

**Juin 2004**

# **Registre Français des neutropénies chroniques sévères**

**Evaluation des effets secondaires du  
G-CSF chez les patients porteurs de  
neutropénies chroniques**

**Recommandations pour le suivi et la  
surveillance des patients**

**Rapport remis à l'agence française de  
sécurité sanitaire des produits de santé  
(AFSSAPS)**

## TABLE DES MATIERES

<b>1 INTRODUCTION</b>	<b>5</b>
<b>2 METHODES</b>	<b>7</b>
<b>1 Composition du groupe de travail</b>	<b>7</b>
<b>2 Contact avec le groupe de travail</b>	<b>8</b>
<b>3 Organisation du recueil des données</b>	<b>9</b>
<b>4 Nosologie</b>	<b>11</b>
1 Critères d'inclusion	11
2 Critères d'exclusion du registre	11
3 Exclusion de l'analyse	12
4 Définition des pathologies	12
1 Neutropénies congénitales	12
1 Neutropénies congénitales sévères	12
2 Neutropénie cyclique	14
3 Glycogénose Ib	14
4 Maladie de Shwachman-Diamond	15
2 Neutropénie sévère chronique de l'adulte	15
5 Exposition au G-CSF	16
6 Panel des cytologistes	17
7 Définition des hémopathies malignes et de la défaillance médullaire	17
8 Mutations du gène de l'élastase et du récepteur au G-CSF	18
9 Les Exclus (n=159):	18
10 Méthodes statistiques	19
<b>3 RESULTATS</b>	<b>20</b>
<b>1 Registre français</b>	<b>20</b>
1 Données démographiques	20
2 Exposition au G-CSF	22
3 Efficacité du G-CSF	25
4 Les événements indésirables	26
1 Décès selon les diagnostics	26
2 Myelodysplasie, leucémie aiguë : Incidence et analyse des facteurs de risque	30
3 Cancers	36
4 Défaillance médullaire	37
5 Événements de gravité modérée survenus sous cytokine	38
<b>2 Analyse des données du registre international</b>	<b>40</b>
<b>4. DISCUSSION</b>	<b>43</b>
<b>1 Le G-CSF favorise-t-il les leucémies secondaires ?</b>	<b>44</b>
1 Effet leucémogène in vivo	45
1 Sensibilité des cellules leucémiques au G-CSF :	45
2 Le G-CSF peut-il être un carcinogène ?	45
2 Données cliniques : le registre français	48
3 Données cliniques : la littérature et le registre international	48
4 Effet leucémogène potentiel du G-CSF dans d'autres pathologies	49
5 Conclusion sur le risque leucémique de l'utilisation thérapeutique du G-CSF	51

2 Rapport bénéfice risque du G-CSF pour les patients ayant une neutropénie chronique	52
<b>5 RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES NEUTROPENIES CHRONIQUES</b>	<b>54</b>
<b>6 CONCLUSION</b>	<b>56</b>
<b>7 REFERENCES</b>	<b>60</b>
<b>8 ANNEXES:</b>	<b>61</b>
1 Médecins et centres participants:	61
2 Article rapportant les données du registre français accepté dans <i>The hematology journal</i>	66
2 Article rapportant les données du registre français accepté dans <i>The hematology journal</i>	66
3 Article sur l'étude de la corrélation génotype phénotype au sein des neutropénies congénitales (hors Swachman Diamond) <i>BLOOD</i> juin 2004	67
4 Articles sur l'étude des mutations du récepteur au G-CSF chez les patients français accepté dans <i>Leukemia</i>	68
5 Transplantation médullaire dans les neutropénies congénitales sévères (soumis à Bone Marrow Transplantation)	69
6 Article rapportant les données du registre international	70
7 Article du registre international sur les effets secondaires modérés	71

**Abréviations :**

ASH :	American Society of Hematology
DDN:	Date des Dernières Nouvelles
G-CSF:	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
GM-CSF:	Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor
LAM :	Leucémie Aiguë Myéloblastique
MDS :	Myélodysplasie
MDS/LA :	Myélodysplasie / Leucémie aigue
NUP :	Numéro Unique de Patient
NFS :	Numération Formule Sanguine
PNN :	Polynucléaires Neutrophiles

# 1 INTRODUCTION

Le registre français s'est constitué en 1994 pour répondre à une question de pharmacovigilance concernant l'utilisation au long cours du G-CSF dans les neutropénies chroniques, pathologies rares et hétérogènes. Il s'agit d'un registre de maladies et non un registre de traitement. Ce choix, qui est également celui du registre international, est le seul choix qui permet de prendre en compte à la fois la complexité de ces pathologies, leur hétérogénéité et également la très grande diversité des schémas thérapeutiques. Seul un registre de patients permet d'apprécier de façon lucide, le rapport bénéfice - risque du traitement par G-CSF dans ces pathologies.

Il s'agit ici du cinquième rapport du registre français des neutropénies constitutionnelles. Le dernier rapport du registre date de 2001. Depuis cette date, le registre a poursuivi son recrutement et le suivi s'est augmenté. Dans le même temps, des données biologiques concernant les mutations constitutionnelles du gène de l'élastase {Bellanne-Chantelot, 2004 BELLANNECHANTEL2004 /id} et les mutations acquises concernant le récepteur du G-CSF {Cassinat, 2004 CASSINAT2004 /id} ont été disponibles et permettent de mieux cerner des pathologies dont la définition, basée à la fois sur des données cliniques et cytologiques, manquait de délimitation claire. Pour répondre à l'objectif principal du registre, qui est la pharmacovigilance, et tout particulièrement l'évaluation du risque de leucémie secondaire, le suivi apparaît enfin suffisant, puisque un recul de près de 10 ans de traitement parfois quotidien est maintenant atteint. Or ceci est un délai usuellement requis en matière de leucémie secondaire, par exemple lors des expositions aux radiations ionisantes. Ce rapport s'appuie sur des travaux qui sont acceptés dans des revues internationales et une partie du délai à rédiger ce rapport tient au fait que cette acceptation nous semblait

apporter une validation des données et des analyses. Il fait la synthèse entre les données françaises et les données du registre international.

## **2 METHODES**

### **1 Composition du groupe de travail**

Coordination: J Donadieu

Attaché de Recherche Clinique: B Beaupain

Membres du groupe:

Responsable des thèmes :

Kostmann : J Donadieu

Cyclique : J Donadieu

Syndrome de Schwachman ;, T Leblanc

Glycogénose I b : B Bader Meunier

Neutropénies de l'adulte et LGL : T Lamy, B Joly, O Hermine

Cytologistes: O Fenneteau (R Debré), M Maier-Redelsperger (Tenon), AM Manel (Debrousse, Lyon)

Biologistes: B Cassinat (St Louis), C Chomienne (St Louis), V Latger (Nancy), C Bellanné Chantelot (laboratoire d'embryologie et cytogénétique, Hopital St Antoine)

## 2 Contact avec le groupe de travail

			adresse	e mail
Bader Brigitte	Meunier GSD Ib		Service de pédiatrie générale Hôpital Bicêtre Avenue du Général Leclerc 94 Le Kremlin Bicêtre tel 01 45 21 32 47 fax : 01 45 21 33 43	brigitte.bader-meunier@bct.ap-hop-paris.fr
Blandine Beaupain	Technicienne de recherche clinique		Service d'hémo Oncologie pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris tel 01 44 73 60 62 fax 01 44 73 65 73	blandine.beaupain@sat.ap-hop-paris.fr
Bellanné Christine	génétiq ue du gène de l'élastase		Fondation Jean Dausset, CEPH 27 rue juliette Dodu 75010 Paris tel : 01 53 72 50 07 fax : 01 53 72 50 08	christine.bellanne@sat.ap-hop-paris.fr
Cassinat Bruno	Récepteur au G-CSF et études des fonctions du gène de l'élastase		Laboratoire de biologie des cellules hématopoïétiques Hôpital St Louis 1 avenue C Vellefaux 75475 Paris cedex 10 tel 01 42 49 42 34 fax: 01 42 40 97 45	cassinat@chu-stlouis.fr
Chomienne Christine	Récepteur au G-CSF et études des fonctions du gène de l'élastase		Laboratoire de biologie des cellules hématopoïétiques Hôpital St Louis 1 avenue C Vellefaux 75475 Paris cedex 10 tel 01 42 49 42 34 fax: 01 42 40 97 45	christine.chomienne@sls.ap-hop-paris.fr
Donadiou Jean	Syndrome de Kostmann et neutropénies autres		Service d'hémo Oncologie pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris tel 01 44 73 60 62 fax 01 44 73 65 73	donadiou.genc@wanadoo.fr jean.donadiou@trs.ap-hop-paris.fr
Fenneteau Odile	Laboratoire d'hématologie		Hôpital R Debré Boulevard Sérrurier 75019 Paris	odile.fenneteau@rdb.ap-hop-paris.fr
Hermine Olivier	Neutropénie de l'adulte		Service d'hématologie adulte Hôpital Necker 149 rue de Sévres 75015 Paris tel: 01 44 49 51 98	hermine@necker.fr
Joly Bertrand	Neutropénies de l'adulte		Service d'Hématologie Clinique Hopital H Mondor 94 Créteil	bertrand.joly@hnm.ap-hop-paris.fr
Lamy Thierry	Neutropénies de l'adulte		Service d'Hématologie Clinique Hopital Pontchaillou 35033 CHU de Rennes tel: 02 99 28 42 92/1 Fax: 02 99 28 41 61	thierry.lamy@univ-rennes1.fr
Leblanc Thierry	Syndrome de Swachman et neutropénie cyclique		Service d'hématologie pédiatrique Hôpital St Louis 1 avenue C Vellefaux 75475 Paris cedex 10 tel 01 42 49 97 21 fax 01 42 49 98 23	thierry-leblanc@sls.ap-hop-paris.fr

### **3 Organisation du recueil des données**

Depuis sa constitution en 1994, le registre français des neutropénies est organisée au sein d'une association loi 1901, le groupe d'étude des neutropénies, qui a reçu des subventions de la part des laboratoires Amgen, des laboratoires Chugai Rhone Poulenc, de la société d'Hémo Immunologie pédiatrique. L'ensemble de la comptabilité du registre est tenue par un cabinet de comptable (JLC Consultant, 72 rue C Bernard, 75005 Paris) qui certifie les comptes. Plus récemment, une subvention Inserm AFM, gérée par la Délégation de la recherche clinique de l'AP HP, assure une partie du fonctionnement du registre.

Les étapes suivantes ont été accomplies:

- Elaboration par un groupe de travail de la SHIP d'un document de référence
- avis du CCPPRB (Comité Consultatif Pour les Personnes soumises à la Recherche Biologique) du CHR d'Orléans
- avis de la CNIL (Commission Nationale Informatique et Liberté) et du comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (avis 97.075).
- Envoi préalable du cahier de protocole du registre des neutropénies chroniques sévères, à chaque clinicien de tous les centres français, pour une première prise de connaissance et annoncer une visite prochaine afin d'effectuer le recueil des données.
- Contacts téléphoniques ou lors de réunion avec tous les cliniciens des centres français, et recrutement de tous les cas existants.
- Consultation des dossiers dans chaque centre avec recueil des données sur place.

- Contact avec les cytologistes, sur place lorsque cela était concrètement possible, pour le recueil des lames de myélogramme et une relecture centralisée et validation des diagnostics.
- Saisie des données sur informatique, dans un gestionnaire de base de données: Access 2002.
- Analyse statistique par le logiciel Stata version 8.

## 4 Nosologie

### 1 Critères d'inclusion

1 Patient souffrant d'une *neutropénie chronique sévère*: taux absolu de polynucléaires  $< 500/\text{mm}^3$ , mesuré à au moins trois reprises au cours des trois mois précédant l'étude OU taux absolu de polynucléaires  $< 1000/\text{mm}^3$  à trois reprises au cours sur une période de trois mois et antécédents d'infections bactériennes ou mycotiques sévères

2 *Myélogramme* effectué et aspect cytologique compatible avec le diagnostic (selon l'avis du panel des cytologistes ) sauf si diagnostic de syndrome de Shwachman

3 Sujet âgé de *plus de 3 mois*

4 *Consentement* par le patient et/ou ses parents pour l'utilisation des données.

### 2 Critères d'exclusion du registre

Neutropénies d'origine médicamenteuse

Antécédents de chimiothérapie

Aplasie médullaire quelle que soit son étiologie (idiopathique, maladie de Fanconi... )

Pathologie maligne évolutive ou antécédent de pathologie maligne

Neutropénie liée à l'infection VIH

Présence d'un syndrome d'activation macrophagique avant le diagnostic de neutropénie

Myélodysplasie: critères du groupe FAB avant le diagnostic de neutropénie

Présence d'un déficit de l'immunité cellulaire

Présence d'une protéinurie permanente avant le diagnostic de neutropénie

Association avec une anémie < 8 gr/dl ou une thrombopénie (sauf anémie par carence martiale ou inflammatoire, sauf glycogénose Ib et maladie de Shwachman) avant le diagnostic de neutropénie.

### **3 Exclusion de l'analyse**

Les neutropénies auto immunes, qu'elles soient primitives ou associées à une polyarthrite rhumatoïde, un lupus érythémateux disséminé.... sont à la frontière des pathologies étudiées dans le registre. Leur enregistrement n'a pas été systématique dans le registre et les données concernant ces patients n'ont pas été analysées.

### **4 Définition des pathologies**

Par rapport au précédent rapport, des regroupements de pathologies ont été effectués, en particuliers entre les différentes entités correspondant aux neutropénies congénitales sévères.

#### **1 Neutropénies congénitales**

##### ***1 Neutropénies congénitales sévères***

Le cadre des neutropénies congénitales sévères est à l'évidence un cadre nosologique hétérogène. Le tableau 1 détaille les entités rencontrées dans le registre. L'étude systématique des anomalies du gène ELA2 a été effectuée sur un échantillon des patients du registre et les résultats de cette étude montre que les patients ayant une neutropénie permanente et porteurs des mutations ELA2 sont les patients qui

présentent la forme la plus sévère de cette neutropénie{Bellanne-Chantelot, 2004 BELLANNECHANTEL2004 /id}. Ce travail est présenté en annexe du rapport.

