

Année 2021

N°: M S2212021

Mémoire de fin d'études

Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité
en : « **Hématologie Clinique** »

Intitulé

**Prise en charge des aplasies
médullaires acquises : à propos de 44
cas**

Présenté par :

Docteur Adnane HAMMANI

Sous la direction du

Professeur Kamal DOGHMI



{ قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم }

سورة البقرة: الآية

31 :

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

**Mémoire effectué sous la direction de mon maître le
Professeur DOGHMI Kamal**

En vous côtoyant, j'ai pu apprécier vos qualités
humaines autant que votre savoir.

Je vous remercie pour la courtoisie, la bienveillance et la
grande disponibilité dont vous avez fait montre à mon
égard.

Veillez agréer l'expression de ma gratitude et de mes
remerciements les plus sincères

Au Cher Professeur Mohammed Mikdame

Vos qualités humaines et votre rigueur au travail forcent
le respect.

Veillez trouver, mon Colonel, en ce travail l'expression
de ma profonde reconnaissance et de mes
remerciements les plus vifs.

A ma famille qui m'ont soutenu tout au long de mon cursus et qui sans eux, rien n'aurait pu s'accomplir.

*Je remercie le **Pr EL MEHDI MAHTAT**, qui a fait preuve d'une grande patience et dont les conseils et les critiques ont été précieux afin de valoriser mon travail.*

Merci à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire et notamment au pour son aide au recueil de données.

Merci à l'équipe d'hématologie pour son soutien, en particulier le **Dr Mounir ABABOU, Dr Siham AHCHOUCH, Pr JENNANE Selim et le Pr El MAAROUFI Hicham** pour leur disponibilité et leur dévouement.

Table des matières

I. Introduction	11
II. Patients et méthodes :.....	13
1. Diagnostic de l'AMA :	13
2. Sévérité de l'AMA :.....	14
3. Réponse au traitement :	14
4. Critères d'exclusion :	14
5. Analyses statistiques :	15
III. Résultats	17
1. Caractéristiques descriptives :	17
2. Traitement :	19
a. Traitement de première ligne :.....	19
b. Traitement de deuxième ligne :.....	20
3. Réponse au traitement :	20
i) Réponse au traitement de première ligne :	20
ii) Réponse au traitement de 2 ^{ème} ligne :	21
iii) Délai de réponse :	21
iv) toxicité du traitement :	21
4. Survie :.....	23
a) Survie en fonction de l'âge	24
b) Survie en fonction du sexe	25
c) Survie en fonction de la sévérité	26
d) Survie en fonction du traitement	27
IV. Discussion.....	31
1. Caractéristiques descriptives	32
2. Réponse au traitement	34
3. Survie	36
V. Conclusion :.....	38
Résumés	40
VI. Références :.....	44

Liste des abréviations utilisées :

AMA	:Aplasia médullaire acquise
AMANS	:Aplasia médullaire acquise non sévère
AMAS	:Aplasia médullaire acquise sévère
AMATS	:Aplasia médullaire acquise très sévère
BOM	:Biopsie ostéo-médullaire
CsA	:Ciclosporine
EBMT	:European Group for Blood and Marrow Transplantation
GACSH	:Greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques
GVHa	:Maladie du greffon contre l'hôte aiguë
GVHc	:Maladie du greffon contre l'hôte chronique
Hb	:Hémoglobine
HPN	:Hémoglobinurie paroxystique nocturne
IST	:Traitement immunosuppresseur
PLT	:Plaquettes
PNN	:Polynucléaires neutrophiles
RC	:Réponse complète
RP	:Réponse partielle
SAL	:Sérum anti-lymphocytaire

Liste des figures :

- **Figure 1:** Courbe de survie globale de l'ensemble des patients
- **Figure 2:** Courbe de survie des patients en fonction de l'âge
- **Figure 3:** Courbe de survie des patients en fonction du sexe
- **Figure 4:** Courbe de survie des patients en fonction de la sévérité de la maladie
- **Figure 5:** Courbe de survie des patients en fonction du traitement de première ligne
- **Figure 6:** Forest-Plot de l'analyse en sous-groupe de la survie globale des patients

Liste des tableaux :

- **Tableau 1**: Caractéristiques descriptives de la population étudiée
- **Tableau 2**: Analyse uni et multivariée des sous-groupes de la survie globale des patients
- **Tableau 3** : résumant les caractéristiques descriptives d'AMA dans différentes études.
- **Tableau 4** : résumant les résultats du traitement par SAL dans différentes études d'AMA
- **Tableau 5** : résumant les résultats du traitement par la GACSH dans différentes études
d'AMA



Introduction



I. Introduction

L'aplasie médullaire acquise (AMA) est une maladie rare et potentiellement mortelle. [1]
L'incidence dans les pays occidentaux est de 2 cas par million d'habitants[2], avec un pic entre 15-25 ans et un autre entre 65-69 ans[3].

Elle se caractérise par une diminution, voire absence, de précurseurs hématopoïétiques dans la moelle osseuse, se traduisant par des cytopénies de différents degrés.

Le traitement immunosuppresseur (IST) et la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (ASCT) dans les années 1980-90 ont permis d'améliorer le pronostic de l'AMA avec une survie globale à 5 ans estimée de plus de 70%. [4], [5]

Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et le traitement de l'AMA ont été évaluées dans plusieurs études en Europe, aux États-Unis, en Amérique du Sud et en Asie et la plupart de ces données ont été rapportées sur des patients diagnostiqués entre 1970 et 1990.[6-10]
Néanmoins, dans notre contexte, peu d'études sur les AMA portant sur un échantillon important ont été rapportées .

L'objectif de notre travail est de décrire le profil épidémiologique, clinique, biologique, thérapeutique et évolutif de cette maladie tout en évaluant l'intérêt de la GASCH dans l'amélioration de la survie des patients jeunes à travers d'une étude rétrospective.



Patients et Méthodes



II. Patients et méthodes :

Nous avons mené une étude rétrospective, incluant tous les patients âgés de plus de 15 ans diagnostiqués d'une AMA entre 01 Avril 2002 et 31 Mars 2021 et suivis à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.

