

Anémie hémolytique auto-immune et syndrome d'Evans de l'enfant

N. Aladjidi, H. Fernandes, G. Leverger, T. Leblanc, Y. Pérel, et le groupe national CERVANCE
Centre de référence national des cytopénies auto-immunes de l'enfant

J. Hadjadj, C. Picard, F. Rieux-Laucat, B. Neven, A. Fischer
Laboratoire du CEDI, Necker, INSERM U163, IMAGINE



Journée interactive filière MARIH Océan Indien, Vendredi 4 Octobre 2019

AHAI et syndrome d'Evans de l'enfant

- Savoir éliminer les **diagnostics différentiels**, savoir faire le diagnostic des **formes secondaires**
- Connaître la prise en charge d'une anémie aigüe avec mise en jeu du **pronostic vital**
- Connaître les indications et les modalités des **traitements de seconde ligne**
- Connaître l'**histoire naturelle** de l'AHAI et du syndrome d'Evans de l'enfant et la **surveillance** au quotidien et au long cours

Journée MaRIH
Océan Indien

Diagnostic d'une anémie hémolytique

- Clinique

- Asthénie, pâleur, tachycardie
- Ictère
- Splénomégalie
- Urines rouges, marron, porto
- Non spécifique : fièvre, douleur abdominale, vomissements



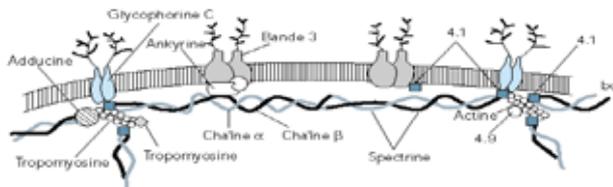
- Biologique

- NFS, hémoglobine, VGM, frottis
 - Réticulocytes > 120 000 G/L
 - Haptoglobine (Se 100%)
 - Bilirubine indirecte/libre (Se 80%)
 - LDH (Se 80%)
 - Hémoglobinurie
-
- Mécanisme périphérique
 - Myélogramme non indispensable
 - 2 examens clefs : frottis sanguin et test de Coombs

AH corpusculaires (héréditaires)

Anomalies de la membrane

- Sphérocytose
- Elliptocytose
- Pyropoikilocytose
- Stomatocytose



Hémoglobinopathies
Drépanocytose
Thalassémies

Enzymopathies
Déficit G6PD
Déficit PK
...

+ AH corpusculaire acquise: HPN

AH extra-corpusculaires (acquises)

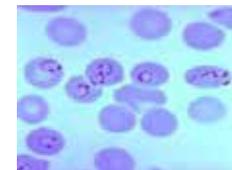
Immunologiques

- Incompatibilité fœto-maternelle
- Accident transfusionnel
- Médicamenteuses
- Auto-immunes (AHA)



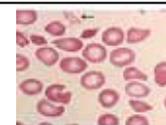
Infectieuses et parasitaires

- Paludisme
- Clostridium



Mécaniques

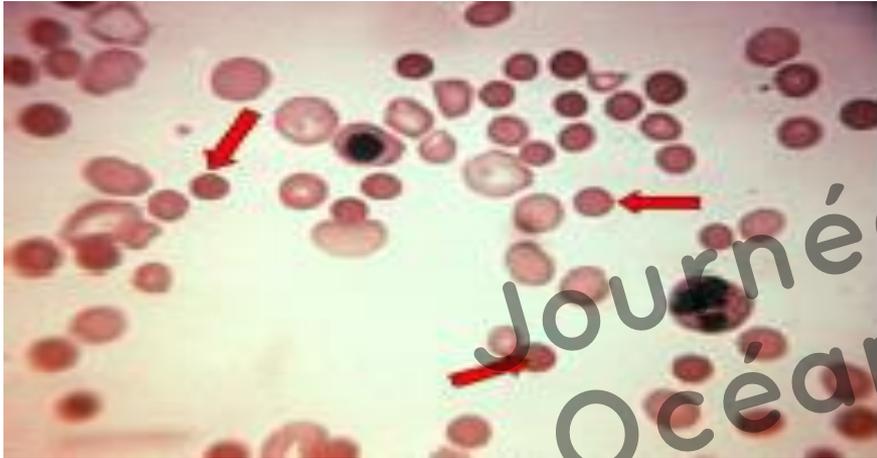
- PTT, SHU
- Brûlures
- CEC, valves cardiaques



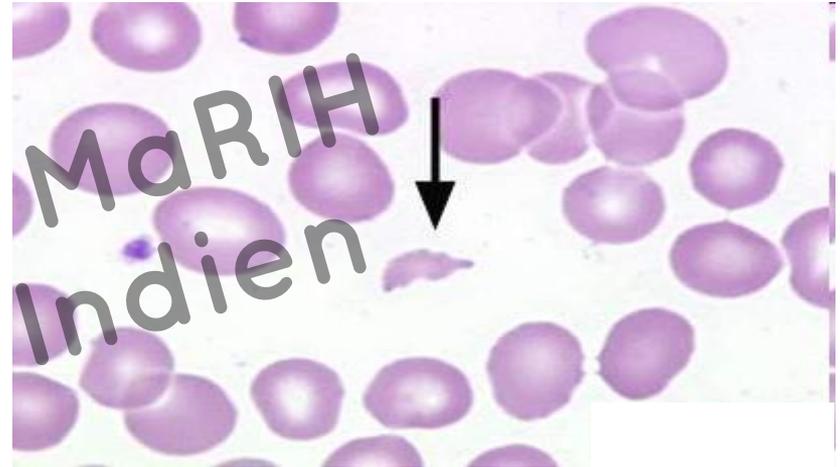
Toxiques

- Champignons
- Venins

Frottis sanguin



Sphérocytose
Non spécifique de micro-sphérocytose
Fréquente dans l'AHAI ++



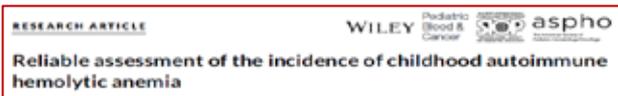
Rechercher des schizocytes
Hémolyses mécaniques
Diagnostic différentiel ++

AHAI non sélectionnées de l'enfant N = 265

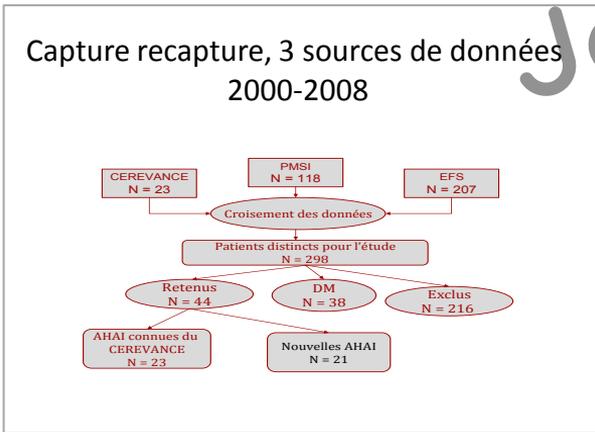
Un diagnostic et un traitement urgents

Infection préalable	60 %
Sévérité clinique initiale Collapsus, coma, insuffisance rénale	3 %
Hb médiane au diagnostic Nadir d'Hb à 48h :	6 g/dL (2 à 10,9) 4 g/dL
Reticulopénie < 100 000* * Ascension > 100 000 en 6 jours (1 to 70), infection initiale à parvovirus : 3/87	39 %
Test de Coombs	
Ig G	42 %
Ig G + c	33 %
c isolé (30% avec agglutinines froides)	24 %
Ig A	1 %

Epidémiologie et description clinique

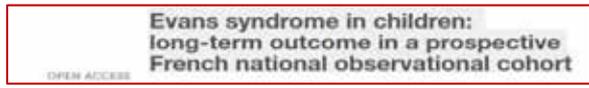
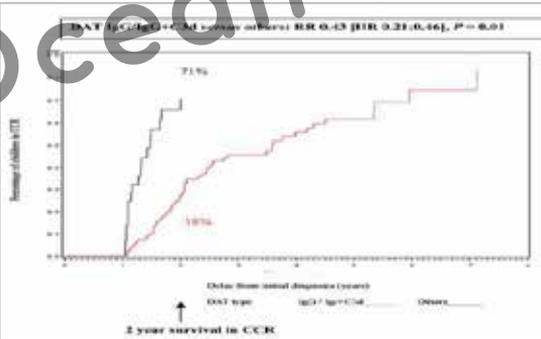


Incidence AHAI région Aquitaine (5 dpts)
0.81 cas / 100 000 < 18 ans
 Incidence PTI
 2.83 cas / 100 000 < 18 ans*