Tableau 1 : Neutropénies congénitales sévères :

	entités	Myélogramme	Critères morphologiques
ELA 2 muté		< 10% neutrophiles matures	aucun mais petite taille fréquente
ELA 2 non mutée	plusieurs entités	pas de blocage	parfois dysmorphie : klippel trenaumay, atteinte musculaire petite taille, cataracte congénitale...
	Syndrome HM	pas de blocage	peau : cuti laxa uropathie hernie inguinale
	Syndrome de Cohen	pas de blocage	dysmorphie faciale
	Onychotrichodysplasie	pas de blocage	anomalie des ongles qui sont étroits, formes concaves, avec bords relevés et très fragiles, anomalie des cheveux qui sont secs, fragiles. Retard intellectuel

## 2 Neutropénie cyclique

### Code OMIM : 162800

Fluctuation régulière des PNN (cycles de 21 à 28 jours), associée à des fluctuations moins importantes mais néanmoins présentes des autres lignées sanguines.

Absence de myélodysplasie ou d'anomalie cytogénétique. Les mutations du gène ELA2 sont observés chez ces patients {Bellanne-Chantelot, 2004 BELLANNECHANTEL2004 /id}.

## 3 Glycogénose Ib

### Code OMIM : 232220

La définition de la maladie est métabolique: déficit en translocase de la glucose 6 phosphatase.

#### **4 Maladie de Shwachman-Diamond**

##### **Code OMIM : 260400**

Neutropénie plus ou moins profonde parfois associée à d'autres atteintes hématologiques **et** un syndrome malformatif qui doit comporter au moins une insuffisance pancréatique externe. L'IRM ou le TDM du pancréas montre une dégénérescence graisseuse. Celle-ci peut être absente sur un premier examen – surtout si celui-ci est effectué avant 5 ans. Sont très fréquemment présents un retard staturo-pondéral, une atteinte cutanée (ichtyose), des atteintes osseuses avec une dysostose métaphysaire, un thorax en carène et parfois un retard psychomoteur.

Si une étude génétique est réalisée, une mutation du gène SDBS est attendue dans cette pathologie {Boocock, 2003 1458 /id}.

#### **2 Neutropénie sévère chronique de l'adulte**

Le cadre des neutropénies de l'adulte apparaît toujours très hétérogène, avec des chevauchements entre plusieurs diagnostics : neutropénies à grand lymphocyte granuleux (LGL), qui est déjà par définition une maladie clonale, mais avec un profil évolutif 'indolent', neutropénies auto immunes le plus souvent associées à d'autres maladies auto immunes, en particuliers dans le cadre du syndrome de Felty, neutropénies idiopathiques. Dans les publications, le seuil de 500/mm<sup>3</sup> pour définir une neutropénie est souvent dépassé {Papadaki, 1999 704 /id; Papadaki, 2000 PAPANAKI2000 /id}. Certaines équipes admettent comme neutropénie de l'adulte tous les patients qui présentent un chiffre < 1500/mm<sup>3</sup>. On doit observer que cette augmentation du seuil pour définir la neutropénie aboutit à admettre dans ce cadre nosologique la neutropénie des sujets de race noire (soit près de 15 % des sujets de race noire), alors que cette particularité biologique n'est pas associée à la moindre

susceptibilité infectieuse et que les chiffres sont ici toujours supérieurs à  $500/\text{mm}^3$ .  
Pour ce travail, nous avons gardé le même seuil que celui utilisé pour définir les neutropénies constitutionnelles.

On distingue parmi les neutropénies de l'adulte

\* la neutropénie avec lymphocytes à grand grains : présence de lymphocytes à grands grains granuleux sur la cytologie du sang périphérique ( $> 400 / \text{mm}^3$ ).

et

\* la neutropénie idiopathique qui est caractérisée par la négativité du bilan étiologique.

## 5 Exposition au G-CSF

Pour calculer l'exposition au G-CSF il est considéré une égalité d'effet, dose pour dose, entre le Neupogen® et le Granocyte®.

Compte tenu des variations individuelles des modalités d'administration du G-CSF, toute la durée du traitement par G-CSF a été divisée, pour chaque patient, en périodes élémentaires durant les quelles les caractéristiques du traitement par G-CSF (dose, le rythme d'administration) sont identiques.

Ainsi sur chaque période sont définis : la dose en  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , le nombre d'injections, la durée de la période en jour et la dose totale reçue.

Puis, par sommation des périodes élémentaires, les quantités suivantes sont calculées :

**Durée de suivi après le début du G-CSF** : durée totale depuis la première mise sous G-CSF jusqu'à la date des dernières nouvelles

**Durée cumulée** : Somme des périodes de traitement quotidien par G-CSF depuis le J1 du G-CSF (c'est à dire la somme du nombre d'injection par patient)

**Dose cumulée** : Dose totale de G-CSF reçue correspondant à la sommation des doses de chaque période

**Dose moyenne (time averaged dose)** : correspond au rapport entre la dose cumulée et la durée cumulée.

A titre d'exemple, pour un patient qui a reçu pendant un an une injection quotidienne de 10 µg/kg/jour de G-CSF, suivi d'une période d'arrêt de 2 ans, puis une période de 3 ans de traitement à la dose de 5 µg/kg un jour sur deux, les caractéristiques de son exposition sont : Durée de suivi après début de G-CSF : 6 ans; Durée cumulée: 2,5 ans, dose cumulée: 6387 µg/kg, Dose moyenne: 7 µg/kg/jour.

## **6 Panel des cytologistes**

Odile Fenneteau (Hôpital, R.Debré-Paris), M.Maier-Redelsperger (Hôpital Tenon-Paris), AM Manel (Hôpital Debrousse-Lyon) composent le panel des cytologistes.

Les comptes rendus cytologiques de chaque centre pour l'ensemble des patients ont été vérifiés.

## **7 Définition des hémopathies malignes et de la défaillance médullaire**

Le diagnostic de leucémie aiguë repose sur les critères OMS, qui suppose une infiltration médullaire de cellules leucémiques supérieure à 20%.

Le diagnostic de myélodysplasie repose sur l'association d'anomalies cytologiques et de deux éléments supplémentaires : a) l'existence de besoins transfusionnels b) l'existence d'anomalies cytogénétiques médullaires associées. Il a semblé important de ne pas se contenter d'un diagnostic cytologique pour définir la myélodysplasie dans ces cas. En effet, les anomalies morphologiques des cellules médullaires, en particuliers granuleuses, sont très fréquentes dans le cas des neutropénies congénitales (dysgranulopoïèse) et pourraient amener à porter le diagnostic de myélodysplasie dans un grand nombre de ces cas.

L'existence d'une anomalie cytogénétique isolée ne suffit pas dans ce contexte, à définir une myélodysplasie.

Le diagnostic de défaillance médullaire est défini, par l'apparition soit d'une anémie, soit d'une thrombopénie avec besoin transfusionnel, d'origine centrale, SANS anomalie cytogénétique clonale sur le caryotype médullaire.

## **8 Mutations du gène de l'élastase et du récepteur au G-CSF**

Les mutations du gène de l'élastase, du gène SDBS et du récepteur au G-CSF ont été étudiées par séquençage direct du gène. Le Dr Christine Bellanné-Chantelot, laboratoire de biologie moléculaire, Hôpital St Antoine, Paris a été responsable de cette étude {Bellanne-Chantelot, 2004 BELLANNECHANTEL2004 /id;Boocock, 2003 1458 /id}. Les anomalies de la partie C terminale du récepteur au G-CSF ont été recherchées par SSCP, puis par séquençage du gène {Cassinat, 2004 CASSINAT2004 /id}. Le Dr B Cassinat a été responsable de cette étude.

## **9 Les Exclus (n=159):**

Le tableau 2 fournit les motifs d'exclusion de l'étude des patients présentant une neutropénie chronique et dont les observations ont été signalées au registre.

Tableau 2 : Cause de l'exclusion de l'analyse

Motifs d'exclusion	n
Pas de diagnostic définitif	50
Neutropénie congénitale sévère mais résidant à l'étranger ou pas de données suffisantes	9
Neutropénie cyclique mais résidant à l'étranger ou pas de données suffisantes	4
Glycogénose Ib mais pas de données suffisantes	1
Shwachman probable mais pas de données suffisantes	1
Auto Immune	53
Déficit immunitaire humoral ou cellulaire	7
Adulte mais pas de données suffisantes	34

## 10 Méthodes statistiques

Les données démographiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques sont enregistrées sur une base de données ACCESS (Microsoft). Le logiciel Stata® version 8 a été utilisé pour toutes les analyses. Les données catégorielles ont été comparées par le test exact de Fischer et les données quantitatives ont été comparées par le test de Mann-Whitney. Tous les tests sont symétriques. La valeur p des tests statistiques pour indiquer une signification statistique est inférieure à 5% sauf si cela est précisé. Pour les analyses de données censurées, les critères de jugement ont été le décès et la survenue de myélodysplasie ou de leucémie aiguë (MDS/LA). La période prise en compte a été l'intervalle entre la naissance et soit l'événement, soit la dernière visite en l'absence d'événement. Le suivi médian a été calculé par la méthode de Schemper {Schemper, 1996 SCHEMPER1996 /id}. La méthode de Kaplan Meier a été utilisée pour estimer les taux de survie. La comparaison de la survie entre groupe de patients a été faite avec un test du log-rank {Collet, 1994 COLLET1994 /id} . En raison du faible nombre de patients, seule les analyses univariées sont présentées. La date de point pour l'analyse a été le 31 mars 2003.

### **3 RESULTATS**

#### **1 Registre français**

##### **1 Données démographiques**

Deux cent trente une neutropénies constitutionnelles ont été enregistrées. Le diagnostic a été une neutropénie congénitale sévère dans 101 cas, une neutropénie cyclique dans 60 cas, une glycogénose Ib dans 15 cas, un syndrome de Shwachman-Diamond dans 55 cas (tableau 3). Soixante cinq neutropénies acquises ont été enregistrés dont 37 neutropénies idiopathiques, 28 neutropénies LGL.

Le suivi médian pour les neutropénies constitutionnelles a été de 11,1 ans (min 0,08 - max 53 ans). Soixante neuf patients ont atteints l'âge de 18 ans à la dernière visite.

Le suivi médian des neutropénies acquises a été de 6,7 ans pour les neutropénies idiopathiques, de 7 ans pour les neutropénies LGL.

L'âge médian au diagnostic a été de 0,8 ans dans les neutropénies constitutionnelles et dépend en partie de la catégorie diagnostique (tableau 3). Il est bien nettement plus élevé dans les neutropénies acquises mais dépend aussi de la catégorie diagnostique (28 ans pour les neutropénies idiopathiques, 55 ans dans les neutropénies LGL). Le sex ratio n'est pas significativement différent de 1 dans les neutropénies constitutionnelles tandis qu'il existe une prédominance féminine des neutropénies acquises.

Le chiffre médian des neutrophiles avant traitement par G-CSF varie selon la catégorie diagnostique, entre 316/mm<sup>3</sup> dans les neutropénies congénitales sévère et 864/mm<sup>3</sup> dans le syndrome de Shwachman-Diamond.

Tableau 3: Données démographiques et hématologiques par catégories diagnostiques

Diagnosics	n	Age (ans) au diagnostics Médiane (min-max)	Sex ratio Masculin/féminin	Nb absolu de Neutrophiles/mm <sup>3</sup> au diagnostic <sup>1</sup> Médiane (min-max)	Nb absolu de monocytes/mm <sup>3</sup> au diagnostic <sup>1</sup> Médiane (min-max)	Suivi (ans) Médiane (min-max)
Neutropénie congénitale sévère	101	0.5 (naissance-12.6)	42/59	316 (0-1412) <sup>2</sup>	774 (56-6975) <sup>2</sup>	11 (0.1 <sup>3</sup> -49.5)
Neutropénie cyclique	60	1.5 (naissance -33.4)	29/31	651 (0-4240)	534 (140-3059)	14 (0.1 <sup>3</sup> -54)
Glycogénose de type Ib	15	0.5 (naissance -3.3)	9/6	747 (172-2788)	718 (0—1471)	19 (1.9-31.3)
Syndrome de Shwachman- Diamond	55	0.5 (naissance - 23)	34/21	864 (46-4020)	515 (15-1708)	8 (0.3-35.6)
Neutropénie Idiopathique	37	28 (10,2 -73,5)	27/10	480 (162-1456)	336 (521370)	6,7 (0,5-38,2)
Neutropenie avec LGL	28	55,5 (10,6-76,2)	16/12	526 (0-2500)	423 (44-1276)	7 (0,4-33,1)

<sup>1</sup> Tous les hémogrammes avant traitement par G-CSF ont été pris en compte, même si mesurés durant un épisode infectieux.

<sup>2</sup> Le nombre médian de neutrophiles est au dessus de 500/mm<sup>3</sup> pour 31 cas de ce groupe. Le diagnostic de neutropénie congénitale sévère a été confirmé en raison de la présence de critères additionnels, infections sévères, gingivite ou blocage de la granulopoïèse sur le myélogramme.

<sup>3</sup> L'âge aux dernières nouvelles est inférieure à 3 mois dans deux cas. Ces patients sont décédés de sepsis précoce. Les patients étaient neutropéniques et avaient un autre cas dans leur fratrie.