- Recueil des données
 - Le recueil des données a été effectué par analyse du registre du Service d'Hématologie Clinique de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat.
 - Les dossiers incomplets ou inexploitable ont été systématiquement exclus de l'étude.
 - Nous avons recueilli les antécédents familiaux et personnels, la présentation initiale de la maladie. Les caractéristiques biologiques (Hémogramme, myélogramme, caryotype, BOM, recherche du clone HPN et sérologies virales), thérapeutiques et la sévérité de la maladie ont également été analysées.
 - Les données de dossiers ont été regroupées sur une fiche d'exploitation et intégrées dans une base de données JAMOVI.

1. Diagnostic de l'AMA :

Le diagnostic de l'AMA a été retenu devant la présence de cytopénies et une moelle hypoplasique dans la BOM en éliminant les syndromes myélodysplasiques.

2. Sévérité de l'AMA :

La sévérité de la maladie est classée en:

- Aplasie médullaire acquise sévère (AAS) : Au moins 2 critères parmi PNN $< 0,5 \times 10^9/L$, PLT $< 20 \times 10^9/L$ ou nombre de réticulocytes $< 20 \times 10^9/L$. [11]
- Aplasie médullaire acquise très sévère : AAS avec PNN $< 0,2 \times 10^9/L$ (critères de l'European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)) [12]
- Aplasie médullaire acquise non sévère (AANS)

3. Réponse au traitement :

La réponse complète était définie par une indépendance transfusionnelle associée à un taux d' Hb > 11 g/dL, des PNN $> 1,5 \times 10^9/L$ et des PLT $> 100 \times 10^9/L$. La réponse partielle était définie par une indépendance transfusionnelle associée à un taux d' Hb > 8 g/dL, des PNN $> 0,5 \times 10^9/L$ et des PLT $> 30 \times 10^9/L$. La dépendance transfusionnelle était considérée comme un échec thérapeutique[13].

4. Critères d'exclusion :

Les patients avec une forme congénitale, une fibrose médullaire ou avec des signes de malignité ont été exclus de cette étude.

5. Analyses statistiques :

Les données ont été analysées par JAMOVI version 1.6.23.0

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne (+/- écart type) en cas de distribution symétrique, et en médiane (intervalles interquartiles) en cas de distribution asymétrique. Les valeurs qualitatives sont exprimées en effectif et pourcentage.

La comparaison des variables quantitatives non paramétriques entre plusieurs groupes indépendants a été réalisée par le test de Kruskal-Wallis.

La comparaison de variables qualitatives entre différents groupes indépendants a été réalisée par le test χ^2 ou le test exact de Fisher en fonction des cas.

La courbe de Kaplan Meier a été utilisée pour l'analyse de survie des patients et la comparaison de la survie entre différents groupes a été réalisée par le test de Log rank. Les facteurs susceptibles d'être associées à la survie ont été analysées par le modèle de Cox.



Résultat



III. Résultats

1. Caractéristiques descriptives :

Tableau 1 : Caractéristiques descriptives de la population étudiée

Variables	Valeurs (N=44)
Age (ans)*	31,5(21-52,3)
Sexe (H/F), n (%)	24(54,5)/20(45,5)
Ratio (H/F)	1,2
Sévérité de l'AMA, n (%)	
AMA très sévère	15 (35)
AMA sévère	16 (36)
AMA non sévère	13 (29)
Clone HPN, n (%)	
Présent	8 (35)
Absent	23 (65)
Origine de l'AMA, n(%)	
Post- hépatitique	4 (9)
Idiopathique	40 (91)
Durée médiane de suivi (mois)*	16,5 (2-53,3)
Traitement de 1^{ère} ligne, n(%)	
IST	12 (29,3)
ASCT	7 (17,1)
Ciclosporine	22 (53,7)**
Traitement de 2^{ème} ligne, n	
ASCT	1
IST	6
Ciclosporine	2

F :Femme, H :Homme, AMA :Aplasie médullaire acquise, ASCT :Grefe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, IST :Traitement immunosuppresseur

* Exprimée en médiane et intervalle interquartiles, ** En association avec les Androgènes (n=1), Eltrombopag (n=4).

Au total, 44 patients ont été colligés dans cette étude. Les caractéristiques cliniques sont présentées dans le Tableau1. L'âge médian au diagnostic était de 31,5 ans [21 - 52,3 ans] avec une valeur minimale de 15 ans et une maximale de 80 ans, La distribution de l'âge au diagnostic était bimodale, caractérisée par la présence de deux pics, le premier étant le plus important se situe entre 19 et 25 ans, le second se situe au-delà de l'âge de 50 ans. L'âge médian chez les hommes était de 22,5 ans [19,8 - 49,8 ans] et de 45,5 ans [22 - 53 ans] chez les femmes. 60% des patients étaient âgés de moins de 40 ans dont 71% étaient de sexe masculin, et 60% des cas âgés de plus de 40 ans étaient de sexe féminin ($\chi^2=4,23$, $P=0,040$).

L'hémogramme a montré une pancytopénie dans 88.6%, une bicytopénie dans 11.4% . Le nombre médian de PNN était de 415 /mm³ [0 – 1900 /mm³] , le taux médian d'Hb était de 6,9 g/dl [3 – 9,8 g/dl] , le taux médian des réticulocytes était de 20000/ mm³ [1600 - 68000 /mm³] et le taux médian des PLT était de 9000/ mm³ [1000 - 40900 / mm³].

L'AMA était idiopathique chez 40 patients (91%) et post-hépatitique chez 4 patients (9%) .Le clone HPN a été recherché chez 31 patients, était présent de façon minoritaire chez 8 patients et absent chez 23 patients.

Au diagnostic, 36% des patients présentaient une forme sévère (AMAS), 35% une forme très sévère (AMATS) et 29% une AMA non sévère . Il n'y avait pas de corrélation entre l'âge des patients et la sévérité de la maladie ($p=0,208$).

2. Traitement :

a. *Traitement de première ligne :*

i) *Traitement immunosuppresseur :*

Le traitement de première ligne comprenait SAL+CsA (Sérum antilymphocytaire de cheval, en association avec la ciclosporine, (29,3%)). Vingt-deux patients ont reçu de la ciclosporine (53,7%) dont quatre en association avec Eltrombopag et un en association avec les androgènes.

ii) *Greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques :*

Les patients allogreffés étaient âgés de 15 ans à 49 ans .Sept patients (17,1%) ont bénéficié d'une greffe génoidentique de moelle osseuse. Le traitement du conditionnement a été réalisé selon différents protocoles :

-Cyclophosphamide + SAL chez cinq patients.

