

## Interview Pr Vincent Barlogis- Responsable médical du CRMR constitutif CEREDIH et du CCMR CEREVANCE à Marseille- 2022

### « Des infections à répétition peuvent être dues à un déficit immunitaire »

#### Pr Vincent Barlogis

#### ❖ Centres et maladies prises en charge

Pr Barlogis,

Vous êtes pédiatre dans le service d'Hémato Immuno Onco Pédiatrique (dirigé par Pr H Chambost) à Timone Enfants, et coordonnez au sein du service le CRMR "*Déficits Immunitaires Héritaires (CEREDIH)*", ainsi que le CCMR « *Cytopénies autoimmunes de l'enfant* » (CEREVANCE), qui appartient au réseau de filière nationale MARIH.

Suite à la 15e Journée Maladies Rares

**00:30** Merci beaucoup Pr Barlogis d'être au RV pour nous parler de ces **centres** pour la PEC de ces maladies rares chez l'enfant. Pourriez-vous svp tout d'abord nous parler de leur **constitution, organisation** ?

➤ Centre constitutif de CEREDIH du centre de référence dirigé par Pr A Fisher à Necker labellisé centre de référence en 2017, après avoir été labellisé centre de compétence en 2009.

Le centre CEREDIH a 3 centres constitutifs, incluant ce centre de Marseille dont j'ai la responsabilité dédié à la greffe de moelle osseuse des déficits immunitaires primaires (DIP).

Il s'articule autour de 3 équipes :

- l'équipe pédiatrique que j'anime
- l'équipe de médecine adulte animée par le Pr Schleinitz
- et le laboratoire d'immunologie clinique animé par le Dr Vély sous la direction du Pr E Vivier

en association avec l'association de familles IRIS

➤ Centre de compétence de CEREVANCE labellisé en 2009, le travail est en partenariat avec le centre de référence localisé à Bordeaux

**02:50** Et en quoi consistent ces **déficits immunitaires héréditaires**, dits aussi primitifs ou primaires ? Elles sont classées sur Orphanet comme des maladies immunologiques et maladies génétiques rares.

➤ Le système immunitaire nous protège des microbes grâce à sa capacité à reconnaître les microbes comme étranger au « soi » et à les détruire grâce aux globules blancs. Sur les 25000 gènes que compte notre génome 2000 sont impliqués dans le bon fonctionnement du système immunitaire.

En 2022, on dénombre ~450 gènes (/2000) impliqués dans 350 déficits immunitaires ; il s'agit donc d'un groupe très hétérogène de maladies rares, **dont le point commun est le risque infectieux auquel est exposé le patient malade.**

La susceptibilité au risque infectieux peut être plus ou moins grave : ce risque peut être majeur dès la naissance lorsque le bébé est dépourvu de système immunitaire efficace : ce sont les « bébé-bulles » qui vont devoir recevoir une greffe de moelle osseuse dans notre service en urgence. Mais pour la plupart des DIP (déficits immunitaires primaires), la maladie est compatible avec la vie, et l'enjeu médical est d'en faire le diagnostic.

**5'57** Est-ce que ces maladies se **déclarent toujours chez l'enfant**, ou pas ?

➤ Ce sont toutes des maladies génétiques, constitutionnelles, et pourtant elles ne se manifestent pas toutes chez l'enfant. Il y a des déficits immunitaires héréditaires qui ne se manifestent qu'à l'âge adulte, en particulier le déficit immunitaire commun variable (DICV). En France, ~1/3 des maladies se découvrent à l'âge adulte. Et en pédiatrie, les DIP peuvent être diagnostiqués à tout âge, selon la gravité du déficit.

**7'20** Y-a-il parfois une part importante d'**errance diagnostique** (avant que le patient ne soit pris en charge par votre centre et/ou avant la cause du déficit génétique ne soit identifiée) ?

➤ Oui, ce sont des maladies rares dont les infections en sont le premier symptôme. Or, chez les enfants les infections sont très fréquentes, et **parfois, il est difficile de distinguer les infections banales des infections atypiques** justifiant de vérifier le bon fonctionnement du système immunitaire du patient par quelques examens complémentaires très simples.

Une fois que le DIP est fortement suspecté, l'identification du gène peut prendre plusieurs mois voire années mais de toute façon le patient aura une prise en charge adaptée.

**8'28** En ce qui concerne les **cytopénies auto-immunes (de l'enfant)**, ce sont des maladies caractérisées par la baisse d'un ou plusieurs types de cellules sanguines (plaquettes et/ou globules rouges). Certaines peuvent être secondaires à un déficit immunitaire primaire. Pouvez-vous svp nous indiquer d'autres causes éventuelles ?