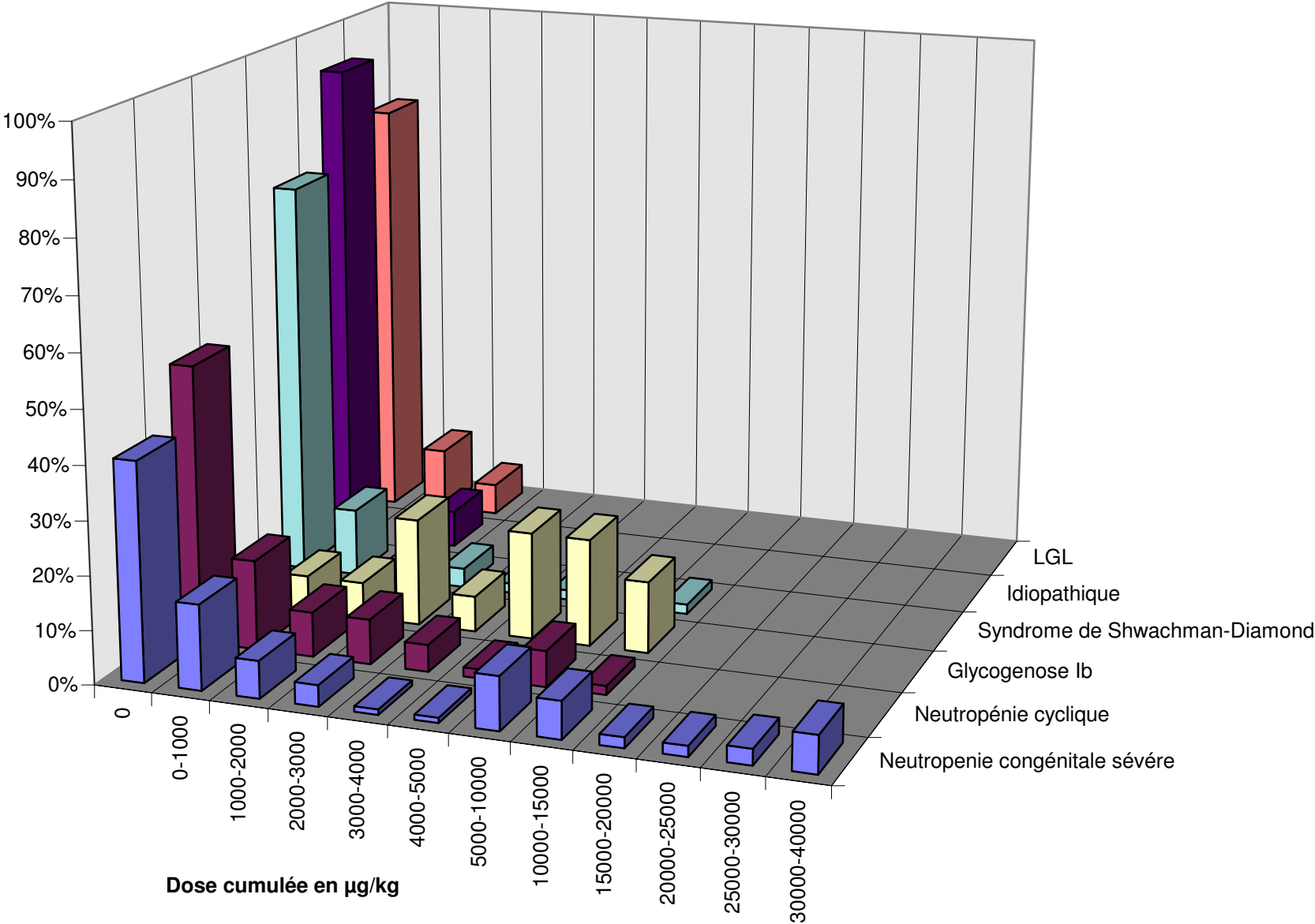
## **2 Exposition au G-CSF**

Onze patients ont été inclus dans des essais thérapeutiques pour le filgrastim (n=3) ou le lenograstim (n=8) {Donadieu, 1997 1051 /id}. Ces essais ont été arrêtés en 1993, le filgrastim étant alors commercialisé. Le traitement par G-CSF a toujours été adapté sur une base strictement individuelle, en partie selon l'histoire infectieuse, mais aussi, en considérant la tolérance et les souhaits des patients. L'exposition au G-CSF varie de façon très importante selon la catégorie diagnostique (table 4). Pratiquement tous les patients avec une glycoséose Ib reçoivent du G-CSF, tandis qu'environ 60% des patients avec une neutropénie congénitale sévère, 50% des neutropénies cycliques et seulement 25% des syndromes de Shwachman-Diamond reçoivent du G-CSF. Les patients adultes reçoivent de façon beaucoup plus inconstantes du G-CSF (19% des neutropénies idiopathiques et 7% des neutropénies LGL). Les patients avec une glycoséose Ib ont la plus longue durée cumulée de G-CSF. Mais ce sont les patients qui ont une neutropénie congénitale sévère qui reçoivent la dose moyenne la plus élevée de G-CSF (médiane: 9.4 µg/kg), supérieure aux patients avec un syndrome de Shwachman-Diamond syndrome (médiane: 6.9 µg/kg) et autres diagnostic (médiane: 5 µg/kg). La distribution de la dose cumulée selon le type de neutropénies constitutionnelles est représentée par la figure 1. De fait, peu de patients et uniquement dans la catégorie des neutropénies congénitales sévères ont été exposés à des doses élevées au delà de 15 000 µg/kg. La proportion des patients au delà de cette limite est de 14 % dans cette catégorie.

Tableau 4: Description du traitement par G-CSF selon la catégorie diagnostique

Diagnostic	n	Patients traités par G-CSF (n) %	Echec au G-CSF	Suivi après le début du G-CSF Médiane (ans) (min-max)	G-CSF Durée cumulée Médiane (ans) (min-max)	G-CSF t Dose cumulée Médiane (µg/kg) (min-max)	G-CSF Dose moyenne Médiane (µg/kg/ day) (min-max)
Neutropénie congénitale sévère	101	60 (59%)	3	6.1 (0.3-11.5)	1.6 (0.1-11.5)	5489 (10-66147)	9 (2-37)
Neutropénie cyclique	60	29 (48%)	0	4.3 (0.2-11.9)	1.1 (0.1-5.4)	1942 (20-10006)	5 (1.4-10)
Glycogénose type Ib	15	14 (93%)	0	5.7 (0.1-12.1)	2.8 (0.1-8.8)	4226 (24-14028)	5 (1-10)
Syndrome de Shwachman-Diamond	55	14 (25%)	3	2.8 (0.19-10.8)	0.4 (0.1-3.7)	1324 (15-12116)	6.9 (2.5-11)
Neutropénie Idiopathique	37	7 (19%)	1	6.1 (0.1-11.2)	0,3 (0.01-0,9)	546 (10-1610)	5 (3-5)
Neutropénie avec LGL	28	2 (7%)	1	8,2	0,95	1738	5

Figure 1: Distribution des doses cumulées par diagnostic



### **3 Efficacité du G-CSF**

#### **Efficacité initiale :**

Deux effets sont recherchés lors de la mise en route du G-CSF : une élévation du nombre absolu de polynucléaires et une réduction de l'incidence des infections et de la gingivo stomatite.

Parmi 126 patients chez qui le G-CSF a été prescrit, huit échecs, définis par une absence d'élévation des polynucléaires, ont été notés. Il s'agissait de 3 patients avec une neutropénie congénitale sévère, de 3 patients porteurs d'un syndrome de Shwachman-Diamond et de 2 patients adultes porteurs de neutropénie LGL. La définition de l'échec est à l'évidence plus stricte pour les patients avec une neutropénie congénitale sévère que pour les autres catégories de patients, avec du G-CSF donné plus longtemps (plus de 15 jours) à des doses plus élevées (au moins 50 µg/kg par jour) que dans les autres pathologies où l'échec est décrété après un schéma plus léger (à un seuil de 10µg/kg/j). Aucun échec à des doses élevées de G-CSF n'a pu être rattrapé par une autre cytokine ou par une association de cytokine (GM-CSF, SCF...). L'échec du G-CSF dans le syndrome de Shwachman-Diamond correspond à des situations de défaillance médullaire. La diminution des infections a toujours été notable à partir du moment où une réponse est obtenue.

#### **Efficacité au long cours :**

Il n'a pas été observé d'épuisement de l'effet du G-CSF chez des patients ayant initialement répondu. Sachant qu'il est recommandé de tenter de toujours donner la dose minimale possible (en dose unitaire et en rythme) de très nombreuses modifications du traitement ont en général été effectuées visant en général à diminuer l'administration du G-CSF. De ce fait, les augmentations de dose ou de rythme ne peuvent pas être interprétées comme une perte d'efficacité, mais plutôt comme le souhait du clinicien, dans une infection active, de s'assurer d'une efficacité optimale.

## **4 Les événements indésirables**

### **1 Décès selon les diagnostics**

Il importe de distinguer les courbes de survie des patients ayant une neutropénie constitutionnelle, et pour lesquels la courbe de survie est calculée à partir de la naissance (figure 2a) et la courbe de survie adulte (figure 2b), qui est calculée à partir du diagnostic de la neutropénie.

Dans le groupe des patients ayant une neutropénie constitutionnelle, la survie globale à 10 ans et à 20 ans est respectivement de 95.3% (DS 1.5) et 87.3%.

Dans le groupe des neutropénies acquises de l'adulte, la survie à 20 ans est de 92 % (DS : 4.8%).

Les causes de décès ont été analysés selon la catégorie diagnostiques (tableau 5) et l'utilisation du G-CSF (tableau 6).

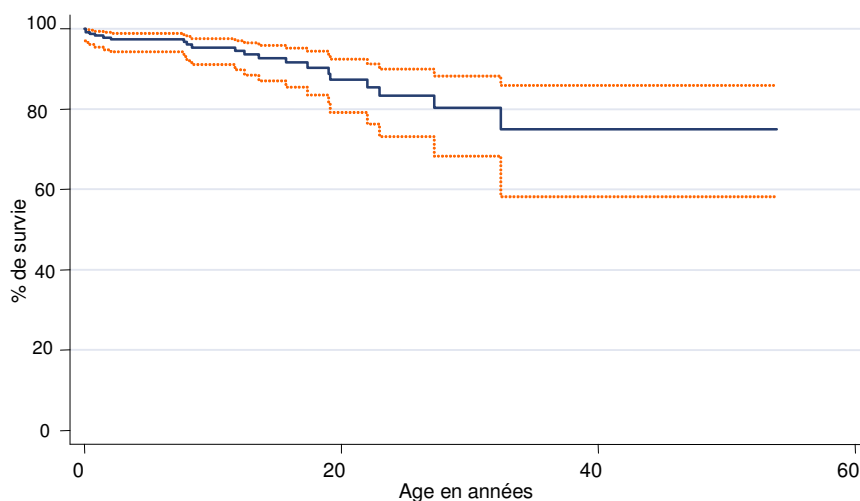
Parmi les neutropénies constitutionnelles, huit décès sont imputables à une septicémie dont 6 dans la catégorie neutropénies congénitales sévères et 2 dans la catégorie neutropénie cyclique. Au moment du décès par sepsis, aucun de ces patients n'était en traitement par G-CSF. Deux de ces décès sont intervenus juste avant la mise à disposition du G-CSF, tandis que dans les autres cas, soit par choix du médecin, soit par choix du patient ou des parents, le traitement par G-CSF était interrompu. Neuf décès ont été en rapport avec un transformation maligne (MDS/LA), trois fois chez des patients avec neutropénies congénitales sévères (dont une après transplantation médullaire) et six fois chez des patients avec un syndrome de Shwachman-Diamond (dont trois après transplantation médullaire).

Trois patients sont décédés de causes autres qu'un sepsis ou qu'une transformation maligne. Pour deux d'entre eux, le décès est du aux complications d'une greffe de moelle indiquée en raison d'une défaillance médullaire (n=1) et d'une résistance au

G-CSF chez une neutropénie congénitale sévères (n=1). Un troisième patient porteur d'un syndrome de Shwachman-Diamond est décédé d'une myocardiopathie.

Enfin, parmi les neutropénies acquises, 3 décès ont été observés, dont 2 par pathologie intercurrentes - cardiopathie ischémique, insuffisance respiratoire terminale en rapport avec une bronchopathie tabagique - et une dans un contexte d'une infection avec un syndrome d'activation à l'âge de 81 ans.

**Figure 2a Survie des patients avec une neutropénie constitutionnelle**



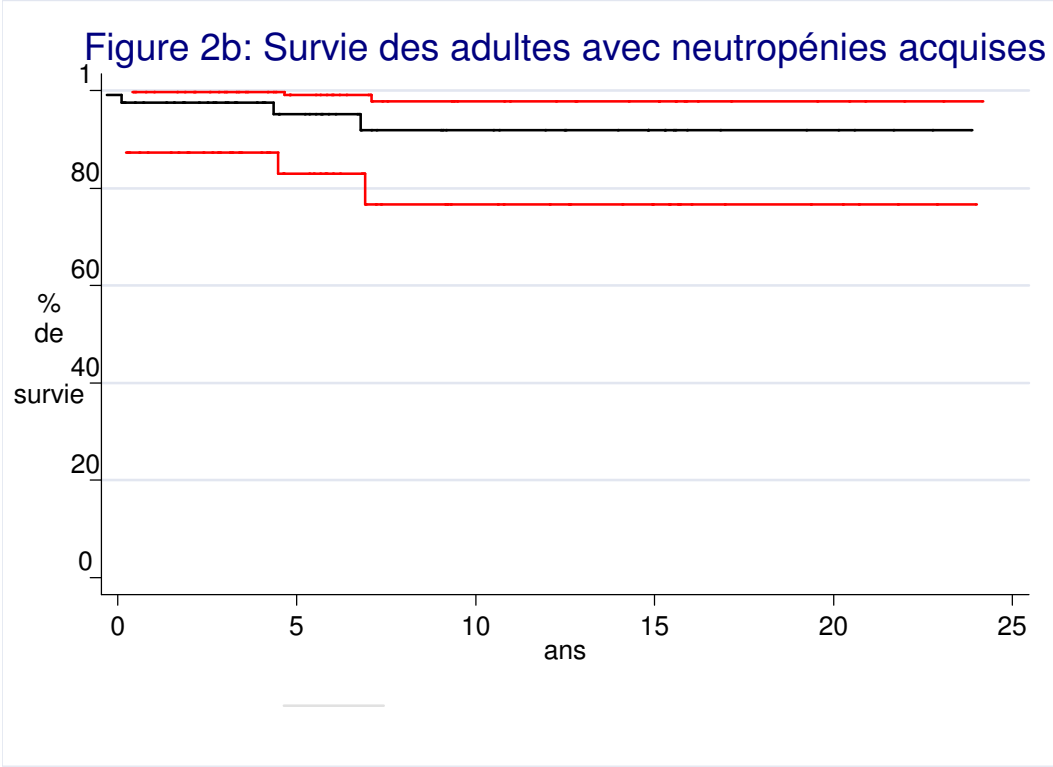


Tableau 5 : Cause de décès par diagnostic

	n	Nb total de décès	Décès par sepsis	Décès autres causes	Décès par MDS/LA
Neutropénie congénitale sévère	101	11 (10%)	6	2 Echec G-CSF (après BMT) 1 Aplasie médullaire (après BMT) 1	3
Neutropénie cyclique	60	2 (3%)	2	0	0
Glycogénose de type Ib	15	0	0	0	0
syndrome de Shwachman-Diamond	55	7 (13%)	0	1 Myocardopathie	6 (5 n'ayant jamais reçu de G-CSF)
Neutropénie Idiopathique	37	1 (2,7%)	1 (aspergillose pulmonaire / pas de G-CSF/ immunosuppresseur)		0
Neutropénie avec LGL	28	3 (10,7%)	0	Insuff. Cardiaque (âge : 77 ans) Insuff. Respiratoire BPCO tabagisme (âge 76 ans)	0

## **2 Myelodysplasie, leucémie aiguë : Incidence et analyse des facteurs de risque**

Treize hémopathies malignes ont été observées, uniquement parmi les 231 patients avec une neutropénie constitutionnelle.