-Fludarabine+Cyclophosphamide+Alemtuzumab chez un patients .

-Cyclophosphamide+Fludarabine chez un patient.

Dans le cadre de la prévention de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH), tous les patients ont reçu un traitement par le méthotrexate et la ciclosporine.

b. Traitement de deuxième ligne :

i) Traitement immunosuppresseur :

Six patients ont reçu l'IST en deuxième ligne : SAL de Cheval (ATGAM) pour cinq et SAL de Lapin (Thymoglobuline) pour un d'entre-eux.

Deux patients ont reçu de la ciclosporine seule.

ii) Greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques :

Un patients a été traité par une allogreffe phénoïdétique de cellules souches périphériques avec un conditionnement par la Fludarabine+Cyclophosphamide+Alemtuzumab, et une prophylaxie de GVH par la CsA.

3. Réponse au traitement :

i) Réponse au traitement de première ligne :

Les patients allogreffés ont tous atteint une réponse complète (100%).

Chez les patients traités par CsA seule ; 20% ont obtenu une réponse complète, 20% une réponse partielle et 60% n'ont pas répondu .

Chez les patients traités par IST, il y avait 25% de réponse complète, 25% de réponse partielle et 50% d'échec dont un décès (8,7%).

Quatre patients atteints de la forme très sévère de la maladie étaient réfractaires à l'association CsA-Eltrombopag .

ii) Réponse au traitement de 2^{ème} ligne :

Quatre des sept patients traités par SAL-CsA ont répondu (deux RC et deux RP, deux décès et un échec).

Un patient sous CsA a obtenu une RP et un autre patient était réfractaire. un patient en rechute après une rémission complète obtenue par l'association SAL-CsA était réfractaire au traitement par CsA-Eltrombopag.

Un patient allogreffé a pu obtenir une RC.

iii) Délai de réponse :

Le délai médian de réponse à la CsA était de 6,5 mois [4,50 ; 7] avec une valeur minimale de 2 et maximale de 7mois. Et de 3 mois [3;4] avec une valeur minimale de 1 et maximale de 6 mois pour les patients traités par SAL-CsA.

iv) toxicité du traitement :

1) Traitement immunosuppresseur (SAL-CsA):

Six patients ont présenté une insuffisance rénale aigue qui a été résolutive après une réhydratation et une baisse prudente des doses de la CsA. Une hypertension artérielle a été rapporté chez trois patients et une hypertrophie gingivale a été observée chez trois patients.

Un patient a présenté une aspergillose pulmonaire invasive et un patient a présenté un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible motivant le changement de la CsA .

2) CsA :

Quatre patients sous ciclosporine ont présenté une hypertrophie gingivale et deux autres ont présenté une insuffisance rénale aigue motivant des réductions prudentes des doses de la CsA.

3) Greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques :

Six patients ont présenté une réactivation du cytomégalovirus motivant un traitement par les antiviraux. Un patient a présenté une insuffisance rénale aigue persistante motivant le changement de la CsA par le tacrolimus. Aucun patient n'a présenté de GVH (aigue ou chronique) ni de rejet du greffon.

4. Survie :

La survie globale à 5 ans était de 59% (Figure 1).

Sur un suivi médian de 16,5 mois [2 ; 53,3], il y a eu 15 décès (34,1%) , 12 dans les 24 premiers mois dont sept dans les 3 premiers mois . Les causes du décès au cours des 24 premiers mois étaient l'infection (n=11) et l'hémorragie cérébrale (n=1).

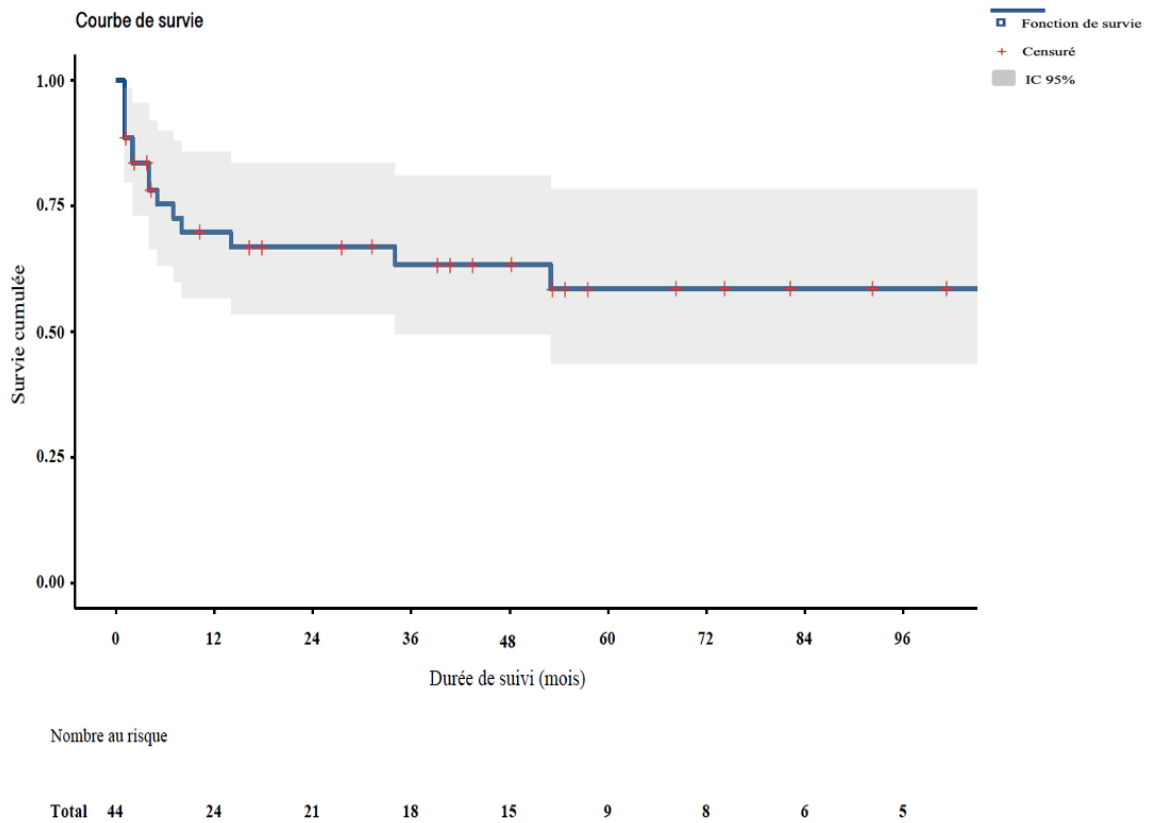


Figure 7: Survie globale de l'ensemble des patients

a) **Survie en fonction de l'âge : (Figure 2)**

La survie à 5 ans chez les patients de plus de 40 ans était de 66 % [IC 95% : 42-100%], et de 52,3 % [IC 95% :35,1-77,9%] chez les patients âgés de ou moins de 40 ans ($p=0,132$).