N = 265 AHAI,
une maladie différente du PTI

Syndrome d'Evans 37%
 Guérison à 5 ans 50%
 Valeur pronostique du type de Coombs

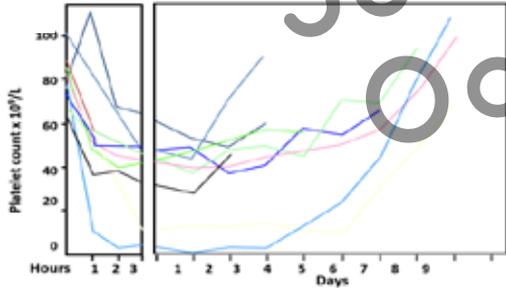
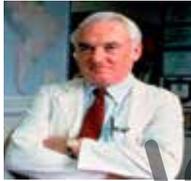


N= 156 syndrome d'Evans,
Suivi médian 7.8 ans (0.1-28.3)

PTI et AHAI séquentiels	54%
Consanguinité	8%
Dysimmunité familiale	22%
Dépendance traitements	71%
Décès	10%
Manifestations immunopathologiques	78%

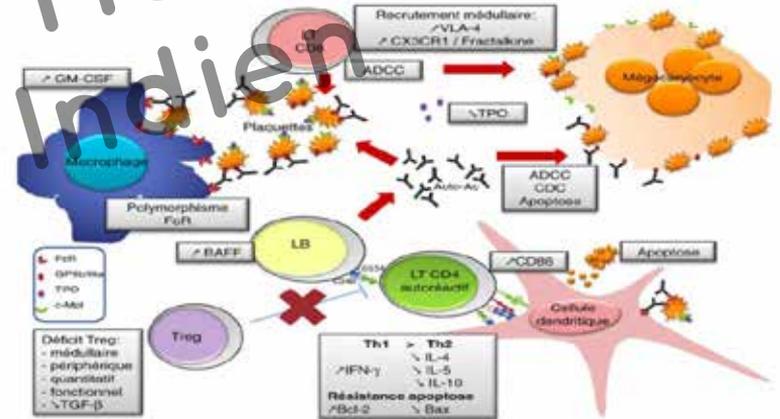
Décrypter la physiopathologie des cytopénies auto-immunes

1951 : le PTI est une maladie médiée par les auto-anticorps



Harrington et al, J Lab Clin Med 1951

2018 : le PTI est une maladie multifactorielle : génétique, environnement, immunité, apoptose, moelle



Audia et al, Rev Med Int 2011

AHAI primaire ou secondaire ?

Principales maladies ou circonstances pouvant être associées aux anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI) à anticorps « chauds » (AHAI « secondaires »)

Hémopathies

- Leucémie lymphoïde chronique
- Leucémie aiguë lymphoblastique
- Lymphome malin non hodgkinien de type B
- Lymphadénopathie angio-immunoblastique
- Maladie de Hodgkin
- Myéodysplasies
- Myélofibrose

Autres tumeurs

- Thymome
- Kyste dermoïde de l'ovaire
- Carcinomes

Maladies auto-immunes ou inflammatoires

- Lupus systémique
- Syndrome primaire des antiphospholipides
- Polyarthrite rhumatoïde
- Rectocolite hémorragique
- Maladie de Biermer
- Myasthénie
- Hépatite auto-immune
- Thyroïdites
- Sarcoïdose
- Fasciite de Shulman

Infections

- Mononucléose infectieuse
- Infection chronique par le VHC
- Tuberculose
- Syphilis

Médicaments [17,18]

Autres circonstances

- Grossesse
- Insuffisance rénale chronique
- Post-allogreffe de moelle

Michel et al, 2007

Table I. Causes of secondary Evans syndrome and autoimmune haemolytic anaemia in children.

Infections	Epstein-Barr virus Cytomegalovirus Human Immunodeficiency Virus Helicobacter Pylorii Hepatitis C virus Mycoplasma pneumoniae Parvovirus B19 Common-Variable Immuno-Deficiency (CVID) Severe Combined Immuno-Deficiency (SCID) Di George syndrome Selective IgA deficiency Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) Lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor (LRBA) deficiency Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4 (CTLA4) deficiency Phosphoinositide 3-kinase delta (PI3KD) mutations Castleman disease Systemic lupus erythematosus Anti-phospholipid syndrome Rheumatoid arthritis
Immunodeficiencies and Lymphoproliferative disorders	Giant-cell hepatitis
Autoimmune and Rheumatology disorders:	
Malignancies	Lymphoma Leukemia Myelodysplasia
Other	Drugs Vaccination Stem cell transplantation

Adulte ≠ Enfant

AHAI / Evans de l'enfant

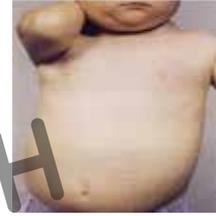
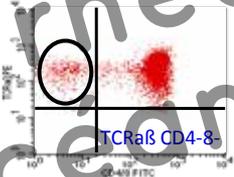
Rechercher un déficit immunitaire primitif

- Défaut de l'homéostasie
 - ALPS (FAS, Caspase 10)
 - APECED (AIRE)
 - IPEX (FOX P3)
- Déficiences immunitaires combinées (CIDs)
 - Syndrome de Wiskott-Aldrich
 - Défaut d'expression des HLA classe II
 - Déficit en adénosine déaminase (ADA)
 - Syndrome HIGM : déficit CD40L, CD40
 - Déficit hypomorphe en RAG1...
- Déficiences immunitaires humorales
 - Syndrome HIGM : déficit en AID
 - « DICV » et nouveaux DIP...

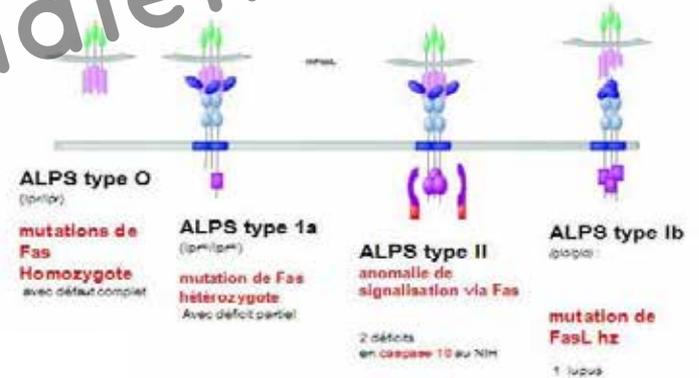
Autoimmune lymphoproliferative syndrome ALPS

1995 : Auto-immune Lymphoproliferative Syndrome

- Lymphoprolifération chronique de début précoce
- Autoimmunité : 52% cytopénies autoimmunes, 11ES/90
- Histoire familiale
- Hypergammaglobulinémie (IgA, IgG)
- ↑ DNTs CD3+ CD4- CD8-
- ↑ vitamine B12
- ↑ FAS ligand circulant
- ↑ IL10
- Anomalies fonctionnelles apoptose
- Séquençage génomique FAS, FAS-L (CASP), N-RAS, K-RAS
- Tri des DNTs et séquençage FAS : ALPS somatique



Classification : génétique et fonction



Mutations germinales et somatiques dominantes : pénétrance complète
Mutations germinales haplo-insuffisantes : pénétrance incomplète
Mutations somatiques ou pertes de fonction du 2^{ème} allèle

Syndrome de Wiskott-Aldrich

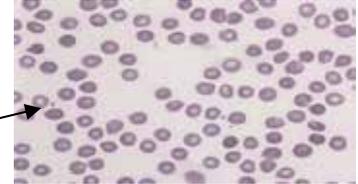


Table I. Scoring System to Define Clinical Phenotypes Associated with WASP Mutations

Score	XLT		XLT		Classic WAS		XLN
	<1	1	2	3	4	5	0
Thrombocytopenia	-/+	+	+	+	+	+	-
Small platelets	+	+	+	+	+	+	-
Eczema	-	-	(+)	+	++	(+)/+/++	-
Immunodeficiency	-	-(+)	(+)	+	+	(+)/+	-
Infections	-	-	(+)	+	+/+++	(+)/+/+++	-
Autoimmunity and/or malignancy	-	-	-	-	-	+	-
Congenital neutropenia	-	-	-	-	-	-	+

Garçon, eczéma, thrombopénie VPM<7, DIP (défaut B et T progressif)

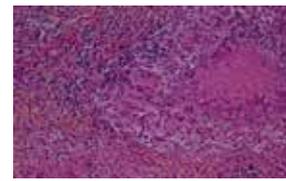
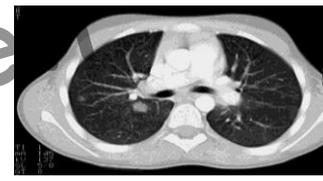
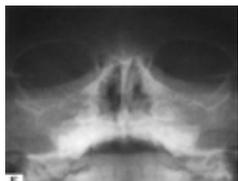
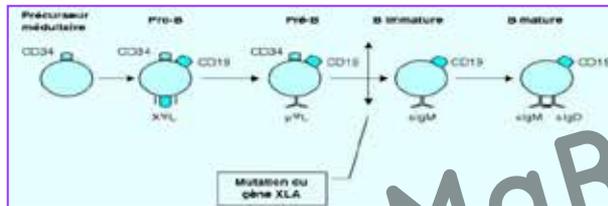
Protéine WASP du cytosquelette