Le taux cumulé de MDS/Leucémie aiguë dans cette cohorte est de 2,7% (DS 1,3) à 10 ans et de 8,1% (DS 2,7) à 20 ans (figure 3a).

Les principales caractéristiques cytologiques et cytogénétiques sont décrites dans le tableau 6, selon le type de neutropénies.

Une monosomie 7 a été observé chez 6 patients et un isochromosome 7q chez 2 patients. L'âge au diagnostic de la transformation leucémique varie de 4,6 ans à 32,4 ans et se trouve lié à la catégorie diagnostique (âge médian de 10,7 ans dans la neutropénie congénitale sévère et âge médian de 19,1 ans dans le syndrome de Shwachman-Diamond). De façon remarquable, la première manifestation de la transformation maligne a été un diabète insipide, avec nodule de la tige pituitaire, chez deux patients, ayant tous les deux une neutropénie congénitale sévère, avec mutation du gène ELA2 et une MDS avec monosomie 7. Aucune transformation maligne au delà de 15 ans n'a été observé dans le groupe des neutropénies congénitales sévères, tandis que la majorité des hémopathies malignes dans le syndrome de Shwachman-Diamond surviennent au delà de 20 ans (figure 3b).

Des anomalies cytogénétiques transitoires ont été observées chez 5 patients qui ne présentaient pas d'anomalies hématologiques périphériques additionnelles.

Dans l'analyse pronostique univariée (table 7), où l'on analyse l'ensemble des patients avec une neutropénie congénitale, les variables suivantes contribuent au risque de transformation leucémique : profondeur de la neutropénie, âge précoce de découverte de la neutropénie, l'exposition importante au G-CSF (dose par injection, rythme des

injections, dose cumulée) et la catégorie diagnostique. Par contre, le sexe, le blocage précoce de la maturation de la granulopoïèse, le nombre d'infections sévères avant G-CSF et la durée du suivi après la mise sous G-CSF ne sont pas associés à une augmentation du risque de transformation leucémique.

Considérant, en raison du faible nombre d'événements observés, qu'il n'est pas possible de réaliser dans des conditions satisfaisantes une analyse multivariée, seules quelques analyses supplémentaires ont été effectuées.

Une clé majeure pour analyser le risque leucémogène est la catégorie diagnostique. Tandis qu'aucun cas de transformation maligne n'est observé parmi les patients avec neutropénie cyclique et avec glycogénose Ib, la fréquence de transformation maligne parmi les neutropénies congénitales sévères et le syndrome Shwachman-Diamond syndrome est de 10,8% et de 18,8%, respectivement à 10 et 20 ans d'âge. Cette incidence augmente jusqu'à 36.1% à 30 ans parmi les patients avec le syndrome de Shwachman-Diamond (figure 3b). Ainsi, il existe trois catégories de diagnostic à risque de transformation leucémique. Les patients avec une neutropénie cyclique et ceux avec une glycogénose Ib semble avoir un risque très faible ou nul. Ce risque est important dans le cas des neutropénies congénitales sévères et très important dans le cas des syndromes de Shwachman-Diamond ( $p=0.0067$ , test d'hétérogénéité) (table 7).

Le choix de la catégorie diagnostique comme clé majeure pour analyser le risque leucémique est renforcé par le fait que celle-ci détermine aussi la profondeur de la neutropénie, le nombre d'infections sévères, la précocité du diagnostic. La neutropénie congénitale sévère constitue le groupe de patients qui est le plus sévère et celui pour lequel l'exposition au G-CSF est la plus importante. Et de façon troublante, c'est parmi le sous groupe le plus intensivement traité, au sein de cette catégorie diagnostique,

que le risque leucémique est le plus important. Les neutropénies congénitales sévères avec ou sans MDS/LA ne diffère pas selon la durée de suivi (âge médian 10,7 ans versus 11,3 ans), les paramètres hématologiques comme le chiffre de neutrophiles ( $313/\text{mm}^3$  versus  $289/\text{mm}^3$ ) ou le suivi après le début du G-CSF (6,03 ans versus 5,6 ans). Les seules différences observés concernent la gravité des infections avant G-CSF (nombre médian 2.5 versus 1) et l'intensité de l'administration du G-CSF administration, i.e. la dose par injection (dose médiane  $14 \mu\text{g}/\text{kg}$  versus  $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ ), la durée cumulée du G-CSF (médian 4,7 ans versus 0,06 ans) et la dose médiane cumulée ( $23\ 264 \mu\text{g}/\text{kg}$  versus  $140 \mu\text{g}/\text{kg}$ ).

Ces résultats se retrouvent si on restreint l'analyse aux patients avec mutation du gène de l'ELA2 (n=22), qui est le sous groupe à la fois le plus homogène, le plus intensément malade et le plus intensément traité. Les variants suivants des mutations de l'elastase ont été observés : L92P et H24L chacun dans un cas et G185R dans deux cas.

Dans le groupe de patient avec un syndrome de Shwachman-Diamond, l'âge médian au diagnostic de MDS/LA est plus élevé chez les patients qui font une transformation maligne par rapport à ceux qui n'en ont pas présenté (19,1 versus 6,8 ans), tandis qu'aucun paramètre de l'exposition au G-CSF n'apparaît différent entre ces deux groupes.

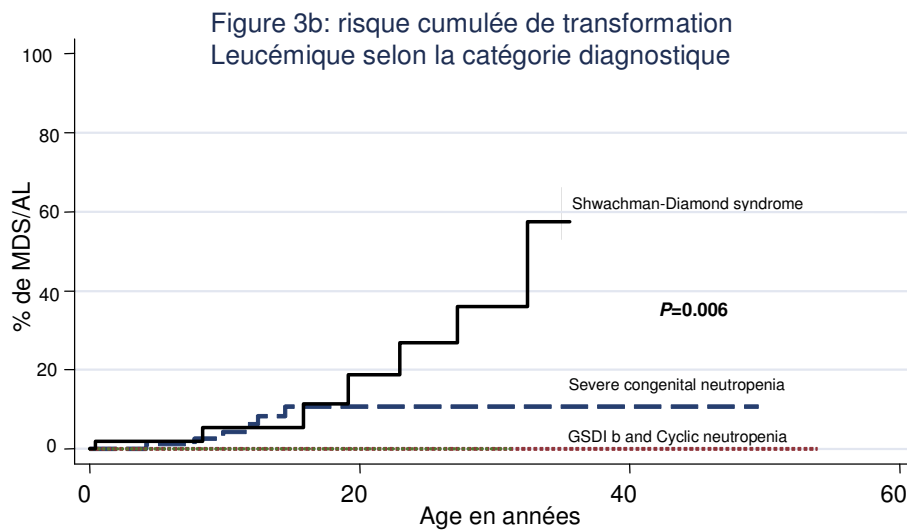
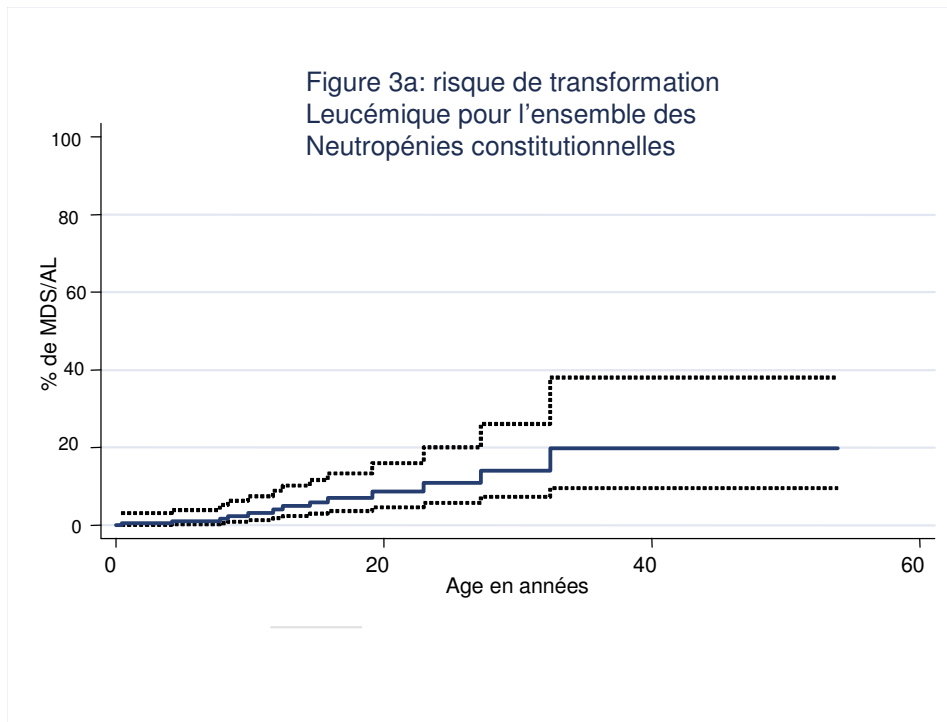


Tableau 6 : Caractéristiques cliniques, cytologiques et cytogénétiques des patients ayant présentés une transformation leucémique

Diagnostic	NUP	Délai entre le début du G-CSF et la MDS/LA (y)	G-CSF Dose cumulée jusqu'à MDS/AL ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	gène ELA 2 Mutations	G-CSF Récepteur mutation <sup>1</sup>	MDS/LA type cytologique <sup>2</sup>	Age lors du diagnostic de MDS/LA (ans)	Caryotype lors de la MDS/LA	Traitement	Suivi après MDS/LA (ans)	Devenir (Vivant / cause du décès)
Neutropénie											
congénitale	133015213	4.4	28888	L92P	+	MDS	7.8	47, XY, -7, +21, +21[9] / 46, XY[5]	chimiothérapie	0.9	LAM
sévére	233015168	3.7	17640	H24L	-	MDS	4.2	46,XX [2] / 45, XX, -7 [19].	chimiothérapie + TMO	1.9	vivant
	233015129	6.8	63476	G185R	+	LAL	11.7	48 XX, del(5 q21q34), +21, +22 (16) / 46 XX [8]	chimiothérapie + TMO	1.4	Sepsis après TMO
	233015200	9.4	51852	G185R	+	MDS	9.8	45, XY, del(6)(q21),-7[15]/46,XY [5]	TMO	0.9	vivant
	233015163	0	0	NT	NT	LAM2	12.5	45 XX ; -19	chimiothérapie	0.8	LAM
	233015194	0	0	NT	NT	LAM2	12.5	t(8,21)	chimiothérapie + TMO	6.9	vivant
	Shwachman	233015082	0	0	NT	NT	MDS	15.9	46 XY [7], 46 XY, iso (7q) [13]	TMO	4.2
Diamond	233015023	0	0	NT	NT	LAM0	22.9	46 XY [3], 44 XY, add(15 p) , -20, -21, -22 + mar [20]	chimiothérapie	1.5	LAM
syndrome	233015038	0	0	NT	NT	MDS	19.1	46, XY/45, XY,del(5)(q15q33), -7,+f / 44, X,Y, der(3)t(3 ;6), del(5q), -6, -7	chimiothérapie + TMO	1.8	LAM
	233015073	0	0	NT	NT	LAM6	32.4	41-46, XY, -5, +der(3),+der(6),-7,-15,18 del(13)(q13q33),der(20)	chimiothérapie	1.2	LAM
	233015081	7.2	2661	NT	NT	LAM6	27.2	45, XX add(1)(p11), -7, add(14)(q32), add(21)(q22)	chimiothérapie + TMO	0.6	Décès TMO
	233015253	0	0	NT	NT	MDS	8.34	47, XY, del(5q inter), add(9q), +11,add(17p), -20, +22	chimiothérapie + TMO	0.25	Décès TMO
	233015208	0.4	1678	NT	NT	MDS	0.44	46, XY, iso(7q)[10], 46, XY[10]	Soins palliatifs	0.4	MDS refractaire

<sup>1</sup> Récepteur au G-CSF : analyse effectuée lors de la transformation leucémique

<sup>2</sup> Diagnostic cytologique selon la classification FAB

TMO : Transplantation de moëlle osseuse NT: Non testé

Tableau 7: Analyse pronostique univariée du risque de transformation leucémique

Variables	Modalités	n	Observé/Attendu	p	
Sexe	Masculin	112	8/5.7	p=0.19	NS
	Féminin	119	5/7.3		
Age au diagnostic	0-3 mois	76	6/3.4	p=0.043	
	3 mois - 1 an	54	5/2.6		
	1 an-5 ans	66	2/3.4		
	> 5 ans	35	0/3.5		
Diagnostic	Neutropénie congénitale sévère	101	6/5.1	p=0.0067	
	Neutropénie cyclique	60	0/4.1		
	Glycogénose	15	0/1.1		
	Syndrome Shwachman Diamond	55	7/2.7		
Gène Ela2 codant pour la neutrophile elastase (seulement si Neutropénie congénitale sévère)	Muté	22	4/1.5	p=0.01	
	Non muté	32	0/2.5		
Nb médian de neutrophiles/mm <sup>3</sup> avant G-CSF	< 100	28	4/1.4	p=0.04	
	100-300	32	½		
	300-500	52	0/2.4		
	>=500	119	8/7.2		
Myélogramme % (Métamyélocytes + neutrophiles)	< 5	69	7/4.4	p=0.29	NS
	5-10	19	2/1.8		
	10-20	21	2/1.2		
	> 20	83	2/5.5		
Infections sévères avant G-CSF : Nombre d'épisodes distincts	0	113	2/4.9	p=0.34	NS
	1-2	47	3/2.2		
	3-4-5	52	6/3.8		
	Plus que 5	19	2/2.1		
Dose moyenne de G-CSF ( µg/kg/j)	0	114	7/6	p=0.00054	
	0.1-5	62	1/4.7		
	5-15	43	3/1.9		
	>15	12	2/0.3		
Dose cumulée de G-CSF ( µg/kg)	0	114	7/6	p=0.0131	
	1-1000	34	0/1.9		
	1000-10000	58	2/4		
	>10000	25	4/1.1		
Durée cumulée de G-CSF (ans)	0	114	7/6	p=0.34	NS
	0-2 ans	72	1/3.7		
	2 - 4 ans	24	2/1.6		
	> 4	21	3/1.7		
Suivi après début du G-CSF (ans)	0	114	7/6	p=0.84	NS
	0-2.5	35	1/1.2		
	2.5-5	28	2/1.5		
	> 5	54	3/4.3		

### 3 Cancers

A la date d'analyse un seul cas de cancer a été observé parmi les patients présentant une neutropénie constitutionnelle en rapport avec une glycogénose Ib.