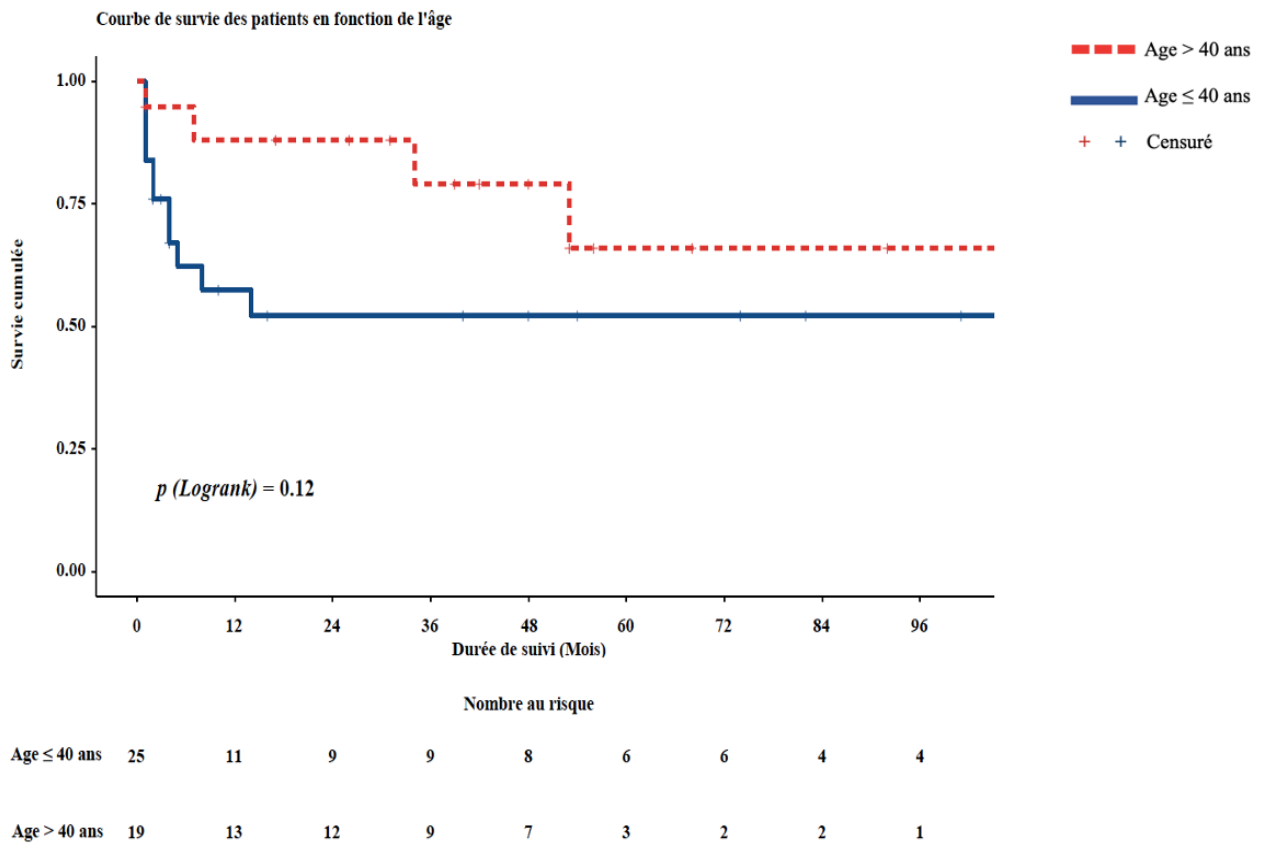


Figure 8: Survie des patients en fonction de l'âge

b) Survie en fonction du sexe : (Figure 3)

La survie à 5 ans était de 64,3% [IC95% : 41,3 - 100] chez les femmes, et de 52,8% [IC95% : 35-79,8] chez les hommes ($p=0,29$).

