant sur des protocoles et des recommandations. Cela implique une adaptation l'éducation des praticiens, malgré leur charge de travail à distance de l'instauration du *numerus clausus*. Cela amène à revoir le fonctionnement d'une organisation où les responsabilités sont diluées, les hiérarchies effacées, où les efforts ne sont pas valorisés. Dans ces conditions, ce sont les personnes malades qui en pâtissent : et parfois y laissent leurs vies.

L'auteur propose d'associer les instances de concertation des établissements ainsi que les institutions, agences et ordres professionnels. L'objectif est de personnaliser, de cibler l'enseignement en fonction des besoins spécifiques de chacun. Il convient : « *de donner à l'élève ce qu'il lui faut apprendre* », en souhaitant que les : « *maîtres soient pour eux des modèles* » ...

De telles mesures requièrent du temps, des moyens pédagogiques nouveaux tels que les simulateurs. Des crédits sont nécessaires qui mettent en rapport le coût des formations à celui des dommages ou des indemnités.

Marc Tadié implore une volonté politique suffisamment forte pour traiter ce fléau social que représentent les accidents médicaux. Il fait appel à la conscience de chacun.

Il ne s'agit pas, espérons-le, de dénigrer l'hôpital et ses médecins, mais de trouver des remèdes : assumer sans peur la transparence des actes – insuffler de la rigueur à toutes les étapes du processus décisionnel et thérapeutique – rechercher l'équilibre entre la clinique et l'intelligence artificielle – décider sans céder à l'émotion ni aux pressions – inspirer confiance en ne laissant pas de place au hasard – ne rien laisser de côté – anticiper ...

Le Pr Tadié nous invite à méditer sur ce que l'on a fait, ce que l'on fait et ne fera plus. Ses propos sont argumentés mais pour être parfaitement utiles, encore faudrait-il qu'ils soient lus !

Le titre de l'ouvrage, accrocheur et agressif, stigmatise une corporation.

Disons qu'il s'agit-là d'un cri du cœur, d'une exhortation à : « *déclarer les effets indésirables liés aux soins* ». C'est là une exigence de sécurité, un gage de qualité et de protection des prescripteurs et des chirurgiens.

L'alerte de Marc Tadié sonne juste. Elle pousse à réviser nos méthodes avec humilité. Encore faut-il accepter de : « *s'oublier pour l'autre* ».

DRÉPANOCYTOSE ET BIEN-ÊTRE

Narcisse ELENGA - LES ÉDITIONS DU PANTHÉON - 2026.



La drépanocytose est largement répandue à travers le monde : 500 millions de personnes sont porteuses d'un trait drépanocytaire et 50 millions sont atteintes de la maladie. Cependant, cette affection marquée par une déformation des globules rouges en forme de faucille est souvent méconnue des praticiens n'exerçant pas en service spécialisé.

C'est pourquoi l'essai de Narcisse Elenga, court et didactique renseigne sur une maladie génétique héréditaire dont il reprend l'histoire, la physiopathologie, les formes cliniques évolutives, les modalités d'une prise en charge adaptées à une population jeune et désemparée.

La drépanocytose, anémie falciforme, est le fait d'une mutation des gènes du chromosome 11 codant pour la chaîne bêta de l'hémoglobine. Elle se transmet sur un mode autosomique récessif.

L'origine de cette mutation génétique est la pression environnementale du paludisme il y a 5 000 à 9 000 ans, lors de la

sédentarisation des nomades à proximité des fleuves infestés d'anophèles vecteurs du *Plasmodium falciparum*.

La mutation drépanocytaire, responsable de la maladie dans les formes homozygotes, confère une protection partielle contre le paludisme dans les formes hétérozygotes.

Les manifestations cliniques sont différentes d'un patient à l'autre, et chez un même patient elles varient au cours de la vie. Dans les formes graves, les déformations des globules rouges entraînent une hémolyse, des veino-occlusions avec des douleurs osseuses, parfois des accidents vasculaires, souvent des infections.

Le pronostic de la maladie initialement sombre dans les formes homozygotes, a été amélioré par les traitements de l'hémolyse, des symptômes, mais également par l'organisation des soins de support et le suivi régulier prévenant notamment le risque infectieux.

L'auteur insiste sur les mesures de prévention portant sur l'hydratation régulière, le respect du calendrier vaccinal notamment lors de voyages en pays d'endémie palustre. Il n'occulte aucun sujet de la vie quotidienne y compris la sexualité et les médecines traditionnelles qu'il ne rejette pas afin d'éviter l'éviction des personnes malades en heurtant leurs convictions.

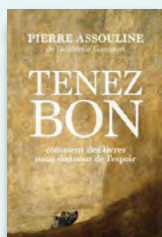
L'enjeu de la prise en charge est d'informer, d'éduquer, de préserver l'autonomie et la qualité de vie des personnes, de faciliter leur insertion scolaire puis professionnelle. D'où la prise en charge globale, portant sur l'hygiène, le soutien psychologique, l'activité physique adaptée.