**Observation : NUP 233015044:**

Sexe F Née le 6/11/76

Parents consanguins

1 frère décédé à J2 de vie d'un coma hypoglycémique

Diagnostic de GSD Ib à la naissance

Equilibre nutritionnel satisfaisant

Apthose buccale à partir de l'âge de 3 ans

Nombreuses infections bactériennes (pneumopathies, abcès péri-anaux puis péri-colique avec iléostomie en 1990)

Début G-CSF le 8/2/91

Efficacité très nette sur les infections

Mars 1995: diagnostic d'un carcinome rénal à cellules claires 49.7 mois après le début du G-CSF (durée cumulée: 16 mois à cette date). La tumeur mesure 1 cm de diamètre, est localisée et son exérèse chirurgicale est complète. En dehors de la chirurgie (néphrectomie polaire inférieure droite), aucun traitement oncologique supplémentaire n'est mis en œuvre. Aucune récurrence n'est enregistrée à la date des dernières nouvelles. L'étude des récepteurs au G-CSF n'a pas été réalisée. A noter l'existence de lésions tubulo-interstitielles chroniques avec un aspect de glomérulosclérose focale sur le parenchyme rénal non cancéreux. Ce dernier aspect explique une protéinurie à 2-3 gr/24 h constamment retrouvée chez cette patiente.

Novembre 1995: découverte d'une masse nodulaire hépatique dont la biopsie montre qu'il s'agit d'une tumeur bénigne du foie. Ce dernier aspect est connu dans la GSD Ib, à l'inverse du carcinome rénal, dont l'association n'est pas décrite avec la GSD Ib.

Date des dernières nouvelles: 15/5/2003.

A cette date, le traitement par G-CSF est poursuivi à raison de 2 injections par semaine.

Cette observation a été rapporté dans une lettre à l'éditeur au Journal of Pediatric Hematology {Donadieu, 2000 DONADIEU2000 /id}.

L'imputabilité du G-CSF est discutée, mais ne peut être affirmée. Le rôle favorisant de la pathologie sous-jacente est à souligner, même si c'est la première observation de cancer rénal dans cette maladie.

#### **4 Défaillance médullaire**

Onze patients ont présenté une défaillance médullaire. Dans un seul cas, il s'agissait d'une neutropénie congénitale sévère, tandis que les 10 autres cas ont été observés chez les patients avec un syndrome de Shwachman Diamond. La patiente porteuse d'une neutropénie congénitale sévère qui a présenté une défaillance médullaire était porteuse d'un syndrome malformatif associant une malformation lymphatique unilatérale d'une jambe (syndrome de Klippel Trenaumay) et une hémiparésie. L'étude moléculaire du gène de l'élastase chez cette patiente ne montrait pas de mutation.

Parmi les 10 patients avec un syndrome de Shwachman Diamond, la défaillance médullaire a été spontanément favorable 6 fois, mais définitive chez 4 patients nécessitant une transplantation médullaire. Cependant un des 6 patients ayant présenté une récupération spontanée, s'est secondairement aggravé, rendant alors nécessaire une transplantation médullaire. Dans cette maladie l'âge médian des défaillances médullaires est de 0,3 ans (min 0,05- max 12,1ans). L'incidence cumulée est de 9,1% à 10 ans et de 22.4% à 20 ans.

La défaillance médullaire n'apparaît pas liée à un traitement par G-CSF. Seule la patiente porteuse d'une neutropénie congénitale sévère avait reçu un court traitement par G-CSF avant de présenter une défaillance médullaire. L'évolution des défaillances médullaires dépend avant tout des résultats de la transplantation médullaire. Dans un cas, en raison d'un état physiologique et neurologique trop précaire, la transplantation médullaire a été contre indiquée. Cinq mois plus tard ce patient a présenté une

myélodysplasie. Cinq transplantations médullaires ont été effectués dans cette indication, avec 4 succès prolongés. Dans un cas, la récurrence de l'aplasie médullaire s'est compliquée d'une aspergillose pulmonaire entraînant le décès.

## **5 Événements de gravité modérée survenus sous cytokine**

Les événements indésirables de gravité modérée (grade OMS 1 à 3) sont rapportés dans le tableau 8. Le recueil de ces incidents est sûrement imparfait et sous évalue la tolérance quotidienne du G-CSF. C'est en particuliers le cas des douleurs aux points d'injection ou des douleurs osseuses. Mais, même si ceux-ci sont sous évalués, ces effets secondaires ont un dans la plupart des cas un caractère résolutif à l'arrêt du traitement, à la diminution des doses ou du rythme des injections. On doit noter l'existence très fréquente de splénomégalie réellement très préoccupante parmi les patients porteurs de glycogénose Ib, de façon apparemment particulière et faisant discutée une splénectomie.

Une revue des effets secondaires plus modérés du registre international est donnée en annexe.

Nous n'avons pas ici fait l'analyse des données concernant la densité osseuse, à la fois parce que les examens ne sont pas fait systématiquement chez ces patients, mais aussi parce que la densité osseuse de ces patients, dès le diagnostic et avant la mise sous G-CSF montre une hypodensité osseuse, parfois assez marquée. Cette caractéristique apparaît avant tout comme une caractéristique de ces pathologies {Yakistan, 1997 1008 /id}.

Tableau n°8 : Evénements de gravité modérée survenus sous G-CSF par diagnostic :

	Neutropénie congénitale sévère	Cyclique	Glycogénose lb	syndrome de Shwachman Diamond	Adulte (idiopathique + LGL)
<b>Nb de patients traités</b>	<b>60</b>	<b>29</b>	<b>15</b>	<b>14</b>	<b>9</b>
Thrombopénie	1		1		
Anémie	2		3		
Splénomégalie	3 (mais 15 splénomégalies avant G-CSF)		4		
Myalgies	1	0	2	0	0
Douleurs osseuses	9	1	1	0	1
Arthralgies	1	1	1	0	0
Urticaire (ou éruption cutanée de type allergique)	2	0	1	0	1
Oedème de Quincke	1	0	0	0	0
Troubles de l'hémostase (allongement TCA)	1	0	0	0	0
Malaise	1	0	1	0	0
Vascularite leucocytoclasique	1	0	0	0	0

## **2 Analyse des données du registre international**

Le registre international a été mis en place par Amgen dans les pays où cette société commercialisait de façon exclusive le filgrastim. A partir de 2000, le registre international a été repris par l'université de Seattle (USA, Canada et Australie) et par l'université de Hanovre pour les pays européens. Un processus de fusion est en cours avec le registre Français. Plusieurs publications rapportent les données du registre international {Bonilla, 1994 BONILLA1994A /id;Dale, 1993 224 /id;Dale, 2003 DALE2003 /id;Freedman, 2000 FREEDMAN2000 /id}. La dernière date du début 2003 et correspond à des données mises à jour au 1/1/2000 concernant 731 patients analysables{Dale, 2003 DALE2003 /id}.

La division entre catégories diagnostiques est quelque peu différente par rapport au registre français, mais peut être facilement déduite à partir de la classification du registre français qui distingue un plus grand nombre de catégories. Dans le registre international, la catégorie neutropénie congénitale associe les neutropénies congénitales sévères, la glycogénose Ib, le syndrome de syndrome Shwachman Diamond, tandis que la neutropénie cyclique est mise à part des neutropénies constitutionnelles, en dépit de son caractère génétique prouvé. La catégorie neutropénie idiopathique correspond aux neutropénies acquises de l'adulte.

Tableau 9 : Synthèse des données du registre international {Dale, 2003 DALE2003 /id}.

Diagnostic	Congénitale	Cyclique	Idiopathique
n	348	145	128
âge aux dernières nouvelles (médiane)	11,3	18,3	25
nb de patients sous G-CSF	171	79	120
Dose G-CSF (moyenne)	10.2	2,7	1,9
MDS/AL	35	0	0
Décès non MDS/AL	31	1	13

Pour ce qui concerne l'analyse du risque leucémique, les données du registre international ont été rapportés dans deux articles distincts {Dale, 2003 DALE2003 /id; Freedman, 2000 FREEDMAN2000 /id}. Par rapport à l'analyse présentée par le registre français il existe deux différences :

- Conséquences du choix des regroupements de patients. En particuliers, les patients avec syndrome de Shwachman Diamond ne sont pas distingués de la catégorie neutropénies congénitales sévères. Sachant que ces deux catégories sont très différentes par le risque spontané (sans G-CSF) de transformations malignes, et par les besoins en G-CSF, on peut supposer que le mélange de ces deux catégories limite la possibilité d'analyser la contribution de l'exposition au G-CSF et du diagnostic à l'explication du risque leucémique.
- L'exposition au G-CSF est mesurée essentiellement par la durée de suivi depuis la mise sous G-CSF. Le registre international n'observe pas de lien entre le durée de suivi après le début du G-CSF et le risque leucémique. Ceci est le cas également

sur les données du registre français, mais ce paramètre reflète très mal l'exposition réellement reçue.

- A noter que lors de la réunion annuelle de l'ASH 2003, le registre international a fourni une nouvelle analyse de leurs données<sup>1</sup>. Cette fois-ci, l'exposition au G-CSF a été étudiée. Le critère retenu a été la dose moyenne (time averaged dose). L'analyse des données du registre international, montre alors un lien entre dose moyenne de G-CSF et le risque de leucémies secondaires, à durée de suivi égal.

---

1 MDS/AML in Patients with Congenital **Neutropenia** Receiving Long-Term G-CSF. Philip S. Rosenberg, Blanche P. Alter, Audrey A. Bolyard, Melvin Freedman, Karl Welte, Laurence A. Boxer, David C. Dale Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Rockville, MD, USA; Department of Medicine, University of Washington, Seattle, WA, USA; Department of Pediatrics, Hospital for Sick Children, Toronto, Canada; Medizinische Hochschule, Hannover, Germany; Division of Pediatric Hematology/Oncology, University of Michigan Health Systems, Ann Arbor, MI, USA

Severe congenital **neutropenia** (SCN) is a disorder of neutrophil production that predisposes patients to recurrent life-threatening bacterial infections. Long-term therapy with recombinant granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) is the standard of care. Before G-CSF, a syndromic predisposition to acute myeloblastic leukemia (AML) was suspected. However, AML risk in untreated patients is uncertain because of competing mortality primarily from infections. Here we characterize AML risk in 375 SCN patients in the Severe Chronic **Neutropenia** International Registry, an observational cohort study of patients on long-term G-CSF therapy. Our primary endpoint was myelodysplastic syndrome (MDS) or AML. We estimated the annual hazard rate and cumulative incidence of MDS/AML as a function of time on therapy, and assessed the relative hazard of MDS/AML according to each patient's usual dose of G-CSF therapy. The 375 SCN patients contributed 2,056 person-years of follow-up [median 4.7 years, range 0 - 12.4 years] and 44 MDS/AML events. The spline-smoothed estimator of the annual MDS/AML hazard rate increased with time on G-CSF therapy, from 1.2% per year after 2 years, to 2.9% per year after 6 years, to 8.3% per year after 12 years (P for trend =  $5.8 \times 10^{-6}$ ). After 6 years, the cumulative incidence of MDS/AML was 9%, and increased to 23% after 10 years and 33% after 12 years on therapy. Data on G-CSF dose over time was available for 363 patients, including 42 of 44 cases. We defined the time-averaged G-CSF dose (TAD) as the duration-weighted average G-CSF dose in ug/kg/day. The median TAD [interquartile range] for the population was 6.7 [3.6 - 14.0] ug/kg/day. TAD values were skewed right with a subset of patients on much higher doses. G-CSF dose was significantly higher (Wilcoxon P = 0.002) among 42 patients who developed MDS/AML (11.7 [8.0 - 20.6] ug/kg/day) than among 321 patients who did not develop MDS/AML (5.9 [3.3 - 13.5] ug/kg/day). By Cox proportional hazards, the rate of MDS/AML was 2.7-fold higher (95% CI: 1.27 - 5.59; P = 0.005) among patients with G-CSF doses above the median. The hazard of MDS/AML increased by 1.26-fold (95% CI: 1.04 - 1.53; P = 0.02) for each doubling (unit increase in  $\log_2(\text{TAD})$ ) of G-CSF dose. The risk of MDS/AML in SCN is high compared to other marrow failure disorders and appears to increase over time, as does all-cause mortality. Patients who require more G-CSF therapy to overcome their **neutropenia** appear to be at higher risk. These associations may reflect the natural history of SCN, longer life expectancy with G-CSF and antibiotic therapy, or possibly, interactions between SCN, G-CSF therapy, and MDS/AML.

## 4. Discussion

L'utilisation au long terme des cytokines à partir de la fin des années 1980 {Dale, 1998 909 /id} a transformé de très nombreux aspects de la prise en charge des neutropénies chroniques. On doit noter que l'intérêt pour les neutropénies chroniques, maladies effectivement rares, est venu de la mise à disposition d'une thérapeutique développée afin de corriger la neutropénie des patients recevant des chimiothérapies.

Une fois démontré son efficacité dans ces pathologies {Bonilla, 1989 BONILLA1989 /id}, une fois acquis la certitude de la nécessité d'une administration au long cours ce médicament pour en maintenir ces effets {Dale, 1993 224 /id}, la question de la tolérance du G-CSF s'est imposée.

Cette problématique est une problématique *bénéfice – risque* et ceci est mentionné dès le premier article rapportant un effet chez ces patients {Bonilla, 1989 BONILLA1989 /id}.

**D'un côté**, il semblait acquis que ces pathologies pouvaient être très sévères. L'ensemble des patients décrits par Kostmann en 1956 {Kostmann, 1956 KOSTMANN1956 /id; Kostmann, 1975 KOSTMANN1975 /id} sont décédés d'infections bactériennes dans la petite enfance, parfois après un parcours médical dramatique. Cette gravité a probablement pu être en partie limitée par la généralisation de l'utilisation des antibiothérapies prophylactiques dans les années 1970, mais la qualité de vie de ces patients restait médiocre, avec des hospitalisations répétées et généralement des séquelles buccales (édentation secondaire à une parodontopathie) et une insertion sociale très médiocre.