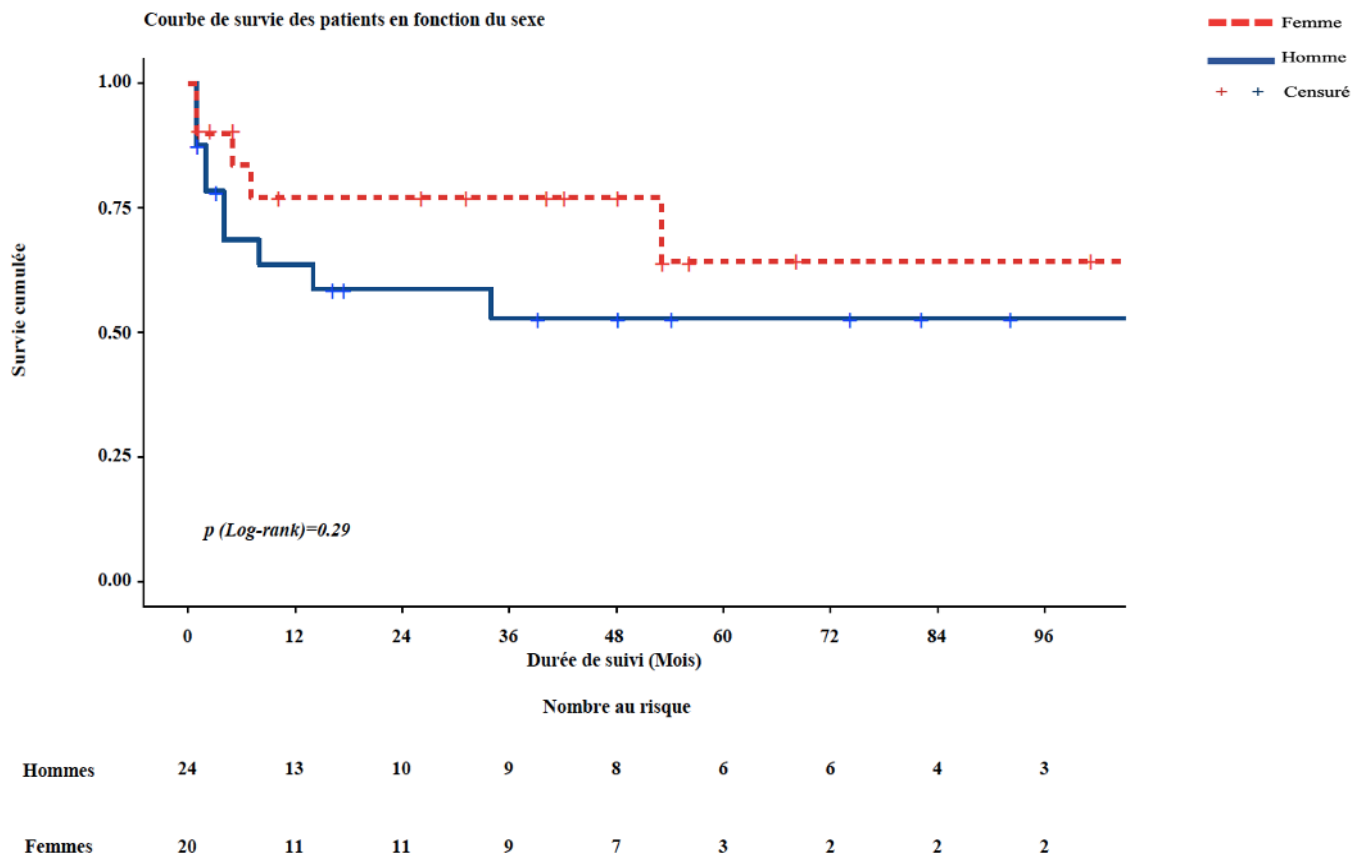


Figure 9: Survie des patients en fonction du sexe

c) **Survie en fonction de la sévérité : (Figure 4)**

La survie à 3 ans dans le groupe de l'AMATS était significativement plus faible que chez l'AMAS et l'AMNS : 33% contre 57,4% et 100% respectivement ($p=0,110$ et $p=0,012$) .

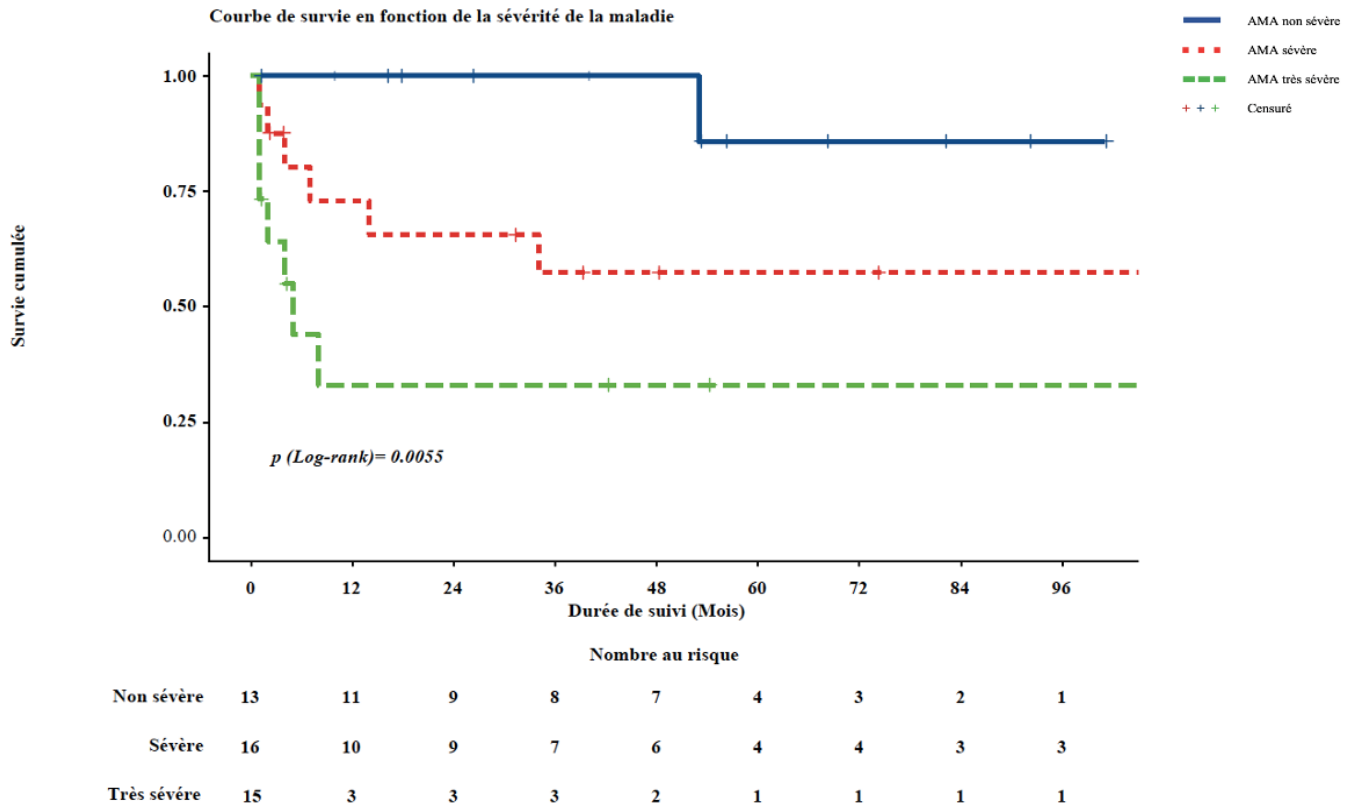
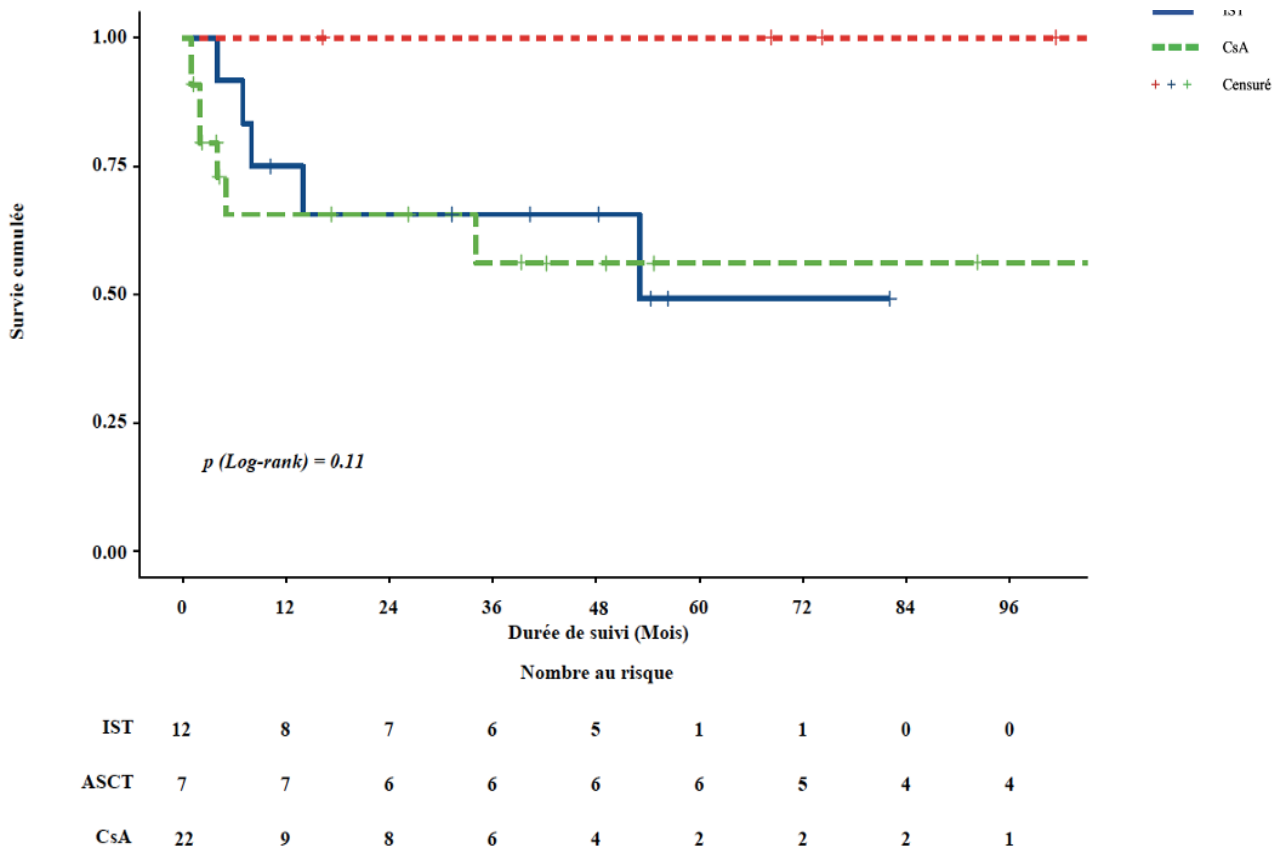