Mutations du gène WAS en Xp11.23

30-40% des patients ont une AHA1 ou un SE

Hypogammaglobulinémies

Déficit immunitaire commun variable (DICV)



Infections

Maladie granulomateuse, prolifération lymphoïde
Rhumatisme inflammatoire, syndrome sec
Entéropathies inflammatoires
Cirrhose biliaire primitive, Biermer
Syndrome néphrotique, vascularite

Malade hétérogène

Auto-immunité chez 25% des patients

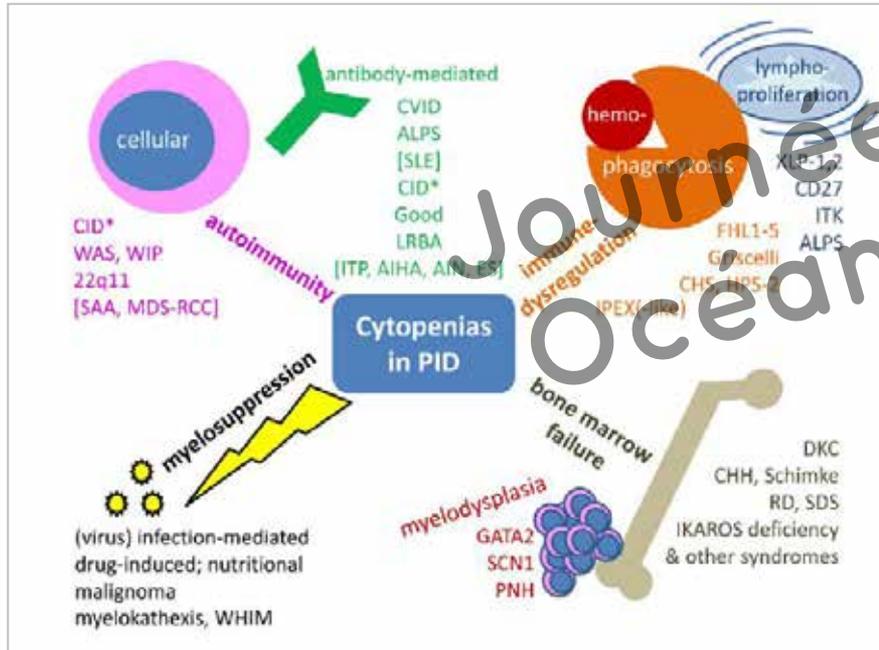
En cours de classification moléculaire

Cytopénie autoimmune secondaire à un DIP

Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment

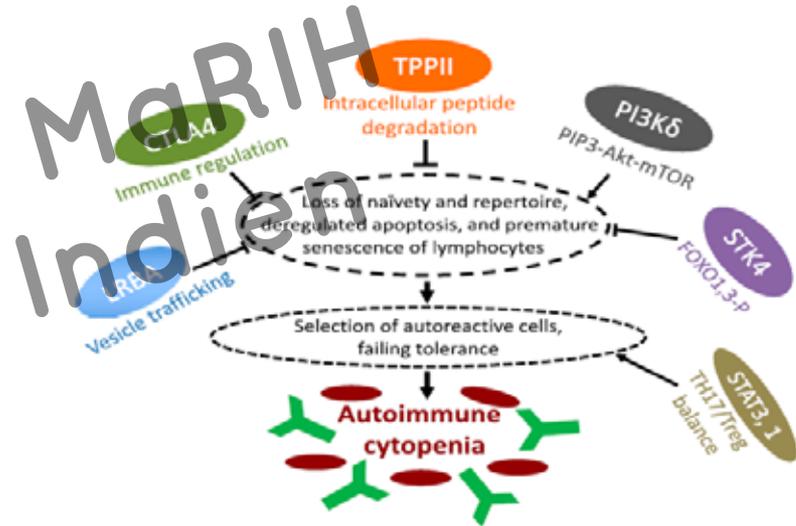
Markus G. Seidel

Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Division of Pediatric Hematology-Oncology, Medical University Graz, Graz, Austria



Seidel et al, Blood 2014

Nouveaux gènes



Seidel et al, Blood 2015

Garçon
Parents cousins germains
Tante maternelle Basedow

Hypogammaglobulinémie

Maladie
coeliaque

Lymphoprolifération non maligne

PTI + AHAI IgG + NAI

Diagnostic de mutation
hétérozygote gain de
fonction de STAT3

10 mois



3 ans



5 ans



13 ans



Journée MaRIH
Océan Indien



Traitement continu ou intermittent par IgIV + corticoïdes

Garçon
Parents consanguins

AHAI IgG

PTI + NAI

Hypogammaglobulinémie

Entéropathie
auto-immune
sévère

DDB

Diagnostic de mutation
homozygote de LRBA

3 ans
↓

4 ans
↓

5 ans
↓

7 ans
↓

10 ans
↓

18 ans
↓

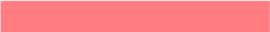
Journée MaRIH
Océan Indien



Traitement continu ou intermittent par IgIV + corticoïdes



Cyclosporine 2000-2004



MMF 2004-2006



Azathioprine



Remicade 2012



Azathioprine 2001-2002



Rituximab 2002

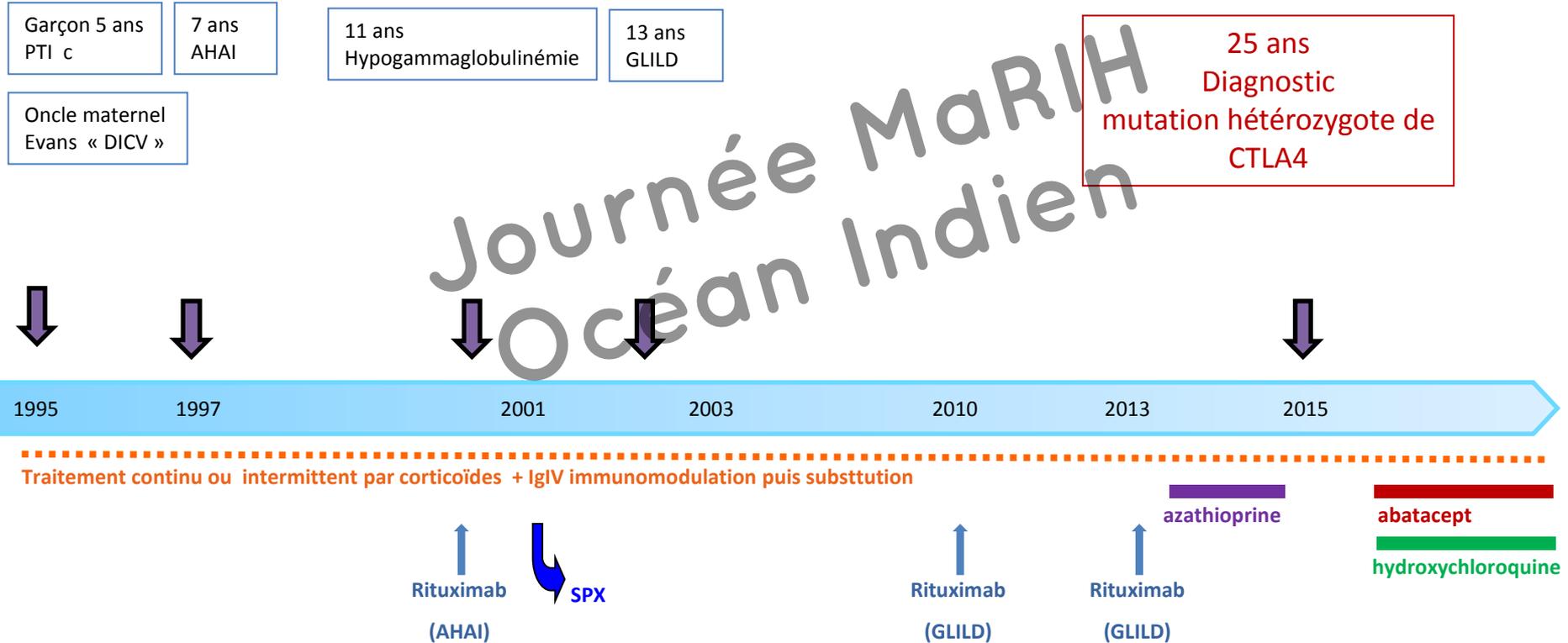


Purinethol 2011



Humira 2012

Le diagnostic d'une anomalie génétique causale permet un traitement ciblé



Le syndrome d'Evans de l'enfant révèle-t-il une maladie sous jacente ?