Plusieurs témoignages émouvants et sincères permettent de mieux comprendre le ressenti et le vécu d'enfants, de mères, d'adultes dont certains ont assumé la répétition des transfusions, les suites d'une greffe. Ils refusent la fatalité et transmettent des messages d'espoir.

Narcisse Elenga propose aux étudiants comme aux soignants confirmés, mais surtout à celles et ceux concernés par cette affection, un manuel accessible pouvant les guider dans leur pratique ou leur vie quotidienne. En appui des thérapeutiques contraignantes, l'écoute et l'humanité sont les éléments indispensables du mieux vivre avec la drépanocytose. Une mise au point salutaire pour aider à prendre soin.

TENEZ BON - Comment des livres nous donnent de l'espoir.

Pierre ASSOULINE - ROBERT LAFFONT 2026.



On le dit, on l'écrit, on le vit : le climat de l'hôpital se dérègle. Les relations se tendent et c'est l'enchaînement des drames individuels pour les patients et l'épuisement des professionnels en surchauffe.

Les temps modernes sont ceux des prouesses médicales en conditions extrêmes : les avancées thérapeutiques se télescopent dans ce que Valéry appelait une « intoxication par la hâte », les guérisons s'arrachent au prix de complications inévitables. Tout va trop vite. La technique prend le pas sur la clinique, l'intelligence artificielle menace la réflexion collective. Le sens du soin se dilue dans les protocoles, l'humanité se perd sous la charge de travail. La situation est grave. Elle désespère les acteurs de terrain, ne pousse plus vraiment aux vocations. Mais l'hôpital « tient bon », malgré les crises, crises sanitaires ou crises de nerfs. Les personnes malades sont lourdement traitées, elles « tiennent bon ». Les soignants surnagent, parfois en mode survie : par devoir ou par obligation, ils en savent, mais ils tiennent bon !

Le point de rupture n'est pas loin. Rien à voir cependant avec les héroïnes et les héros du dernier essai de Pierre Assouline, « Tenez Bon ! » Au bord de la mort, l'espoir leur est venu des livres. Menacés dans leur chair, des hommes et des femmes fracassés ont fait face. Ils ont résisté. Ils ont tenu bon. La lecture est un remède face à l'indicible, une arme contre l'aveuglement. Dans les pires moments, elle aide à comprendre, elle offre « des repères éblouissants », stimule le désir de vivre.

En transposant les horreurs des grands textes cités par Assouline au quotidien des soignants, il serait réconfortant, au terme de journées harassantes, de retrouver Camus à Tipasa « au milieu de l'hiver, apprendre en soi un été invincible ».

En garde, Il faut tenir, tenir jusqu'à l'aube et se battre comme la chèvre de Monsieur Seguin, refuser les frustrations certes, mais en mesurer les risques avant d'entrer en transgressions.

Tenir, c'est à l'instar de Jean Moulin, « se tenir », obéir à sa conscience, refuser la fatalité, « être humain ».

Dans les pages tragiques de l'histoire contemporaine, Pierre Assouline distille des messages que nombre de soignants peuvent s'approprier notamment lorsqu'ils sont amenés à « gravir une pente qui semble mener nulle part » alors que les malades attendent et font confiance.

En citant un poème de Paul Celan, l'auteur encourage à ne pas plier, à garder sa dignité et celle des autres. Il évoque Simone Veil et son refus de débattre sur la culpabilité du survivant, un sujet auquel sont parfois confrontés les médecins. Il invite : « à ne pas décevoir les ombres qui rodent dans notre histoire et sans lesquelles nous ne serions rien ».

Tenir bon, c'est « s'empêcher de déraiper, se retenir, se maîtriser. C'est tirer les leçons de ses échecs, s'engager sur les traces de Romain Gary et rester ferme dans ses convictions. C'est relire Albert Cohen qui exhorte ses lecteurs à ne pas haïr leur prochain, rassurant ainsi le médecin de prendre soin de ses « frères humains ».

L'exercice de la médecine est un défi permanent contre le mal, les malentendus, les maltraitements ... Les livres, en rappelant l'exemple d'illustres combattants de la vie, apportent des raisons d'espérer par, une éthique de l'engagement, le courage de la nuance, la foi en l'avenir. Ils donnent ainsi la force de tenir bon, de ne pas renoncer, de poursuivre le combat ...



Michel MORICEAU, médecin, ancien chef de pôle au centre médical de Praz Coutant (hématologie, oncogériatrie).
Actuellement Président du conseil de surveillance des Hôpitaux de Pays du Mont-Blanc.

Auteur de plusieurs livres parmi lesquels : La vie en parenthèses (1999), La vie suspendue (2019),
La vie entre les lignes (2024), Réflexions sur la souffrance des soignants.

Membre du conseil d'administration de l'Association pour la qualité de vie au travail des professionnels de santé (Aquavies).