Figure 10: Survie des patients en fonction de la sévérité de la maladie

d) Survie en fonction du traitement : (Figure 5)

Figure 11 : Courbe de survie des patients en fonction du traitement de première ligne



La survie à 5 ans était de : 100 % [IC 95% : 100-100] dans le groupe allogreffe, 56,3% [IC 95% : 35,4-89,4] dans le groupe des patients CsA (p=0,166) et de 49,2% [IC 95% : 24,3-99,5] dans le groupe IST (p=0,124).

Analyse des facteurs associés à la survie : Modèle de Cox

Dans l'analyse multivariée (Tableau 2 et Figure 6), en ajustant sur l'âge, le sexe, la sévérité et le traitement de 1^{ère} ligne, la sévérité était le seul facteur de risque indépendant de survie inférieure avec un HR de 10,28 et un $P=0,040$. Le Hazard Ratio de l'allogreffe comparé à l'IST était nul, étant donné le faible nombre de patients, le résultat n'était pas statistiquement significatif.

Tableau 2 : Analyse uni et multivariée des sous-groupes de la survie globale des patients

Variables	Décès/N (%)	Analyse univariée			Analyse multivariée		
		HR	IC à 95%	P	HR	IC à 95%	P
Age (ans)							
≤40	11/25 (44)	1			1		
>40	4/19 (21)	0,55	0,16 – 1,83	0,330	0,64	0,14 – 2,83	0,553
Sexe							
Homme	10/24 (42)	1			1		
Femme	5/20 (25)	0,56	0,17 – 1,85	0,340	0,84	0,19 – 3,61	0,812
Sévérité							
AMANS	1/13 (8)	1			1		
AMAS	6/16(37)	5,30	0,62 – 45,53	0,128	4,78	0,49 – 46,92	0,180
AMATS	8/15(53)	12,75	1,52 –107,33	0,019	10,28	1,11 – 95,23	0,040
TTT de 1^{ère} ligne							
IST	5/12(42)	1					
GACSH	0/7 (0)	0	0,00 – Inf	0,998	0,00	0,00 – Inf	0,998
CsA	7/22 (32)	1,27	0,40 – 4,04	0,687	1,49	0,38 – 5,77	0,563

Survie : HR [IC 95% , p]