➤ Les cytopénies auto-immunes peuvent effectivement survenir sur un terrain de déficit immunitaire, elles peuvent aussi parfois être associées à une maladie inflammatoire de l'adulte (lupus, sarcoïdose), mais le plus souvent elles sont isolées.

Conduisez-vous pour ces maladies une **analyse génétique** ?

➤ Lorsque le diagnostic de cytopénie auto-immune est certain, l'analyse génétique est systématique chez les enfants. On dispose maintenant des outils pour étudier un panel de gènes incriminés ou l'ensemble des gènes de l'organisme (exome : c'est ce qu'on utilise depuis 2 ans).

### ❖ Parcours du patient

**10'38** En ce qui concerne le **parcours du patient**, nous avons déjà évoqué la question de l'errance diagnostique. Pourriez-vous svp nous dire comment s'organise le **diagnostic** d'un "Déficit Immunitaire Héréditaire" (Centre CEREDIH) ?

➤ Soit la maladie est stéréotypée, le diagnostic ne fait aucun doute : on étudie directement le gène impliqué dans cette présentation caractéristique.

Soit on est certain que le patient a un DIP (parce qu'il a des infections inhabituellement graves, rares, ou que les explorations immunologiques sont pathologiques) et alors on a 2 stratégies : celle du panel, ou l'étude de l'exome qui est devenue facile et beaucoup moins chère. Les progrès dans l'identification de gènes impliqués dans les DIP ont été considérables ces 10 dernières années. L'inconvénient de la stratégie de panel est qu'elle doit être remise à jour quasi-annuellement, elle est vite dépassée.

**13'10** Et pour les **traitements disponibles ou en cours d'essai** pour les déficits immunitaires héréditaires ? Dans quel cas recourt-on à une **greffe de cellules souches hématopoïétiques** (ou greffe de moelle osseuse) ? Qu'est-ce que le traitement implique ?

➤ La greffe de moelle osseuse est le traitement de référence, c'est le seul traitement capable de guérir un déficit immunitaire héréditaire.

Ces maladies sont des maladies des globules blancs, et les cellules souches hématopoïétiques fabriquent tous les globules du sang, donc tous les globules blancs. La greffe de cellules souches hématopoïétiques est une procédure intensive qui consiste à détruire les cellules souches hématopoïétiques malades (avec de la chimiothérapie intensive) pour la remplacer par des cellules souches hématopoïétiques saines. Mais ce traitement est potentiellement dangereux, il nécessite une hospitalisation dans un secteur stérile pendant 50 jours, et on ne le propose que dans des formes graves de DIP. C'est-à-dire lorsque le risque lié à la maladie est supérieur au risque lié à la procédure de greffe.

Mais compte-tenu des progrès, en termes de diagnostic, de soins, et de préparation des cellules souches hématopoïétiques, le nombre de patients que l'on amène à la greffe augmente. En France on est passé d'une cinquantaine de patients greffés dans les années 2000 à 70 patients en 2015, et on dépasse la centaine cette année. C'est du fait de ce surcroît d'activité que notre centre a été labellisé comme centre de référence dédié à cette procédure.

**17'10** En ce qui concerne la **Transition Enfant/Adulte**, votre centre de référence a été pionnier dans ce domaine. Pouvez-vous nous l'évoquer ici ?

➤ Au cours des 20 dernières années, des progrès considérables dans la prise en charge des DIP ont été faits : diagnostics précoces grâce aux filières de soins, diagnostics précis grâce aux techniques d'analyse génétique à haut débit, progrès dans le diagnostic des infections et leur traitement. L'ensemble de ces progrès a changé l'espérance de vie des patients atteints de DIP qui, désormais, vont pour la plupart vivre une vie d'adulte proche de la normale. Pourtant, à l'exception des patients ayant bénéficié d'une greffe, ils resteront malades toute leur vie. La transition vers la médecine adulte est donc une période cruciale afin de permettre aux enfants malades devenus jeunes adultes d'entrer dans la vie adulte en ayant pris possession de leur maladie, leur soin et leur suivi. Avec M Schleinitz on s'attache à faire un recueil de l'expérience des jeunes adultes pour vérifier comment améliorer la transition, celle-ci n'étant pas toujours satisfaisante.

**20'38** Enfin peut-être pouvez-vous en dire un mot d'une action (réalisée ou en projet) avec une **association** comme **IRIS** ?

➤ IRIS est une association nationale très active dans le soutien aux patients atteints de DIP ainsi qu'aux familles. Pendant le COVID, grâce à IRIS, nous avons mis en place un système de veille mensuel afin de répondre aux questions de nos patients immunodéprimés vis-à-vis de la COVID, mais aussi afin d'alerter les pouvoirs publics sur les difficultés rencontrées par les patients.