Frédéric Rieux-Laucat
Immunogenetics of pediatric autoimmune diseases



Capucine Picard
Hôpital Universitaire Necker - Centre d'Etude des Déficiences Immunitaires (CEDI)

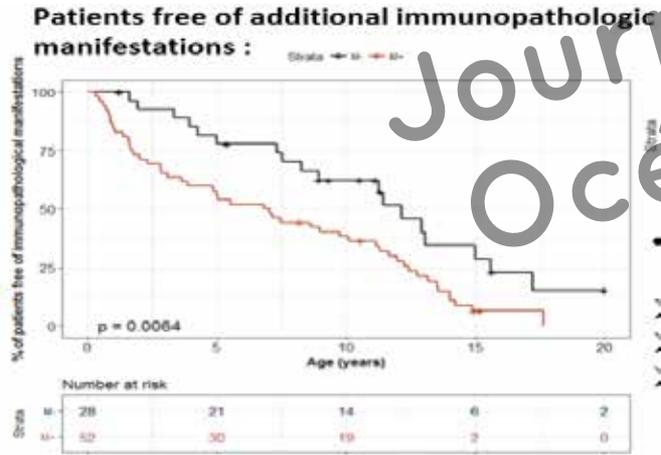
Sanger (2004), NGS (2016), WES (2018)

Journée MaRIH
Océan Indien

Le syndrome d'Evans de l'enfant révèle une maladie sous jacente

N = 80 patients, suivi médian 9.1ans (0.2-29)

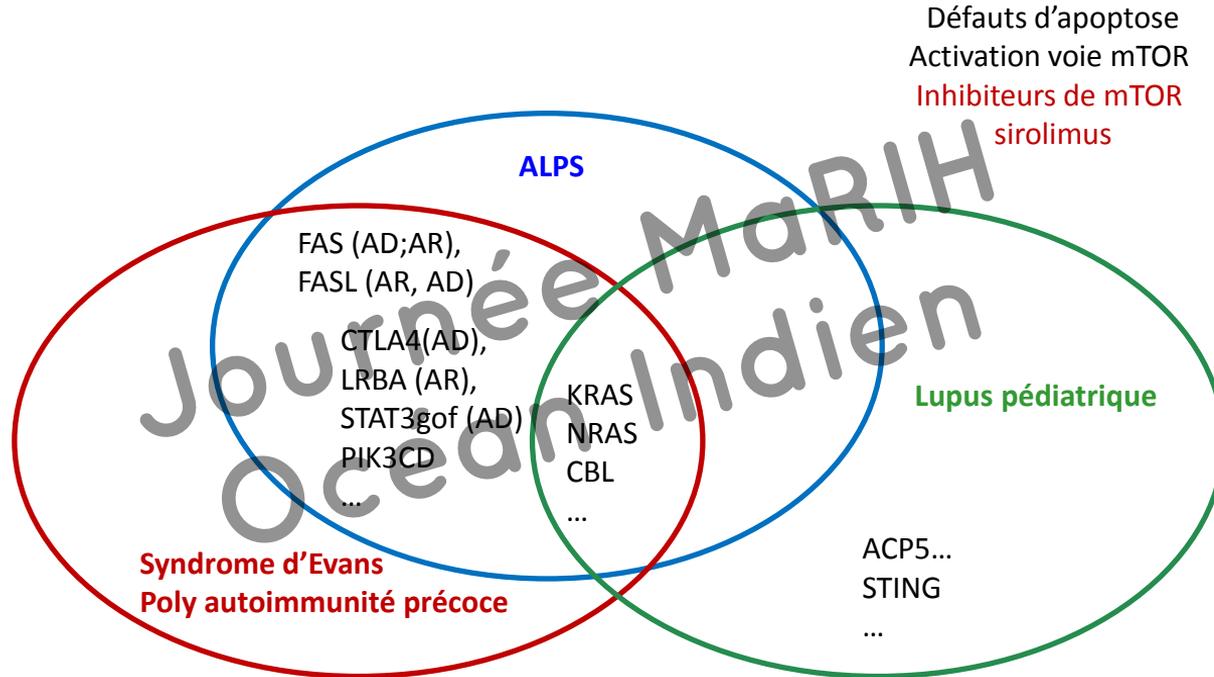
Consanguinité	13%
M. Immunopathologiques apparentés 1°	30%
Manifestations immunopathologiques	78%



65% des patients (52/80) ont une anomalie moléculaire, germinale ou somatique...

- **Anomalies connues récurrentes : 40% (N=32)**
 - ALPS, TNFRSF6 (n=7)
 - KRAS/RALD (n=2)
 - CTLA4 (n=8), LRBA (n=5)
 - STAT3 GOF (n=5)
 - RAG hypomorphe (n=2)
 - PIK3CD (n=1), CBL (n=1), ADAR1 (n=1)
- **Anomalies nouvelles: 25% (N=20)**
- **Aucune anomalie : 35% (N= 28)**

Evans à début pédiatrique : mieux comprendre pour mieux soigner



Défauts d'apoptose
Activation voie mTOR
Inhibiteurs de mTOR
sirolimus

Points de contrôle activation LT
CTLA4-Ig abatacept
abatacept+hydroxychloroquine

Hyperproduction d'IFN type-I
JAK inhibiteurs ruxolitinib

Comment évoquer une anomalie génétique sous jacente ?

- Anamnèse familiale
- Regard clinique « interniste », description précise du phénotype et des pathologies d'organe (histologie, microbiologie)
- Examens immunologiques de première ligne (CHG/CHU), puis immunologiques et génétiques spécialisés (CEDI/IMAGINE)
- Discussions en RCP (CEREVANCE le 1^{er} mardi du mois 13h-14h), **intérêt thérapeutique+++**
- Suivi longue durée, multidisciplinaire, coordonné, TRANSITION pédiatrie-adulte

AHAI et syndrome d'Evans de l'enfant

- Savoir éliminer les **diagnostics différentiels**, savoir faire le diagnostic des **formes secondaires**
- Connaître la prise en charge d'une anémie aiguë avec mise en jeu du **pronostic vital**
- Connaître les indications et les modalités des **traitements de seconde ligne**
- Connaître l'**histoire naturelle** de l'AHAI et du syndrome d'Evans de l'enfant et la **surveillance** au quotidien et au long cours