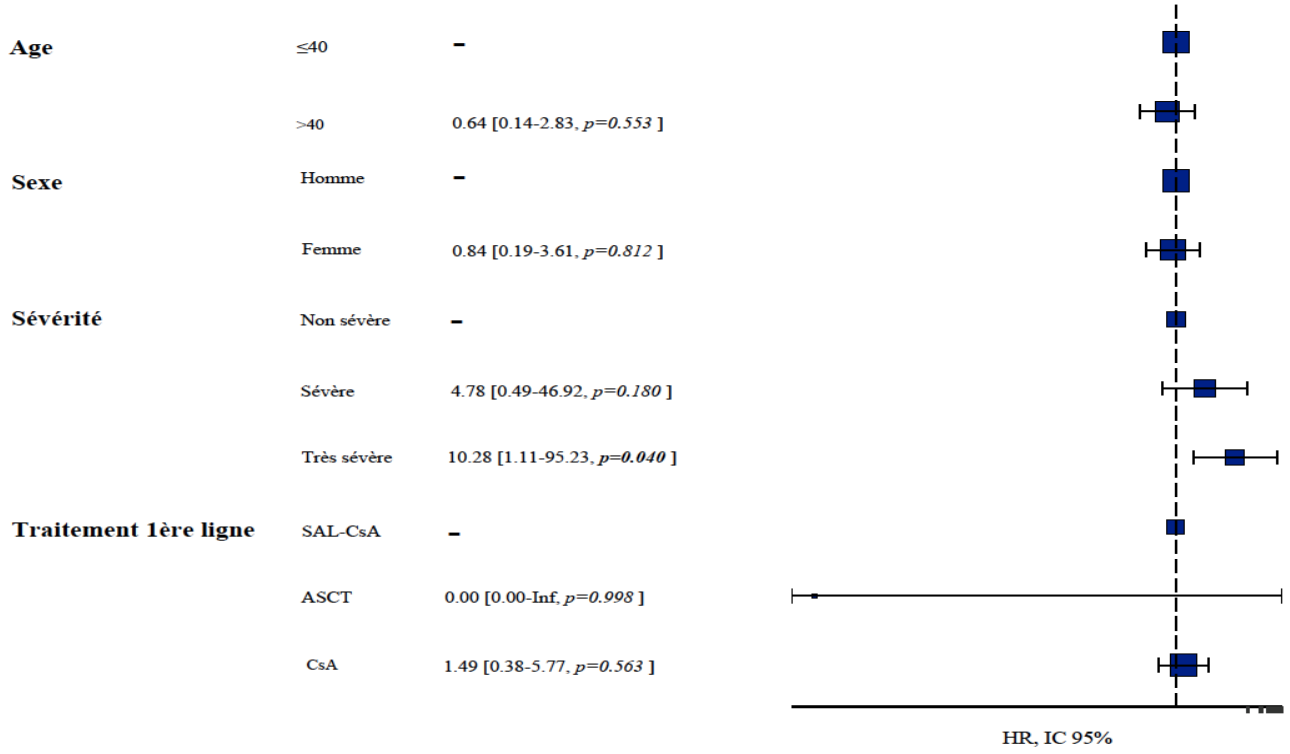


Figure 12: Forest-Plot de l'analyse en sous-groupe de la survie globale des patients



Discussion



IV. Discussion

L'aplasie médullaire correspond à une insuffisance médullaire quantitative dont la pathogenèse serait en lien avec trois mécanismes physiopathologiques : Le déficit intrinsèque de la CSH, le déficit de l'hématopoïèse lié à une dysrégulation du système immunitaire et le déficit du microenvironnement médullaire. [14]

La bonne compréhension de la pathogenèse de cette maladie a permis de renforcer l'approche thérapeutique par de nouvelles options, de la ciclosporine à la GACSH (avec des donneurs alternatifs) et à l'introduction de l'Eltrombopag. Les progrès significatifs dans la GASH à partir de donneurs alternatifs ont rendu cette modalité plus largement disponible pour les patients qui n'étaient pas précédemment considérés comme des candidats optimaux. Bien qu'avec un risque accru de GVHD, la GACSH à partir de donneurs alternatifs a permis d'obtenir une survie comparable à celle des GACSH génoidentiques. Au fur et à mesure qu'on apprendra davantage sur la pathogenèse de la GVHD sévère, le contrôle de cette complication potentiellement mortelle continuera de s'améliorer.

L'Eltrombopag pourrait devenir un acteur pertinent dans le domaine de la thérapie sans greffe et pourrait changer la stratégie thérapeutique .

1. Caractéristiques descriptives : (Tableau 3)

L'âge médian dans notre série était de 31,5 ans. Nos résultats sont similaires à ceux de Leon et al (30 ans), Issaragrisil et al (26 ans), Füreder et al (37 ans) et Mahapatra et al (25 ans). [15]–[18].

La distribution de l'âge de nos patients était biphasique, ce qui est concordant avec celles de Vaht et al, et Li et al [1;19]

On confirme la prédominance masculine (sex ratio 1,2) qui a été décrite par Aggio et al (2,18), Issaragrisil et al (1,9) et Mandal et al (1,6). [20–22].

L'AMA était majoritairement idiopathique (91%), ce qui est conforme avec les données de la littérature. [23]

35% des patients avaient un clone HPN soit autant que dans Scheinberg et al (40%)[24] et moins que dans celle de Sugimori et al (68%)[25].

Par rapport aux données de la littérature, nous avons de moins cas sévère et autant de cas très sévères. [15; 26]

Tableau 3 : résumant les caractéristiques descriptives d'AMA dans différentes études.

	Période de l'étude	Nombre de patients	Age médian (ans)	Sex ratio H/F	Aplasia idiopathique (%)	Clone HPN (%)	Sévérité AMS/AMTS (%)
Leon et al [15]	1998-2016	42	30	0,68	69	53	67/33
W. Füreder et al [17]	1987-2007	50	37	1,7	NA	NA	NA
M. Mahapatra et al [18]	2001-2014	1501	25	2,3	NA	NA	75/15
K. Vaht et al [1]	2000-2001	257	60	0,93	NA	NA	38/24
C. Sugimori et al [25]	1999-2004	122	56	0,82	100	68	75/0
<i>Notre série</i>	2002-2021	44	31,5	1,2	91	35	36/35

2. Réponse au traitement :

Pour les patients qui ont reçu un traitement immunosuppresseur en première ligne , la réponse globale était de 50% qui est similaire aux résultats de Leon et al (51,6%) et de Mahapatra et al (58,7%)[12;15],et qui reste en revanche légèrement inférieure aux résultats rapportés dans différentes études prospectives aux États-Unis, en Europe et au Japon (entre 60 et 77%)(Tableau 4) [13], [27]–[31].

Tableau 4 : résumant les résultats du traitement par SAL dans différentes études d'AMA

	N patients traités par SAL	Age médian (ans)	Sévérité (%) AMS/AMTS	Type SAL(%) Cheval /Lapin	Réponse globale (%)
A.Bacigalupo et al [14] 2000	100	16	100/0	100/0	77
Leon et al [15] 2018	31	30	67/33	13/18	50
M. Mahapatra et al [18] 2015	232	25	75/15	100/0	58,7
Frickhofen N et al [32] 2003	84	32	100/0	100/0	65
Rosenfeld S et al [33] 2003	122	35	100/0	100/0	61
Kojima S et al [31] 2000	119	9	100/0	100/0	68
<i>Notre série</i>	<i>12</i>	<i>31,5</i>	<i>36/35</i>	<i>100/0</i>	<i>50</i>

Dans les séries de Mahapatra et al et Mandal et al, la réponse à la CsA seule était respectivement de 32,2% et 14%, dans notre série la réponse était de 40%.[18 ; 20]

Dans notre série, tous les patients allogreffés ont atteint une réponse complète et aucune réaction de GVH (aigue et chronique) ni de rejet du greffon n'a été observée. Le tableau 5 résume les différents résultats dans certaines études.