**De l'autre côté**, l'administration prolongée du G-CSF à des doses pharmacologiques, bien supérieure à l'exposition physiologique, est apparue potentiellement dangereuse, d'autant plus que des observations de leucémies avaient été notées chez les rares patients porteurs de neutropénies congénitales survivant au delà de la première décennie {De Vries, 1958 1377 /id; Gilman, 1970 GILMAN1970 /id; Rosen, 1979 ROSEN1979 /id}.

Pour tenter donner une évaluation scientifique de ce ratio bénéfice – risque, une approche de registre de patients a été choisi au niveau international et en France, à partir des années 1993.

De très nombreuses raisons ont plaidé pour ce choix d'un registre de maladies et non pour un simple registre de suivi des patients traités par un médicament.

**La première raison tient à la nosologie des neutropénies chroniques.** La baisse des neutrophiles persistant sur une période de plus de 3 mois définit la neutropénie chronique. Mais ce signe appartient à de très nombreuses maladies. Certaines sont peu ou pas symptomatiques comme la neutropénie auto-immune du petit enfant, mais d'autres sont potentiellement létales. Des patients peuvent ne pas être symptomatiques avec un chiffre nul de polynucléaires tandis que d'autres patients sont très infectés avec des chiffres jugés comme modérés (entre 500 et 1000/mm<sup>3</sup>). Un des premiers travaux du registre français a été de reprendre la classification de ces patients {Donadieu, 1999 DONADIEU1999 /id}. Ce travail a été fait en parallèle par le registre international {Dale, 2003 DALE2003 /id} et il persiste certaines différences entre ces deux approches. La possibilité de disposer d'un diagnostic moléculaire a très nettement permis de préciser la classification d'une partie de ces patients {Dale, 2000 1410 /id; Horwitz, 1999 1413 /id} et d'identifier un groupe très sévère par sa susceptibilité aux infections et par des besoins importants en G-CSF {Bellanne-Chantelot, 2004 BELLANNECHANTEL2004 /id}.

**La deuxième raison tient à la diversité des schémas thérapeutiques** qui varient selon les patients, les médecins et également dans le temps. Se contenter d'un registre post-thérapeutique aurait conduit à négliger plusieurs groupes de patients, en particulier ceux porteurs de syndrome de Shwachman-Diamond, assez rarement traités par G-CSF, tout en ayant une susceptibilité remarquable à faire des leucémies. Ainsi, un travail de registre s'est mis en place simultanément dans plusieurs pays en même et selon une approche identique.

De façon tout à fait logique, les premiers résultats significatifs de ces registres arrivent aujourd'hui, près de 10 ans après leur mise en place. Un tel délai semble logique pour mettre en place le recueil de données, obtenir des suivis de patients et suivre des événements très rares.

Nous donnons ici une synthèse de ces informations, en structurant la discussion autour de 2 questions majeures pour ces patients.

## **1 Le G-CSF favorise-t-il les leucémies secondaires ?**

Pour répondre à cette question, nous analyserons les données biologiques, les données du registre français et du registre international des neutropénies et les données concernant des pathologies différentes des neutropénies chroniques.

## **1 Effet leucémogène in vivo**

On peut distinguer deux aspects de cette question, dont la connaissance biologique n'est d'ailleurs pas la même.

### **1 Sensibilité des cellules leucémiques au G-CSF :**

Cet aspect est le mieux connu, car le matériel biologique est relativement facilement disponible (prélèvements chez les malades et lignées cellulaires). La biologie des cellules leucémiques est à l'évidence complexe. Le G-CSF, facteur de multiplication et de différenciation des cellules hématopoïétiques, est nécessairement impliqué comme facteur de multiplication de ces cellules. Mais ce rôle n'est pas unique – il implique nécessairement des interactions cellulaires et la présence d'autres cytokines {Saito, 1998 SAITO1998 /id;McKinstry, 1997 MCKINSTRY1997 /id;Kabaya, 1996 KABAYA1996 /id;Horikoshi, 1995 HORIKOSHI1995 /id;Van der, 1994 VANDER1994 /id;Mahendra, 1994 MAHENDRA1994 /id}. Ce rôle n'est pas non plus univoque dans la mesure où selon le contexte – cellulaire ou humoral – il peut être soit un facteur d'expansion {Carlesso, 1992 CARLESSO1992 /id}, soit un facteur de différenciation de la cellule leucémique en cellules 'normales' de l'hématopoïèse {Imaizumi, 1994 IMAIZUMI1994 /id}. Sur le plan clinique l'utilisation du G-CSF, probablement en raison de différences biologiques entre clones malins, peut avoir des effets stimulants ou des effets inhibiteurs sur la leucémogénèse {Kobbe, 1998 KOBBE1998 /id;Takamatsu, 1998 TAKAMATSU1998 /id;Visani, 1995 VISANI1995 /id} .

### **2 Le G-CSF peut-il être un carcinogène ?**

A ce jour, et à notre connaissance, il n'existe aucune donnée clinique ou expérimentale soutenant la possibilité que le G-CSF puisse être un mutagène et provoque une initiation d'un clone leucémique.

Mais deux ordres de fait peuvent être rapprochés. Tout d'abord, il existe dans des syndromes de défaillance médullaire, comme l'aplasie médullaire, des données démontrant la coexistence au sein des cellules médullaires saines, de clones pathologiques, en particuliers porteurs de monosomie 7 {Gregory, 2001 1381 /id; Piaggio, 1999 1380 /id}, qui est d'ailleurs le marqueur cytogénétique le plus fréquemment observé chez les patients neutropéniques, soit sous G-CSF, soit spontanément, en particuliers dans le cas du syndrome de Shwachman Diamond.

D'autre part, dans un travail préliminaire, rapporté lors d'un abstract publié lors de la réunion de décembre 2003 de l'American Society of Hematology<sup>2</sup>, il est montré qu'il

---

<sup>2</sup> **Granulocyte-Colony-Stimulating Factor Preferentially Stimulates Proliferation of Monosomy 7 Cells but Does Not Foster Development of this Abnormality in Cells with Normal Karyotype.** Elaine M. Sloand, Lori A. Mainwaring, Guibin Chen, Austin J. Barrett, Neal S. Young Hematology Branch, National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, MD, USA

Development of monosomy 7 has been linked to long-term use of G-CSF in patients with bone marrow failure. Growth factor therapy itself might be leukemogenic, or cytogenetic evolution might be the "natural" history of Kostmann's syndrome, myelodysplasia (MDS) or aplastic anemia (AA) in patients who hitherto succumbed early from **neutropenia**. In previous work, we identified monosomy 7 (among other chromosomal abnormalities) by fluorescent in situ hybridization (FISH) in AA patients at presentation. Here we determined if pharmacological concentrations of G-CSF favored expansion in culture of monosomy 7 cells. Bone marrow mononuclear cells (BMMNC) were cultured for 14 days in stem cell medium with 200-400 ng/mL G-CSF; aneuploidy was assessed by FISH with a chromosome 7-specific alpha satellite DNA probe. Three observers scored coded slides. Twenty samples from patients with MDS and normal cytogenetics were first studied. Five, were found by FISH to express a significant excess of monosomy 7 cells over the experimental background score. In four of these the proportion of monosomy 7 cells rose markedly in the presence of G-CSF. In contrast, none of the 15 samples without monosomy 7, nor 10 normal marrow samples developed above-background frequencies of monosomy 7 cells on G-CSF exposure. In a further eight patients with MDS and monosomy 7 documented by cytogenetics, all developed substantial increases in monosomy 7 cells after culture with G-CSF. In hematopoietic progenitor assays of these MDS marrows, monosomy 7 occurred primarily in CFU-GM rather than in erythroid colonies (CFU-E). In four AA patients who developed monosomy 7 following immunosuppressive treatment, monosomy 7 cells were detectable by FISH at least 6 months prior to the clinical development of abnormal cytogenetics. These clones preferentially expanded after G-CSF stimulation in vitro. We next examined STAT-1 activation by G-CSF in CD34 cells from two patients with monosomy 7. After overnight exposure to G-CSF, cells were intracellularly stained for activated STAT-1, flow-sorted, and examined by FISH for monosomy 7. Monosomy 7 cells predominated in the STAT-1-positive population, consistent with preferential activation by G-CSF. The G-CSF-receptor (G-CSF-R) of CD34 cells from five monosomy 7 and four trisomy 8 MDS cases and four normal controls were subjected to PCR amplification using primers designed to detect mutations found in patients with congenital **neutropenia**. Sequencing of the PCR products did not reveal similar G-CSFR mutations in monosomy 7 MDS, however real time PCR demonstrated upregulation of the G-CSF-R proportional to the number of CD34 cells with monosomy 7. Our data indicate that treatment with G-CSF promotes expansion of a pre-existing clone of monosomy 7 cells. Monosomy 7 cells appear to be relatively insensitive to G-CSF, proliferating in vitro at high growth factor concentrations, likely due to alterations in the G-CSF-R or its signaling pathway. In contrast, monosomy 7 was not induced in cytogenetically normal hematopoietic cells by in vitro exposure to high concentrations of G-CSF. In appropriate patients FISH analysis of BM cultured in G-CSF may help early detection of monosomy 7.

est possible de sélectionner, sur des cultures de moelle de patients aplasiques, des clones leucémiques en utilisant des doses importants (pharmacologiques) de G-CSF. Cette étude donne un argument pour penser que, si un clone malin survient dans la moelle de ces patients, le G-CSF, à des doses pharmacologiques élevées, favoriserait la persistance et la croissance de ce clone. Il s'agirait plutôt d'un effet promoteur.

## **2 Données cliniques : le registre français**

Dans l'analyse univariée du registre français, deux facteurs représentant l'exposition au G-CSF sont statistiquement liés avec le risque de transformation leucémique : la dose cumulée et la dose moyenne par injection. La durée cumulée et la durée du suivi après G-CSF ne sont pas associées à une augmentation de ce risque. Le risque relatif de MDS/LA du groupe de patient recevant en moyenne 15µg/kg/jour de G-CSF est 5,7 par rapport à ceux qui ne reçoivent pas de G-CSF. Le lien entre l'intensité du traitement par G-CSF pose des questions sur le seuil de doses en dessous lequel l'effet leucémique du G-CSF " médicament " n'existe plus. Le faible effectif de notre échantillon ne permet pas de répondre de façon très précise, mais à l'évidence les patients dont le besoin en G-CSF dépasse 10 µg/kg par dose et qui ont reçu une dose cumulée supérieure à 10 000µg/kg soit 10 mg/kg, ont un risque augmenté de transformation maligne. On note qu'une dose de 10 000 µg/kg représente 200 fois la dose que reçoit un patient pour une cure usuelle de G-CSF lors d'une chimiothérapie (10 jours à 5 µg/kg/jour).

## **3 Données cliniques : la littérature et le registre international**

La revue de la littérature générale concernant les données cliniques sur ce sujet est moins informative et surtout ne permet pas d'avoir une vue globale de la question. Le nombre d'observations rapportées concernant les neutropénies congénitales sévères a très nettement augmentés dans la période récente, depuis l'utilisation du G-CSF {Germeshausen, 2001 GERMESHAUSEN2001B /id;Jeha, 2000 1409 /id;Nibu, 1996 NIBU1996 /id;Smith, 1995 SMITH1995 /id;Weinblatt, 1995 154 /id;Wong, 1993 WONG1993 /id} {Dale, 2003 DALE2003 /id;Freedman, 2000 FREEDMAN2000

/id;Smith, 1995 SMITH1995 /id} par rapport à la période pré G-CSF {De Vries, 1958 1377 /id;Gilman, 1970 GILMAN1970 /id;Rosen, 1979 ROSEN1979 /id}. La revue de la littérature est moins probante concernant la glycogénose Ib, avec une observation, ne remplissant d'ailleurs pas les critères OMS pour le diagnostic de leucémie aiguë myéloblastique dans la période pré G-CSF {Simmons, 1984 1432 /id} et un cas sous G-CSF {Pinsk, 2002 1382 /id}. Dans le cas du syndrome de Shwachman-Diamond, il y a plusieurs cas avant la période du G-CSF ou chez des patients ne recevant pas du G-CSF {Aggett, 1980 1378 /id ; Huijgens, 1977 53 /id;Raj, 2003 1444 /id;Dror, 1998 DROR1998 /id;Dror, 1999 1466 /id} et aucun de cas chez des patients recevant du G-CSF, mais les patients porteurs de ce syndrome sont peu traités par G-CSF.

Les limites des revues de la littérature pour apprécier un tel effet secondaire amènent à mieux apprécier le travail du registre international qui est la seule autre collection de patients disponibles à ce jour.

Les données du registre international publiées à ce jour (au sens revue avec comité de lecture) n'ont pas analysées le lien entre intensité du traitement par G-CSF et risque leucémique {Dale, 2003 DALE2003 /id;Freedman, 2000 FREEDMAN2000 /id}. Mais dans une étude préliminaire publiée lors de la dernière réunion de l'ASH (**cf page 39**), l'analyse de l'effet de l'intensité du traitement a été faite. Dans cette étude, les patients recevant une dose moyenne de G-CSF au delà de 6.7 µg/kg ont un risque de transformation maligne 2,7 fois supérieure à ceux qui reçoivent une dose inférieure.

La concordance de cette information avec l'analyse du registre français est à noter et conforte l'idée que les fortes doses de G-CSF favorisent les transformations malignes, à durée de suivi égal.

#### **4 Effet leucémogène potentiel du G-CSF dans d'autres pathologies**

L'impact du traitement par G-CSF a été analysé dans plusieurs pathologies possédant déjà un risque de transformation maligne secondaire.

C'est le cas de l'aplasie médullaire où un taux de transformation leucémique secondaire de près de 15% est observé {Maciejewski, 2002 MACIEJEWSKI2002A /id}. Une équipe japonaise, analysant une série de 113 patients, note une augmentation du risque de transformation leucémique, au delà d'une durée de prescription de G-CSF de 120 jours {Kojima, 2002 1379 /id}. Les résultats de cette étude ne sont pas confirmés sur d'autres séries de patients {Bacigalupo, 1995 500 /id;Gluckman, 2002 1435 /id}. Dans une étude précédente de la même équipe japonaise, où le G-CSF était tiré au sort {Kojima, 2000 KOJIMA2000 /id}, le risque de leucémie secondaire n'apparaissait pas lié au G-CSF, mais la durée de traitement par G-CSF 'protocolaire' était inférieure à la durée à partir de laquelle une augmentation de risque a été observée dans l'étude suivante.

Dans la leucémie aiguë lymphoblastique, le rôle favorisant du G-CSF dans l'apparition de leucémie secondaire est rapporté dans une étude {Relling, 2003 1431 /id} mais n'a pas été observé par une autre équipe {Michel, 2000 1437 /id}.