Tours, Alexis né le 23/10/1996

Laurence Jourdain, Pascale Blouin

Octobre 2010, 14 ans : PTI, IgIV

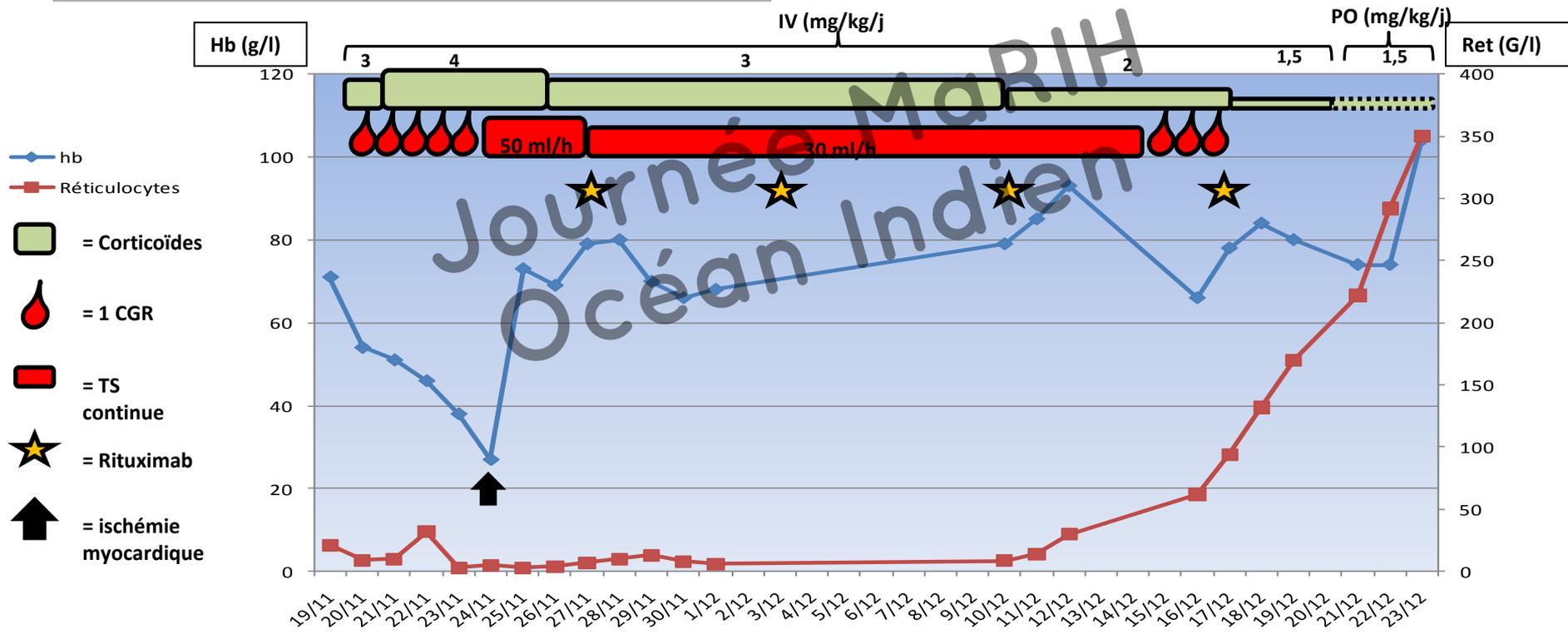
Déficit en IgA

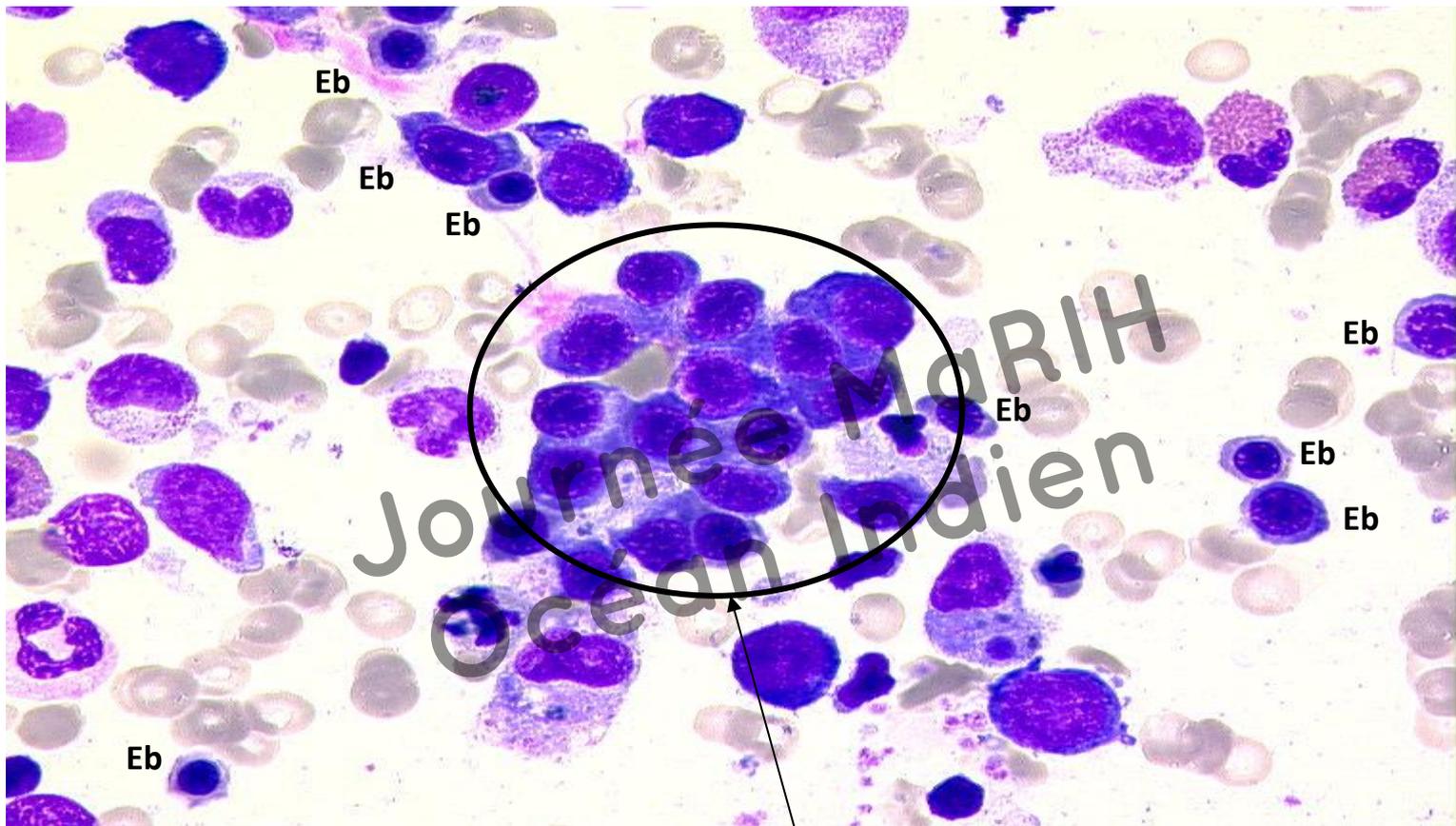
Novembre 2010, AHAI Coombs IgG (IgG1 anti-e), réticulopénie

Transfusion continu 1 mois, corticothérapie 13 mois, RTX 4

Syndrome d'Evans

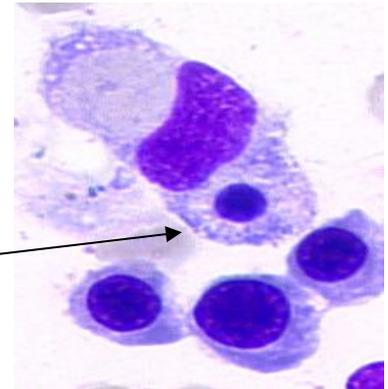
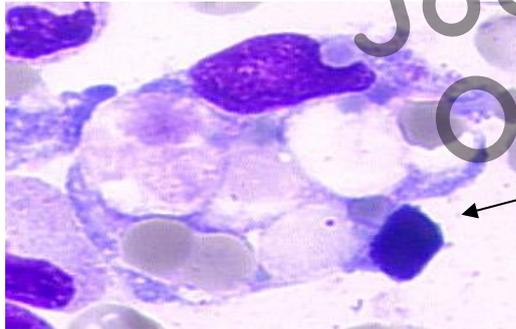
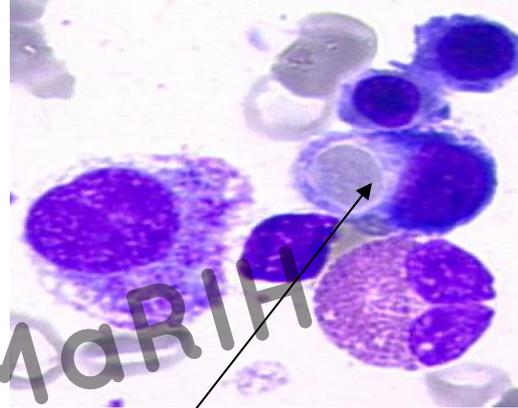
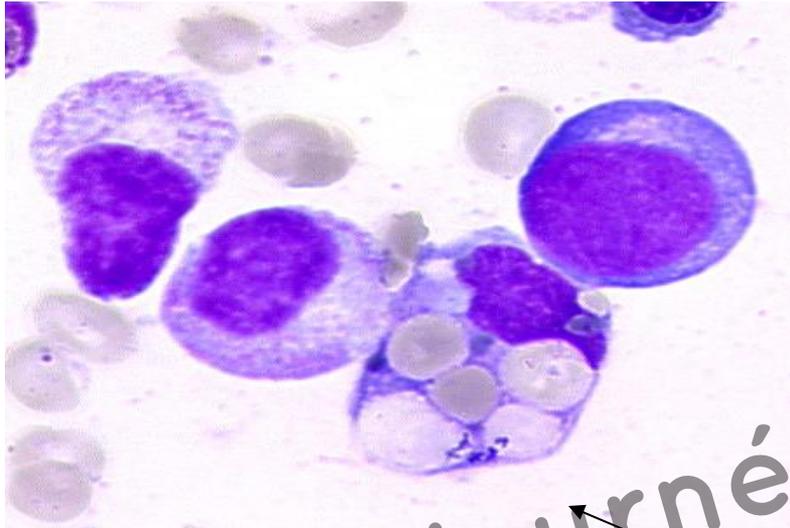
Juin 2019, 23 ans, suivi adulte, poussées de PTI chronique, hémochromatose