Un projet auquel je tiens particulièrement est **d'améliorer l'hébergement des parents/accompagnants d'un enfant hospitalisé pour une greffe, en disposant d'un appartement d'accueil dédié**. Nous allons le relancer. Les enfants viennent pour une hospitalisation de 3 mois en moyenne, parfois plus. Comme nous sommes centre de référence (de recours), pour la greffe les personnes peuvent venir de loin (de toute la France, aussi de pays frontaliers de la Méditerranée).

## ❖ Recherche & Innovation

**24'10** Vous-même avez une activité importante pour la **recherche** et la formation, et votre service fait partie de la Fédération Hospitalière Universitaire Marseille-Immunopôle, pour la recherche translationnelle, et la formation. Aussi vous-même êtes affilié à l'équipe de Pr Pascal Auquier au département de santé publique de l'AP-HM.

Pourriez-vous nous parler ici plus particulièrement de vos **études sur la santé et la qualité de vie des enfants atteints de déficits immunitaires héréditaires** ?

➤ Effectivement, nous avons mis en place une cohorte nationale de patients atteints de DIP afin d'étudier de manière prospective le suivi à long terme de l'impact de la maladie sur l'état de santé des patients, leur qualité de vie, le devenir à l'âge adulte. Nos premiers travaux montrent que, malgré les progrès considérables en terme de survie, la maladie impacte lourdement la qualité de vie des patients adultes alors même qu'ils sont pris en charge dès l'enfance. Ce qui renforce notre détermination à améliorer la prise en charge quotidienne des patients.

Pour les patients qui ont pu bénéficier d'une greffe de moelle osseuse, l'état de santé et la qualité de vie sont améliorés.

Ce travail continue.

➤ On travaille en effet aussi avec les équipes des laboratoires d'immunologie de Marseille, et également avec les équipes de l'Institut Imagine pour une meilleure dissection moléculaire des mécanismes sous-tendant ces maladies rares.

Aujourd'hui mieux comprendre une maladie n'est pas seulement mettre le nom d'un gène responsable sur la maladie.

➤ On a fait des **progrès considérables sur la greffe de moelle osseuse**, mais aussi tout récemment sur des **médicaments –des biothérapies- qui agissent sur le fonctionnement du système immunitaire** : ce sont des anticorps monoclonaux qui sont capables soit de calmer un outil du système immunitaire qui s'emballe et le mettre au repos, soit de stimuler le système immunitaire. Les biothérapies ne peuvent être conçues que parce que l'on comprend mieux le dysfonctionnement généré par une anomalie génétique.

L'accès aux biothérapies pour les patients atteints d'un déficit immunitaire auxquels on ne pouvait proposer auparavant que les antibiotiques ou la greffe est un progrès thérapeutique majeur de ces 5 dernières années : **il est de plus en plus fréquent que le diagnostic moléculaire permette de proposer un traitement ciblé.**

**29:50** Et pour un avenir proche, y a-t-il encore des **espoirs/attentes thérapeutiques** ?

➤ Les progrès pour les déficits immunitaires bénéficient beaucoup de la recherche sur le cancer.

A moyen terme, ils sont de 4 ordres :

1. Le progrès du diagnostic moléculaire qui se développe considérablement depuis moins de dix ans en France, et qui permet souvent d'améliorer la prise en charge des patients
2. Le développement de traitements ciblés, qui dépend du diagnostic génétique, et qui change parfois la vie des patients traités
3. Les progrès de la greffe de cellules souches hématopoïétiques qui permettent de proposer cette procédure à de plus en plus de patients
4. Dans un avenir proches, nous allons pouvoir dépister à la naissance les formes grave de DIP (bébés-bulle) sur tout le territoire français. Ceci va nous permettre de greffer les enfants avant leurs premières infections

- L'inconnue reste la thérapie génique. Le premier modèle touchait pourtant les bébés-bulle mais nous sommes encore en attente de nouveaux protocoles.
- **Le dépistage néonatal a enfin été tout récemment élargi au déficit immunitaire combiné sévère (DICS : les bébés-bulle), ainsi d'ici 3 ans on devrait pouvoir dépister tous ces enfants atteints et les greffer avant qu'ils ne fassent leurs premières infections.**

**32'19** Merci beaucoup à Pr Barlogis de toutes ces informations, et **on attend aussi le congrès international pour les déficits immunitaires à Marseille en 2024.**  
Et nous vous souhaitons une très bonne continuation.