Dans le cancer du sein, des données de plusieurs études montrent enfin que l'utilisation du G-CSF est associée à une augmentation du risque de leucémie secondaire {Smith, 2003 SMITH2003 /id} .

On doit souligner que ces études n'ont que rarement pris en compte la dose de G-CSF administré et l'absence de cette donnée explique peut être les désaccords apparents de ces travaux.

## **5 Conclusion sur le risque leucémique de l'utilisation thérapeutique du G-CSF**

Quoique les données soient parcellaires, et en partie non homogène, il existe de façon concordante plusieurs études cliniques qui amènent à penser que le G-CSF probablement au delà d'un certain seuil, peut avoir un effet leucémogène et favoriser l'apparition de transformation leucémique secondaire dans des pathologies déjà connues pour favoriser les transformations leucémiques. La dose précise à partir de laquelle cet effet est noté ne peut être précisée simplement, car elle manque dans la plupart des études.

## **2 Rapport bénéfice risque du G-CSF pour les patients ayant une neutropénie chronique**

Les données historiques montrent que l'évolution des neutropénies congénitales est marqué par un très fort risque d'infections létales {Kostmann, 1956 KOSTMANN1956 /id;Kostmann, 1975 KOSTMANN1975 /id}. On doit ajouter au risque infectieux un risque de défaillance médullaire et de transformation leucémique très nette en particulier dans le cas du syndrome de Shwachman Diamond, ce qui démontre encore plus qu'il s'agit d'un groupe de patient porteurs de pathologies chroniques très sévères.

Les données du registre français montre que dans une période récente, huit décès par infections sont à déplorer. Ces décès appartiennent tous aux groupes des neutropénies congénitales sévères et des neutropénies cycliques. Le point notable est que les décès septiques sont tous survenues en l'absence de G-CSF et ceci pour différentes raisons (choix du patient ou du médecin). A contrario, aucun décès septique n'est observé dans le groupe des patients recevant du G-CSF.

Il s'agit bien sur d'une comparaison non contrôlée, mais qui constitue quand même un argument pour l'effet protecteur du G-CSF. A ce jour, un seul essai thérapeutique randomisé a évalué le taux d'infection modéré chez ces patients, sur une période de traitement de 3 mois. {Dale, 1993 224 /id}. On doit noter que dans la dernière mise à jour du registre international, sur 493 patients, 21 décès septiques sont observés, sans détail sur le traitement par G-CSF qu'ils recevaient lors de l'épisode septique {Dale, 2003 DALE2003 /id}.

Dans une dynamique bénéfice – risque, on doit souligner qu'il a été possible de parfois traiter efficacement la transformation maligne par transplantation médullaire osseuse (tableau 6).

Ainsi, sur l'ensemble du registre français, parmi les 231 patients porteurs de neutropénie congénitale, ont été observés 8 décès par infection chez des patients n'ayant pas reçu de G-CSF et 9 décès par leucémie secondaires (dont 4 avaient reçus du G-CSF). Cette terrible arithmétique laisse penser qu'il y a aujourd'hui plus de bénéfice à utiliser le G-CSF qu'à le contre-indiquer.

On rappelle que la seule alternative thérapeutique pour ces patients est la transplantation médullaire{Ferry, 2004 FERRY2004 /id;Zeidler, 2000 ZEIDLER2000A /id}, qui n'est pas non plus une procédure sans danger.

## 5 Recommandations pour la prise en charge des neutropénies chroniques

L'utilisation du G-CSF dans les neutropénies congénitales pose des problèmes complexes.

Les données obtenues aussi bien par le registre français que par le registre international montrent plusieurs faits qu'il importe de prendre en compte dans leur globalité.

- Les patients porteurs d'une neutropénie congénitale pour lesquels ce traitement est indiqué sont des patients ayant un très haut risque d'infections bactériennes ou mycotiques engageant leur pronostic vital, risque qui est précisément évité par le G-CSF
- Le traitement par G-CSF au delà d'un seuil qui reste à déterminer est très probablement associé à une augmentation du risque leucémique

Dans ces conditions, il nous semble impossible de contre-indiquer ce traitement dans les neutropénies congénitales mais plutôt d'encadrer la prescription dans ce contexte en rappelant plusieurs recommandations :

- \* Le bilan diagnostique doit être le plus complet possible et en particulier une recherche des mutations du gène ELA2 doit être proposée systématiquement.
- \* L'administration du G-CSF doit viser à obtenir un résultat clinique satisfaisant (prévention des infections et des gingivo stomatites) et non à simplement corriger un chiffre de neutrophiles. L'administration de la dose unitaire et du rythme de traitement le plus faible possible doivent être recommandés.

\* La surveillance des patients porteurs de neutropénie congénitale, sous traitement par G-CSF, est basée sur la surveillance clinique et sur celles des paramètres hématologiques sanguins et médullaires. Un examen cytogénétique au rythme d'un examen tous les deux ans, est recommandé.

\* Pour les patients qui nécessitent des doses de traitement au delà de 10 µg/kg/jour associées à des durées supérieures à 1 an, la possibilité d'une transplantation médullaire doit être discutée {Ferry, 2004 FERRY2004 /id;Zeidler, 2000 ZEIDLER2000A /id}.

## 6 CONCLUSION

Nous présentons ici les données du registre français des neutropénies analysées au 31 mars 2003.

Le G-CSF est utilisé quotidiennement dans les neutropénies constitutionnelles depuis l'année 1988. La sévérité de la pathologie et la dangerosité potentielle du traitement alternatif au G-CSF (*i.e.* la transplantation médullaire) doivent être prises en compte lors de la synthèse des informations concernant le risque potentiel généré par le G-CSF et en particulier les leucémies secondaires. A défaut de séries prospectives, la nécessité d'un registre de ces patients - et non un simple registre post marketing du médicament- est apparue, à l'étranger comme en France, afin d'apprécier le rapport bénéfice - risque de ce traitement administré selon des schémas nécessairement individualisés.

Lors de cette mise à jour, plusieurs éléments ont tout particulièrement été analysés: l'histoire infectieuse des patients, l'efficacité des cytokines, les incidents apparus sous cytokines, le risque leucémogène. Une estimation du rapport bénéfice risque est effectuée.

1 Histoire infectieuse des patients: La gravité des épisodes infectieux est nettement plus marquée pour les patients dont la neutropénie a un caractère permanent. Ceci concerne les patients porteurs de glyco-génose Ib et bien entendu la neutropénie congénitale sévère, en particulier si des mutations du gène ELA2 sont présentes. Les neutropénies cycliques présentent également un risque infectieux non négligeable. Huit décès des suites de sepsis incontrôlable ont été observés, uniquement chez des patients qui ne recevaient pas de cytokine au moment de l'épisode infectieux.

2 Efficacité des cytokines: L'efficacité du G-CSF apparaît évident pour la plupart des patients chez les 126 patients à qui il a été prescrit. Huit échecs (absence d'élévation des polynucléaires) du traitement par G-CSF ont cependant été notés dont 3 chez des patients avec une neutropénie congénitale sévère, 3 chez des patients porteurs de maladie de Shwachman et 2 chez des patients adultes porteurs de neutropénie LGL. A noter que la définition de l'échec est plus stricte pour les patients avec une neutropénie congénitale sévère que pour les autres catégories de patients, avec du G-CSF donné plus longtemps (plus de 15 jours) à des doses plus élevées (au moins 50 µg/kg par jour) que dans les autres pathologies où l'échec est décrété après un schéma plus léger. Aucun des échecs à forte dose n'a pu être rattrapé par une autre cytokine (GM-CSF, SCF...).

3 Incidents de gravité modérée (grade OMS < 4) sous G-CSF: Les effets secondaires modérés sont assez rarement notés (douleurs osseuses ou articulaires, éruption cutanées, protéinurie, anémie, thrombopénie). Parfois ces événements disparaissent alors même que le traitement par cytokine n'est pas arrêté.

4 Risque leucémogène: Treize cas de transformation maligne ont été notés, sur la base d'examen cytologique et cytogénétique. Dans les déterminants des leucémies secondaires deux éléments apparaissent importants :

A) les patients porteurs d'un syndrome de Shwachman Diamond et les patients porteurs de neutropénies congénitales sévères sont les seuls groupes de patients où des leucémies secondaires ont été observé.

B) Sur l'ensemble des patients porteurs de neutropénies constitutionnelles, il existe une corrélation entre l'exposition au G-CSF, représentée par la dose moyenne par injection et la dose cumulée de G-CSF et le risque leucémique.

Le lien entre exposition au G-CSF et le risque leucémique est également observée lors de l'analyse des données du registre international.

**Rapport bénéfice risque** : L'utilisation du G-CSF a transformé le pronostic infectieux des patients porteurs de neutropénie chronique. Dans un nombre limité de cas, chez les patients qui nécessitent les doses les plus importantes de G-CSF et à un rythme le plus intense, le G-CSF est apparu lié à une augmentation du risque de transformation maligne, alors que ce risque est déjà important chez ces patients en l'absence de G-CSF. Malgré tout, il ne semble pas médicalement fondée de contre indiquer le traitement par G-CSF chez les patients porteurs de neutropénies chroniques, vu l'effet protecteur du G-CSF par rapport à des infections vitales. Un suivi médullaire, cytogénétique attentif de ces patients est indispensable. Il est utile pour les patients dépendant de fortes doses de G-CSF de discuter d'une transplantation médullaire.

**L'ensemble de ces résultats nous conduit à proposer les recommandations suivantes:**

- a) il n'existe pas de contre-indication à l'utilisation du G-CSF dans les neutropénies chroniques**
- b) les indications de traitement et les schémas thérapeutiques doivent être individualisés et il doit toujours être recherché la dose unitaire de traitement et le rythme d'injection le plus bas possible tout en maintenant une prévention des infections satisfaisante**
- c) la surveillance de ces patients doit comporter un examen cytologique et cytogénétique médullaire régulier. L'étude moléculaire du récepteur au G-CSF est recommandée sur l'examen médullaire de ces patients.**
- d) L'étude génétique du gène ELA 2 apparaît très utile dans le cas des neutropénies congénitales sévères.**
- e) Parmi les examens de surveillance non hématologiques, l'exploration de l'ostéodensité de ces patients est hautement souhaitable, de même qu'une surveillance rénale, comportant une échographie rénale et une protéinurie des 24 heures.**
- f) Les patients qui ont reçu à ce jour plus de 10 mg/kg de dose cumulée de traitement par G-CSF ou qui ont des besoins en G-CSF au delà de 10 µg/kg/jour doivent faire l'objet d'une surveillance médullaire avec un examen cytogénétique annuel et faire discuter une transplantation médullaire.**

## **7 Références**

## 8 ANNEXES:

### 1 Médecins et centres participants:

Centre	Médecin(s)	Adresse
AMIENS	Dr PAUTARD	Service d'Héματο-Oncologie Pédiatrique CHU d'Amiens Hopital Nord place Victor Pauchet AMIENS 80054
ANGERS	Dr RIALLAND Dr PELLIER	Pédiatrie A CHR d' Angers 4 avenue Larrey ANGERS 49000
ANGERS gastro	Pr JL GINIES	département de Pédiatrie CHU d'Angers Angers 49033 cedex
BESANCON	Dr PLOUVIER Dr RORLICH	Unité d'Héματο-Oncologie Pédiatrique CHU de Besançon 2 place Saint Jacques BESANCON 25030
BICETRE PG	Dr BADER-MEUNIER Dr LEVASSEUR Pr DOMMERGUES Pr TCHERNIA	Service de Pédiatrie Générale Hopital Bicêtre 78 rue du Général-Leclerc Le Kremlin Bicêtre 94275
BICETRE Hepato	Dr DEBRAY	Service d'Hépatologie pédiatrique Hopital Bicêtre 78 rue du Général-Leclerc Le Kremlin Bicêtre 94275
BORDEAUX	Dr PEREL Dr MICHEAU Dr NOTZ Dr ALADJIDI Dr BERTHOU Dr LEMOINE	Service de Pédiatrie B Hopital des enfants Pellegrin Place Amélie Raba Léon BORDEAUX 33076
BREST	Dr BERTHOU Dr LEMOINE	Service d'héματο-oncologie Pédiatrique CHU Hopital Morvan 5 avenue Foch BREST 29200
CAEN	Dr BOUTARD Dr MINCKES	Unité d'Immuno-Héματο-Oncologie pédiatrique CHRU de Caen avenue Cote de Nacres CAEN 14033
CLAMART	Prr LABRUNE	Service de pédiatrie générale Hôpital A Bécélère av de la porte de Trivaux Clamart 92
CLERMONT FERRAND	Pr DEMEOCQ Dr PAILLARD	Service d'héματο-oncologie Pédiatrique CHU Hotel Dieu Boulevard Léon Malfreyt BP 69 CLERMONT FERRAND 63003
CLERMONT FERRAND gastro	Dr M MEYER	Service de pédiatrie B Hôpital de l'Hotel Dieu 11 Boulevard léon Malfreyt BP 69 CLERMONT FERRAND 63003
COLMAR	Dr E MASSON-LIEBLICH	Service de Pédiatrie CHG Le Parc 46 rue du Stauffen BP 535 68021 Colmar Cedex