Hyperplasie érythroblastique

Amas d'érythroblastes



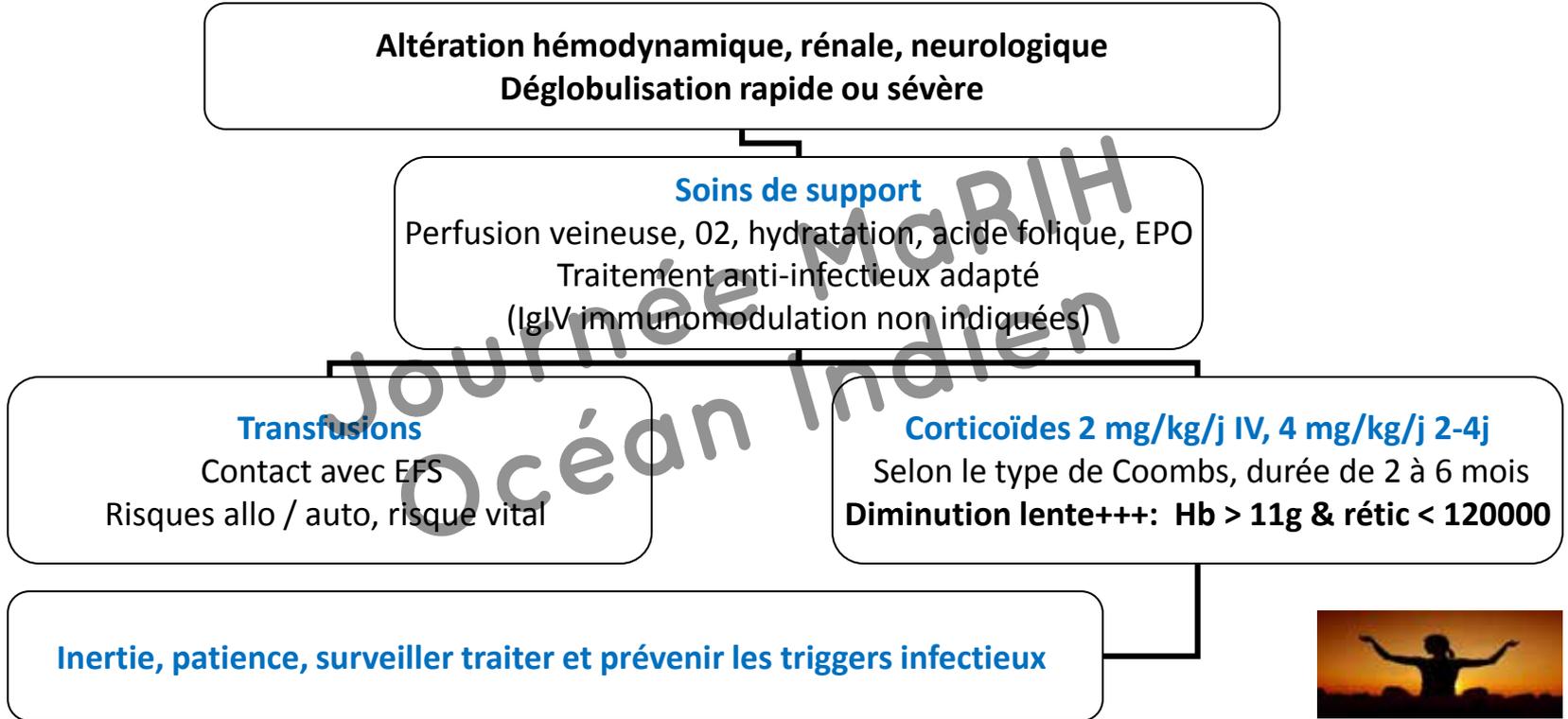
Journée MARIH
Océan Indien

Hématies
phagocytées

Noyau
d'érythroblaste?

Hyperplasie macrophagique avec images d'hémophagocytose / érythrophagocytose

AHAI de l'enfant : prise en charge de première ligne urgente



Indication d'un traitement de 2^{ème} ligne : 30%

- **Réponse initiale insuffisante à la corticothérapie**
 - Besoins transfusionnels au-delà de J14 à 2 mg/kg/j
 - Hémolyse au-delà de J30
- **Echec de décroissance de la corticothérapie**
 - > 3 mois de corticothérapie > 1 mg/kg/j ou > 30 mg
- **2^{ème} poussée**
 - Seul ou à visée d'épargne de corticothérapie

AHAI et syndrome d'Evans de l'enfant

- Savoir éliminer les **diagnostics différentiels**, savoir faire le diagnostic des **formes secondaires**
- Connaître la prise en charge d'une anémie aigüe avec mise en jeu du **pronostic vital**
- Connaître les indications et les modalités des **traitements de seconde ligne**
- Connaître l'**histoire naturelle** de l'AHAI et du syndrome d'Evans de l'enfant, et la **surveillance** au quotidien et au long cours

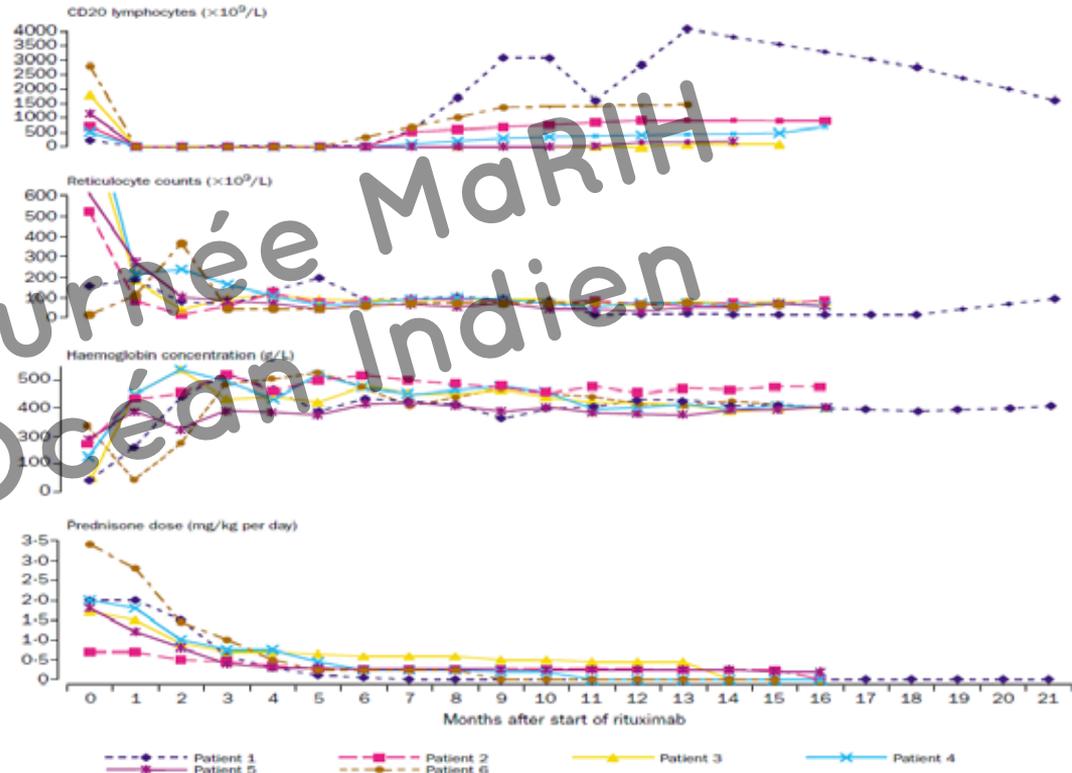


Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab

Pierre Quartier, Benoît Brethon, Pierre Philippet, Judith Landman-Parker, Françoise Le Deist, Alain Fischer

THE LANCET • Vol 358 • November 3, 2001

- 6 enfants
- Epargne corticoïdes
- Rémission entre 15 et 22 mois

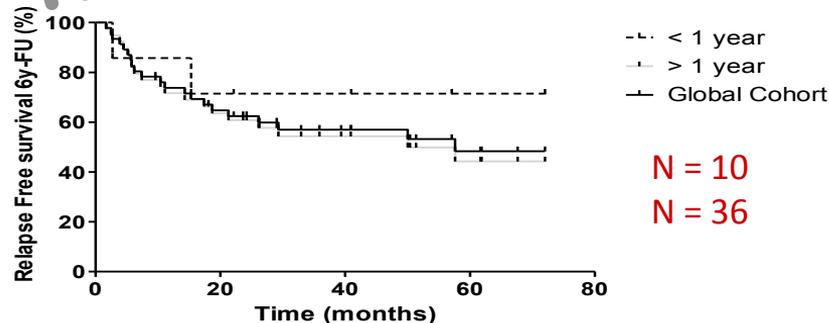
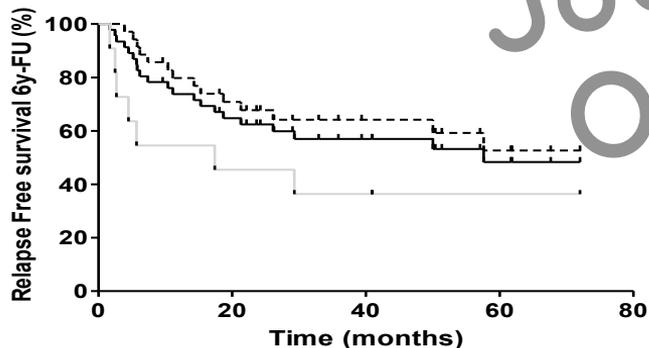


Changes in biological variables and prednisone treatment during rituximab therapy

Benefits of rituximab as a second-line treatment for autoimmune haemolytic anaemia in children: a prospective French cohort study