Centre	Médecin(s)	Adresse	
CRETEIL	Pr DELACOURT Dr LEMERLE	Service de Pédiatrie	Centre Hospitalier Inter-Communal 40 avenue de Verdun CRETEIL 94000
DIJON	Dr COUILLAUD	Unité d'Immuno-Hémato-Oncologie pédiatrique	CHRU de Dijon Hopital d'enfants 10 boulevard De Lattre De Tassigny DIJON 21034
GRENOBLE adulte	Dr LEGER Dr SOTTO	service d'hématologie	CHRU de grenoble BP 217 GRENOBLE 38043 cedex0
GRENOBLE Gastro	Dr JP CHOURAQUI	Unité de Gastro-entérologie pédiatrique	CHRU de grenoble BP 217 Grenoble cedex 09 38043
GRENOBLE Pédiatrie	Dr PLANTAZ	Unité d'Hémato-Oncologie Pédiatrique	CHRU de grenoble BP 217 GRENOBLE 38043
LENS	Dr P MOREL	service d'hématologie Clinique	CH Dr Schaffner 99 route de la bassée Sac Postal n° 8 62307 Lens Cedex
LE MANS	Dr SCHOEPFER	Service de Pédiatrie	CH Le Mans 194 avenue Rubillard LE MANS 72037
LILLE hémato adulte	Dr BAUTERS	Service d'Hématologie adulte	Hopital CI Hurriez Place de Verdun LILLES 59037 cedex
LILLE CHU hémato pédiatrique	Dr NELKEN	Service d'Hématologie pédiatrique	Hopital Jeanne de Flandre Place de Verdun LILLES 59037 cedex
LILLE Gastro	Dr L MICHAUD	Pédiatrie UPB	Hôpital Jeanne de Flandres Place de Verdun Lille cedex 59037
LIMOGES	Pr DE LUMLEY Dr PIGUET	Unité d'Immuno-Hémato-Oncologie pédiatrique	CHRU 2 avenue M LutherKing LIMOGES 87042
LYON debrousse	Pr BERTRAND Pr PHILIPPE Dr GALAMBRUN	unité d'Hématologie-Oncologie Pédiatrique	Hopital Debrousse 29 rue Sœur Bouvier LYON 69233
LYON Herriot	Dr LAVAUD	service de maladie métabolique Hépatogastro-entérologie	Hopital E Herriot place d'Arsonval LYON 69437
MARSEILLE pédiatrie	Dr MICHEL Dr THURET	service d'hématologie pédiatrique	Hopital de la Timone Bd Jean Moulin MARSEILLE 13385
MARSEILLE adulte CAC	Dr STOPPA	service d'hématologie	Centre Paoli Calmette 232 Bd Sainte Margueritte Marseille 13009
MARSEILLE gastro	Pr J SARLES	Service de pédiatrie	Hopital de la Timone Bd Jean Moulin 13385 Marseille cedex 5

	Médecin(s)	Adresse	
MONTPELLIER	Dr MARGUERITTE Dr F BERNARD	service de Pédiatrie III	CHRU Arnaud de Villeneuve 555 route de Ganges MONTPELLIER 34059
MONTPELLIER Gastro	Dr DRIEU	Service de Pédiatrie II	CHRU Arnaud de Villeneuve 555 route de Ganges Montpellier cedex 34059
MULHOUSE	Dr	service de Pédiatrie	Hopital du Hasenrain 87 avenue d'Altkrich BP 1070 68051 MULHOUSE cedex
NANCY	Dr LATGER	Laboratoire d'Hématologie	Hopitaux de Brabois / rue du morvan VANDOEUVRE cedex 54511
NANCY	Dr BORDIGONI Pr SOMMELET	service de médecine infantile II	Hopitaux de Brabois /Hopital d'enfant rue du morvan VANDOEUVRE cedex 54511
NANCY	Pr WITZ	Service de médecine A Hématologie adulte	Hopitaux de Brabois rue du morvan VANDOEUVRE cedex 54511
NANCY Gastro	Dr A MORALI	service de médecine infantile III	Hopitaux de Brabois /Hopital d'enfant rue du morvan Vandoeuvre cedex 54511
NANTES	Dr THOMAS Dr MECHINAUD	Unité d'Hématologie-Oncologie Pédiatrique	Hotel Dieu Place A Ricordeau NANTES 44035
NECKER (Paris) UIH	Pr FISCHER Pr BLANCHE Dr CASANOVA Dr PICARD DR OUACHE Dr QUARTIER Dr DEBRE	Unité d'Immuno-Hématologie Pédiatrique	Hopital Necker Enfants Malades 149 rue de Sèvres PARIS 75015
NECKER (Paris) Gastro-entérologie pédiatrique	Pr J SCHMITZ Dr O GOULLET	Service de Gastro-entérologie pédiatrique	Hopital Necker Enfants Malades 149 rue de Sèvres PARIS 75015
NECKER (Paris) adulte	Dr VEIL Dr HERMINE Pr VARET	Service d'Hématologie Adulte	Hopital Necker Enfants Malades 149 rue de Sèvres PARIS 75015
NICE CHU	Dr MONPOUX Dr SIRVENT	Clinique médicale infantile	Hopital de Cimiez avenue Reine Victoria NICE 06 003
NICE Lenal	Dr DEVILLE	service d'Hémo-Oncologie	Fondation Lenal 57 avenue de la Californie NICE 06000

	Médecin(s)	Adresse	
ORLEANS	Dr MONCEAUX Dr LEGAC Dr SCHOENWALD	service de Pédiatrie Générale Laboratoire d'hématologie	CHR d'Orléans rue de la Madeleine Orléans 45000
PAPEETE	Dr PAPOUIN-RAUZY	Service de Pédiatrie	CH DE Mamao BP 1640 Papeete Polynésie Française
PAU	Dr MERLET	Service d'Hématologie	CH de PAU 4 Blvd Hauterive BP 1156 64046 PAU université Cedex
POITIERS	Dr MILHOT	Servie d'Hématologie Pédiatrique	CHU de Poitiers Hopital Jean Bernard 350 avenue Jacques Coeur POITIERS 86000
QUIMPER	Dr BLAYO	Service de Pédiatrie	CH de Cornouaille Hôpital Laennec 14 avenue Y Thepot BP 1757 29107 Quimper cedex
R DEBRE (Paris)	Dr BENSAID Dr YAKOUBEN	Service d'Hématologie Pédiatrique	Hopital Robert Debré 48 boulevard Serrurier PARIS 75019
R DEBRE (Paris) Gastro	Pr CEZARD	Service d'Hépatogastro-entérologie et nutrition pédiatrique	Hopital R Debré Bd Serrurier Paris 75019
REIMS	Dr BEHAR Dr MUENZER	unité d'Hémo-Oncologie Pédiatrique	Hopital Américain 45 rue Cognacq Jay REIMS 51100
RENNES	Dr EDAN Pr LEGALL Dr GANDEMER	Unité d'Hématologie-Oncologie Pédiatrique	CHU 16 avenue de Bulgarie RENNES 35000
ROUBAIX	Dr PLANTIER	Service d'Hématologie Clinique	Hôpital V PROVO 17 Bd LACORDAIRE BP 359 59056 ROUBAIX Cedex 1
ROUEN hématologie pédiatrique	Pr VANNIER	service d'hématologie Pédiatrique	CHU, Hopital Charles Nicolle 1 rue Germont ROUEN 76031
SAINT ETIENNE	Dr BERGE Pr JL STEPHAN	Unité d'hématologie-oncologie pédiatrique	CHU Hopital Nord avenue Albert Raimond Saint PRIEST en Jarez 42277
SAINTES	Dr ANSOBORLO	Service de Pédiatrie	Centre Hospitalier de Saintes BP 326 17108 Saintes
SAINT LOUIS (Paris) Pédiatrie	Dr BARUCHEL Dr LEBLANC	Unité d'Hématologie Pédiatrique	Hopital Saint Louis 1 avenue C Vellefaux PARIS 75475

	Médecin(s)	Adresse	
SAINT LOUIS (Paris) Immuno adulte	Pr BROUET Pr FERMANT Dr RAFFOUX	Unité d'Immunologie clinique	Hopital Saint Louis 1 avenue C Vellefaux PARIS 75475
SAINT LOUIS (Paris) Unité de Greffe	Dr SOCIE Dr ESPEROU Pr GLUCKMAN	Unité de Transplantation médullaire	Hopital Saint Louis 1 avenue C Vellefaux PARIS 75475
STRASBOURG	Pr LUTZ Dr BOILLETOT-BABIN	service d'Hématologie pédiatrique	CHR Institut de Puériculture 23 rue de la porte de l'Hopital STRASBOURG 67091
TOULOUSE	Pr ROBERT Dr SUC Dr RUBIE Dr BERTALOZZI	Unité d'Hématologie Pédiatrique	Oncologie CHRU Hopital Purpan 1 place du Dr Baylac TOULOUSE 31059
TOULOUSE pédiatrique	gastro Dr P BROUE Pr GISOLFI	Unité d'Hépatogastro-entérologie et nutrition pédiatrique	Hopital Purpan 1 place du Dr Baylac Toulouse cedex 31059
TOURS Hémato/oncologie	Dr LEJARS Pr LAMAGNERE	Unité d'Immuno-Hémato-Oncologie pédiatrique	CHU de Tours Hopital de Clocheville 49 boulevard Béranger TOURS 37044
TOURS Gastro/génétique	Pr C MAURAGE	Service d'hépatogastro-entérologie et nutrition pédiatrique	CHU de Tours Hopital de Clocheville 49 boulevard Béranger Tours 37044
TOURS immuno adulte	Pr LEBRANCHU	service d'Immunologie clinique	CHU de Tours Hopital de Clocheville 49 boulevard Béranger TOURS 37044
TROYES	Dr DINE	service d'hématologie clinique	CHG de Troyes
TROUSSEAU hémato-Onco	Dr DOLLFUS Dr DONADIEU Dr LANDMAN Pr LEVERGER	service d'Hémato-Oncologie Pédiatrique	Hopital Trousseau 26 avenue de Dr A Netter Paris
TROUSSEAU Gastro	Pr GIRARDET Dr P TOUNIAN	service de gastro-entérologie	Hopital Trousseau 26 avenue de Dr A Netter Paris

**2 Article rapportant les données du registre français  
accepté dans *The hematology journal***

**3 Article sur l'étude de la corrélation génotype phénotype au sein des neutropénies congénitales (hors Swachman Diamond) *BLOOD* juin 2004**

#### **4 Articles sur l'étude des mutations du récepteur au G-CSF chez les patients français accepté dans *Leukemia***

## **5 Transplantation médullaire dans les neutropénies congénitales sévères (soumis à Bone Marrow Transplantation)**

## **6 Article rapportant les données du registre international**

## **7 Article du registre international sur les effets secondaires modérés**

## **Registre français des neutropénies. Rapport remis à l'AFSSAPS. Juin 2004.**

### **Résumé :**

Nous présentons ici les données du registre français des neutropénies analysées au 31 mars 2003.

Le G-CSF est utilisé quotidiennement dans les neutropénies constitutionnelles depuis l'année 1988. La sévérité de la pathologie et la dangerosité potentielle du traitement alternatif au G-CSF (*i.e.* la transplantation médullaire) doivent être prises en compte lors de la synthèse des informations concernant le risque potentiel généré par le G-CSF et en particulier les leucémies secondaires. A défaut de séries prospectives, la nécessité d'un registre de ces patients - et non un simple registre post marketing du médicament - est apparue, à l'étranger comme en France, afin d'apprécier le rapport bénéfice - risque de ce traitement administré selon des schémas nécessairement individualisés.

L'analyse a porté sur 306 patients dont 231 patients avec neutropénie congénitale (101 patients avec neutropénie congénitale sévère, 60 patients avec neutropénie cyclique, 15 patients avec glycoséose Ib, 55 patients avec syndrome de Shwachman-Diamond) et 65 patients avec neutropénie de l'adulte (idiopathique ou LGL). Le suivi médian a été de 11 ans pour les patients avec neutropénie congénitale et de 7 ans pour les patients avec neutropénie acquise.

Lors de cette mise à jour, plusieurs éléments ont tout particulièrement été analysés:

1 Histoire infectieuse des patients: La gravité des épisodes infectieux est nettement plus marquée pour les patients dont la neutropénie a un caractère permanent. Ceci concerne les patients porteurs de neutropénie congénitale sévère, en particulier si des mutations du gène ELA2 sont présentes et les patients avec glycoséose Ib. Les neutropénies cycliques présentent également un risque infectieux non négligeable. Huit décès des suites de sepsis ont été observés, uniquement chez des patients qui ne recevaient pas de G-CSF au moment de l'épisode infectieux.

2 Efficacité du G-CSF: L'efficacité du G-CSF apparaît évident chez les 126 patients à qui il a été prescrit. Huit échecs (absence d'élévation des polynucléaires) du traitement par G-CSF ont cependant été notés dont 3 chez des patients avec une neutropénie congénitale sévère, 3 chez des patients porteurs de maladie de Shwachman et 2 chez des patients adultes porteurs de neutropénie LGL. La définition de l'échec est plus stricte pour les patients avec une neutropénie congénitale sévère que pour les autres catégories de patients. Aucun des échecs à forte dose n'a pu être rattrapé par une autre cytokine (GM-CSF, SCF...).

3 Incidents de gravité modérée (grade OMS < 4) sous G-CSF: Les effets secondaires modérés sont assez rarement notés (douleurs osseuses ou articulaires, éruption cutanée, protéinurie, anémie, thrombopénie). Ces événements disparaissent soit à l'arrêt du traitement, soit éventuellement spontanément sous traitement.

4 Risque leucémogène: Treize cas de transformation maligne ont été notés, sur la base d'examen cytologique et cytogénétique. Dans les déterminants des leucémies secondaires deux éléments apparaissent importants :

A) les patients porteurs d'un syndrome de Shwachman Diamond et les patients porteurs de neutropénies congénitales sévères sont les seuls groupes de patients où des leucémies secondaires ont été observées. Dans ces groupes de patients le taux de leucémie est de 10,8% et de 18,8%, respectivement à 10 ans et 20 ans d'âge. Cette incidence augmente jusqu'à 36% à 30 ans parmi les patients avec le syndrome de Shwachman-Diamond.

B) Sur l'ensemble des patients porteurs de neutropénies constitutionnelles, il existe une corrélation entre l'exposition au G-CSF, représentée par la dose moyenne par injection et par la dose cumulée de G-CSF, et le risque leucémique. Les groupes de patients les plus traités par G-CSF sont les patients avec neutropénies congénitales sévères puis, dans une moindre proportion, les patients avec glycoséose Ib et plus rarement les patients avec un autre diagnostic.

Le lien entre exposition au G-CSF et le risque leucémique est également observé lors de l'analyse des données du registre international.

**Rapport bénéfice risque :** L'utilisation du G-CSF a transformé le pronostic infectieux des patients porteurs de neutropénie chronique. Chez les patients qui nécessitent les doses les plus importantes de G-CSF et à un rythme le plus intense, le G-CSF est associé à une augmentation du risque de transformation maligne, alors que ce risque est déjà important en l'absence de G-CSF. Malgré tout, il ne semble pas fondé de contre indiquer le traitement par G-CSF chez les patients porteurs de neutropénies chroniques, en raison de l'effet protecteur du G-CSF vis à vis des infections vitales. La dose minimale doit toujours être recherchée lors d'un usage prolongé. Un suivi médullaire, cytogénétique attentif de ces patients est indispensable, d'autant plus que les besoins en G-CSF sont importants. Il est utile pour les patients dépendant de fortes doses de G-CSF d'évaluer l'intérêt potentiel d'une transplantation médullaire.