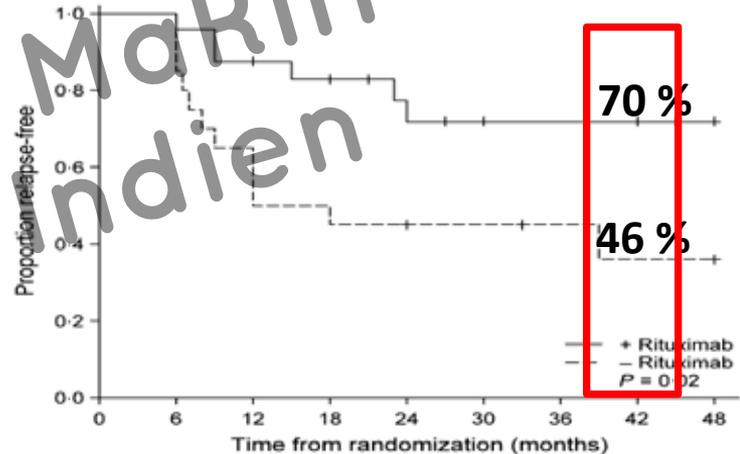
Ducassou et al, EHA 2016, BJH 2017

N = 61 enfants, réponse 75% (40 RC + 6 RP), survie sans rechute à 6 ans 48%
20 rechutes, délai médian 10 mois (1.7-57)
Epargne des corticoïdes
Hypogammaglobulinémie définitive chez 4 patients



A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy *versus* glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia

- Essai phase III, prospectif randomisé contrôlé, 65 patients
- Prednisolone 1,5 mg/Kg/j puis décroissance sur 4-8 semaines
- +/- Rituximab: 375 mg/m²/sem x 4



Recommandations pour l'utilisation du rituximab dans une AHAI de l'enfant

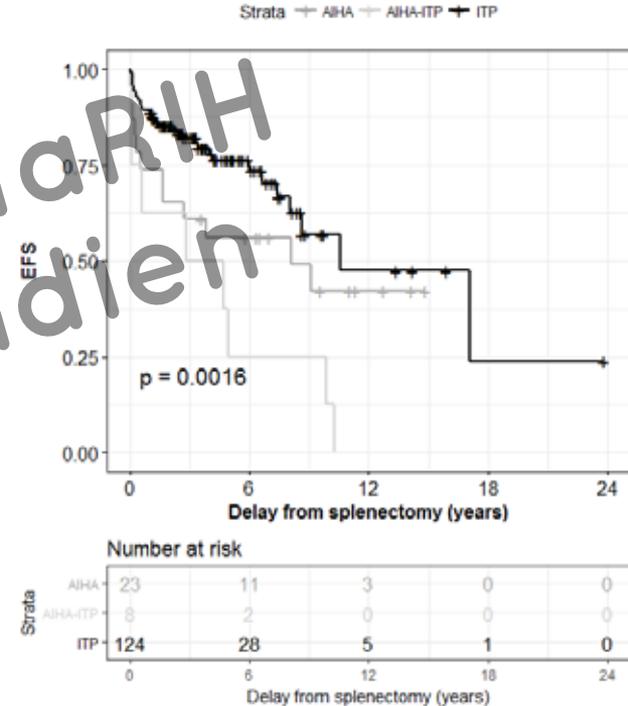
- Discuter les indications au cas par cas en hématologie spécialisée (RTU)
- Evaluer le degré de déficit immunitaire, autant que possible vacciner avant
- Administrer le rituximab en hôpital de jour, sous surveillance (allergie, choc)
- 375 mg/m² S1, S2, S3, S4
- Surveiller dans l'année qui suit, régulièrement, jusqu'à normalisation, le phénotypage des lymphocytes B (CD19, CD20) et le dosage pondéral d'Ig (substitution si infections et IgG bas)
- En cas de fièvre : conduite à tenir // aplasie fébrile ou post-splénectomie.

La splénectomie est moins efficace pour les AHAI/Evans que pour les PTIc

N = 156 splénectomies (1986-2015, 18 centres en métropole), suivi médian 4.9 ans (1-24)

Survie à 5 ans sans traitement de seconde ligne

PTI-C isolé	77%	(IC 69-85)
AHAI isolée	56%	(IC 36-83)
Syndrome d'Evans	25%	(IC 39-80)



Quator de secondes lignes utilisées en pédiatrie

Azathioprine

Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases

53 adultes PTIc
« réponse » 64%

AMM en pédiatrie
Peu couteux
Dosages sanguins

Quinquandon et al, Am J Haematol 1989

Mycophenolate mofetil

8 études < 100 enfants
« Réponse » 62-82-100%
Mini AUC

Sirolimus

16 enfants PTIc Evans
12 enfants Evans
« ALPS like »
« réponse » 75%-66%
Dosages sanguins

Howard et al, BJH 2002; Hou et al, Eur J Hematol 2003; Zang et al, Acta Pharmacologica 2005; Provan et al AMJH 2006; Guirat-Dhouib et al, J Ped Hematol-Oncol 2010; Rao et al, BJH 2005; Miano et al BJH 2015 2016; Bride et al, Blood 2015; Panigrahi PBC 2016

Ciclosporine

30 enfants PTIc
« réponse » 57%

Treatment with cyclosporin in auto-immune cytopenias in children: The experience from the French cohort
OBS'CEREVANCE

34 enfants (CEREVANCE)
15 AHAI, 12 Evans, 7 PTI
AHAI: « réponse » 46%
Evans: « réponse » 50%
Dosages sanguins

Liu et al, Annal Hematol 2016
Penel et al, Am J Hematol, 2018

En résumé

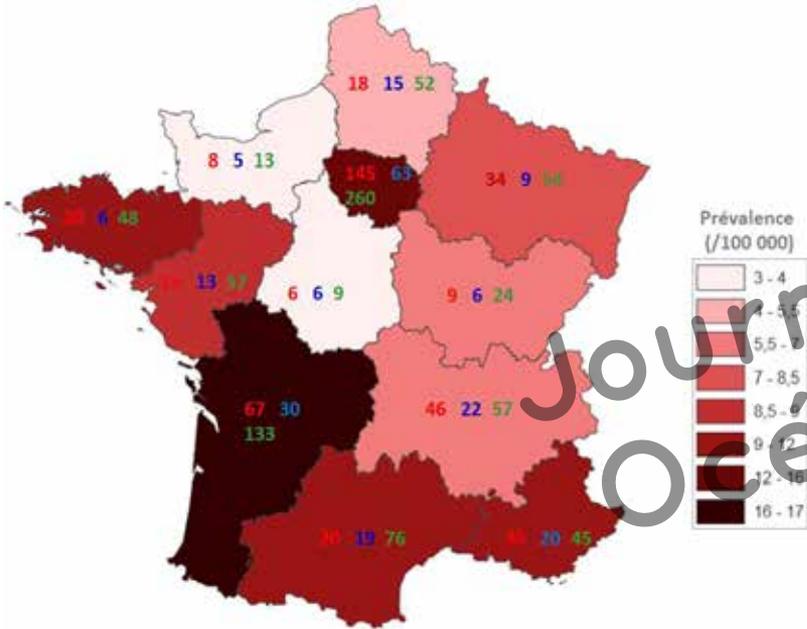
- Transfuser peut sauver la vie, trop transfuser aggraver la situation
- Corticothérapie précoce et prolongée 6 mois : patience, inertie et fragilité du système
- IgIV non utiles
- Rituximab en 2^{ème} ligne : avec précautions d'usage
- Mycophenolate mofetil / azathioprine / sirolimus : bonne alternative si « ALPS like »
- Splénectomie : moins efficace pour AHAI / Evans que pour PTI, risques
- Place des traitements ciblés (abatacept, eculizumab, ruxolitinib), des traitements d'exception (plasmaphérèses, bortezomib...), de l'allogreffe de moelle
- Poursuivre le suivi longue durée, transition-relai équipe adulte, éducation thérapeutique

AHAI et syndrome d'Evans de l'enfant

- Savoir éliminer les **diagnostics différentiels**, savoir faire le diagnostic des **formes secondaires**
- Connaître la prise en charge d'une anémie aigüe avec mise en jeu du **pronostic vital**
- Connaître les indications et les modalités des **traitements de seconde ligne**
- Connaître **l'histoire naturelle** de l'AHAI et du syndrome d'Evans de l'enfant et la **surveillance** au long cours

Journée MaRIH
Océan Indien

Cohorte prospective nationale OBS'CEREVANCE 2004 - 2019 : n= 1465

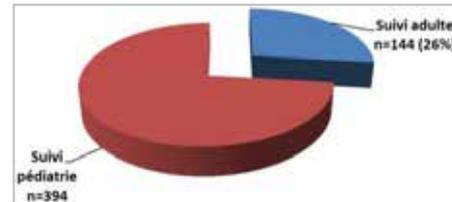


	Nb	Suivi médian	Primaires
PTI chronique (> 12 m)	n = 833	5.9 a (0.1-25.5)	97 %
AHA isolée	n = 417	2.8 a (0-27.5)	89 %
Syndrome d'Evans (SE)	n = 215	8.8 a (0.1-37.8)	65 %

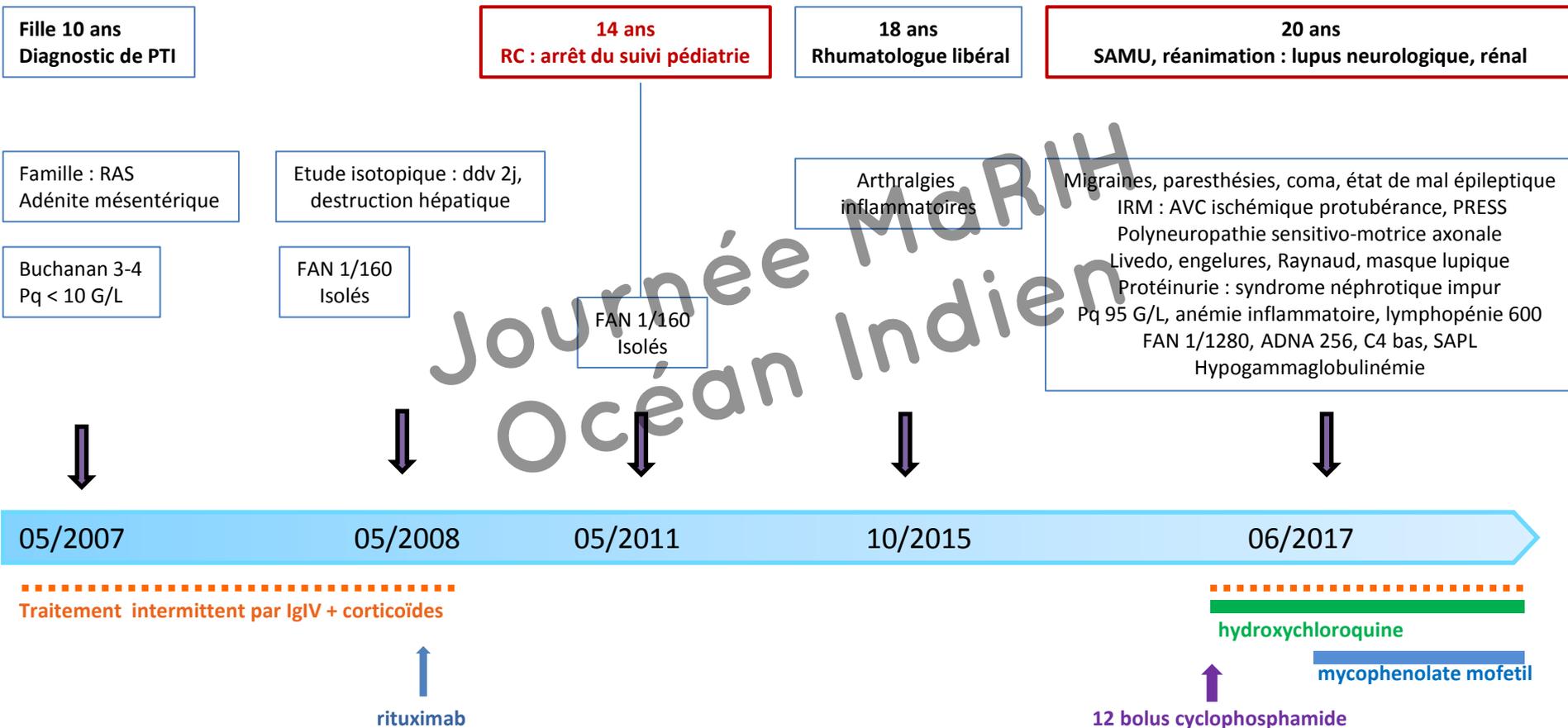
Mortalité 2% (n = 33)

Poursuivre un suivi annuel longue durée
 Manifestations immunopathologiques, infections, lupus, hypogammaglobulinémie et DIP, hémopathies, effets indésirables au long terme des ttt

Patients > 18 ans à ce jour : n = 688 (47%)



Evolution imprévisible de la maladie : anticipation, coordination

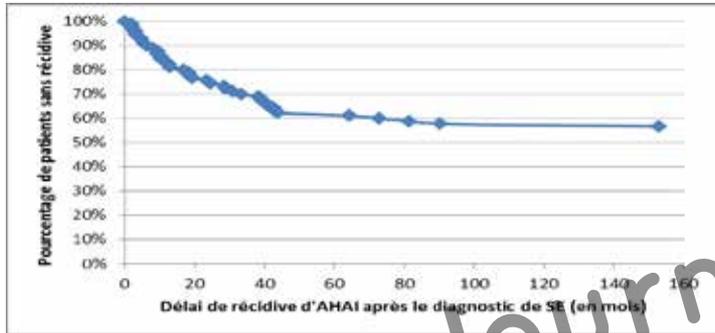


L'histoire naturelle des cytopénies AI de l'enfant

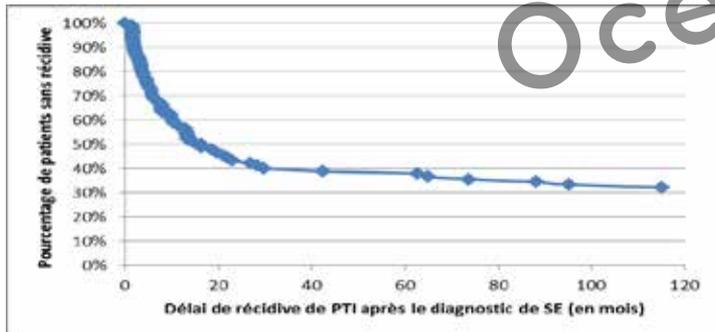
- Evolution vers un lupus : PTI chroniques (3%), AHAI (2%) syndrome d'Evans (10%)
 - Parmi 192 patients avec FAN $\geq 1/160$
N=49 (25%) ont un lupus critères SLICC dans un délai médian de 2.1 ans (0.5-14)
 - Facteurs prédictifs :
Filles, âge élevé, FAN $\geq 1/320$, syndrome d'Evans

Syndrome d'Evans de l'enfant : organiser la transition

Survie sans poussée d'AHAI à 5 ans 61%



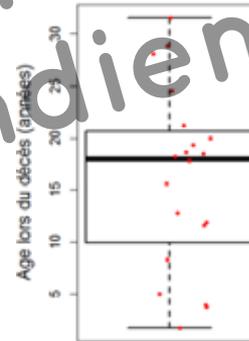
Survie sans poussée de PTI à 5 ans 38%



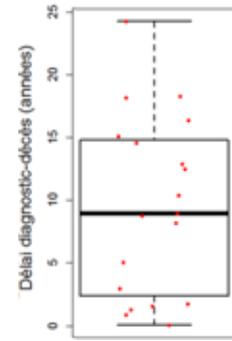
« Red flag for pediatricians »

Mortalité 10% (21/203)

A l'âge de la transition (maladie / traitements)



Age médian
17.8 ans (1.7-31.6)



Délai médian / diagnostic
8.9 ans (0.1-24.3)

Enquête de la filière MARIH sur la transition

Le point de vue des parents (43) et patients (38) Importance du rôle du médecin traitant

Très important, le plus important, primordial, essentiel, central, écoute de proximité

Il doit être bien informé
Parfois ce sont les patients qui lui apprennent la maladie.

Il a un langage moins technique et plus compréhensif
Il donne des explications plus détaillées et moins de termes médicaux incompréhensibles.

Il faut chercher à l'impliquer au maximum.
C'est un lien qu'il faut privilégier.

Relai, coordination, facilitateur, médiateur, centralisateur, interface.
Facilite le suivi et la communication.
Permet une réelle fluidité dans la circulation des informations.

Conclusion

- Les AHAI en apparence post-infectieuses ne doivent pas être banalisées
- Le syndrome d'Evans est plus sévère que l'AHAI isolée et s'intègre souvent dans une maladie immunopathologique plus large : maladies rares, hétérogènes, d'évolution imprévisible
- Les patients avec PTI, AHAI ou Evans diagnostiqués à l'âge pédiatrique et d'évolution chronique justifient un relai de suivi à l'âge adulte
- Ces enfants doivent être explorés et suivis dans le centre spécialisé de leur région, inclus dans les cohortes (OBS'CEREVANCE) et registres (CEREDIH).
- L'AHAI et le syndrome d'Evans de l'enfant sont dans une grande proportion de cas secondaires à une anomalie génétique du système immunitaire
- Ceci a des conséquences directes sur la prise en charge thérapeutique (traitements ciblés, allogreffe), le conseil génétique et le suivi au long terme.

Remerciements



Helder Fernandes, Guy Leverger, Thierry Leblanc, Yves Pétel, et toutes les équipes



Frédéric Rieux Laucat
Eva Levy, Caroline Besnard, Jérôme Hadjadj
Aude Magerus
Alain Fischer



Jérémie Rosain, Capucine Picard
Bénédicte Neven



Regis Peffault de Latour
Amélie Marouane, Isabelle Brindel



Bertrand Godeau, Marc Michel, et toutes les équipes





Association de patients



www.o-cyto.org
contact@o-cyto.org

Un président : Serge Laborde, Bordeaux
Des projets : WE familles sport – Journées de Rencontres