Tableau 5 : résumant les résultats du traitement par la GACSH dans différentes études d'AMA

	N patients traités par la GCSH	Age médian (ans)	Réponse globale (%)	GVH aigue	GVH chronique	Rejets du greffon
C. Kahl et al [34] 2005	81	16	96	24	26	3,7
Leon et al [15] 2018	7	30	71	-	-	14
M. Mahapatra et al [18] 2015	69	25	75,3	-	-	-
K.Doney et al [35] 1997	168	25,1	89	34,5	40	11
V. Gupta et al [36] 2004	33	17	88	14	4	24
R.E. Champlin et al [37] 1990	29	19	100	21	12	17
Notre série	8	31,5	100	0	0	0

3. Survie

La série de Vaht et al incluait 257 patients, dont 63% ont reçu de l'IST, 27% de la CsA et 10 % de la GACSH .La survie globale à 5ans était de 65,4% . Dans notre série, la survie globale à 5 ans était de 59%. Chez les patients traités par la GACSH et l'IST, la survie à 5 ans était similaire à celle rapportée dans la littérature . [1;11;12]

La mortalité dans les 3 premiers mois dans notre série était très élevée par rapport à la série de Vaht (46% Vs 21%). Ceci s'explique par le retard du diagnostic et d'accès à un service de prise en charge spécialisé et les complications infectieuses avant la récupération hématologique, nécessitant un début précoce de prophylaxie anti-infectieuse particulièrement antifongique.

L'AMATS représentait un facteur de risque indépendant de survie inférieure , ce qui corrobore avec l'analyse multivariée de Vaht et al.[1]

Concernant les patients âgés de moins de 40 ans , la survie à 5 ans était inférieure d'une part aux résultats de Vaht (52,3% Vs 90,5%) [1] en raison du faible nombre de patients allogreffés dans notre série, et d'autre part aux résultats des patients âgés de plus de 40 ans dans notre série, due probablement à la fréquence de formes non sévères chez les sujets âgés et de formes très sévères chez les sujets jeunes.



Conclusion



V. Conclusion :

Les caractéristiques cliniques, biologiques, thérapeutiques et le profil évolutif de l'AMA dans notre étude sont globalement concordantes avec celles décrites dans la littérature.

L'amélioration de l'accès à l'GACSH, qui offre une meilleure survie avec moins de complications et un risque de rechute quasi nul, demeure à ce jour le traitement de choix des patients âgés de moins de 50 ans dans les AMA .

Cependant, la prise en charge des sujets âgés reste difficile et doit être améliorée. Des études prospectives sont nécessaires afin de trouver une stratégie thérapeutique efficace.



Résumés



Résumés

Introduction: L'aplasie médullaire acquise (AMA) est une maladie rare et potentiellement mortelle. L'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques (ASCT) et le traitement immunosuppresseur (IST) ont permis d'améliorer le pronostic de la maladie avec une survie à 5 ans passant à plus de 70%. Néanmoins, dans notre contexte, peu d'études sur les AMA portant sur un échantillon important ont été rapportées. Notre travail consiste en l'expérience d'un hôpital militaire dans la prise en charge des patients atteints d'AMA .

Patients et méthodes : Tous les patients âgés de plus de 15 ans et diagnostiqués d'AMA ont été rétrospectivement suivis entre 01 Avril 2002 et 31 Mars 2021. Le diagnostic et la sévérité de la maladie ont été réalisés en s'accordant aux critères de Camitta.

Résultats : Au total 44 patients ont été colligés, L'âge médiane au diagnostic était de 31,5 ans [21 - 52,3 ans], le sexe ratio H/F était de 1,2. L'AMA était idiopathique dans 91% des cas. Elle était sévère dans 36% des cas, très sévère dans 35% et non sévère dans 29% des cas. Le traitement de première ligne incluait l'IST (29%), l'ASCT (17%) et la ciclosporine (53%). La réponse au traitement (complète ou partielle) a été observée dans 100%, 50% et 40% des cas traités respectivement par l'ASCT, l'IST et la ciclosporine .La survie à 5 ans était de 59% et l'analyse multivariée a montré que la forme très sévère de la maladie représentait un facteur de risque de risque indépendant de survie inférieure.

Conclusion : La greffe de CSH demeure donc le traitement de choix des patients âgés de moins de 50 ans dans les AMA qui offre une meilleure survie avec moins de complications et un risque de rechute quasi nul.

Cependant, la prise en charge des sujets âgés reste difficile et doit être améliorée. Des études prospectives sont nécessaires afin de trouver une stratégie thérapeutique efficace.

Abstract:

Introduction: Acquired aplastic anemia (AMA) is a rare and potentially fatal disease. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) and immunosuppressive therapy (STI) have improved the prognosis of the disease with 5-year survival increasing to over 70%. In our context, few descriptive and analytical studies of this disease have been reported. Our work consists of the experience of a military hospital in the care of patients with AMA.

Patients and methods: All patients over 15 years old and diagnosed with for AMA were retrospectively followed between April 01, 2002 and March 31, 2021. The diagnosis and the severity of the disease were confirmed according to the Camitta criteria.

Results: A total of 44 patients were followed, The median age at diagnosis was 31.5 years [21 - 52.3 years], the sex ratio m/w was 1.2 , AMA was idiopathic in 91 % of cases. It was severe in 36% of cases, very severe in 35% and non-severe in 29% of cases. First-line treatment included IST (29%), ASCT (17%) and ciclosporin (53%). Response to treatment (complete or partial) was observed in 100%, 50% and 40% of cases treated with ASCT, IST and ciclosporin, respectively. The 5-year survival was 59% and multivariate analysis showed that the very severe disease were an independent risk factor for inferior survival.

Conclusion: The ASCT remains the treatment of choice for patients under the age of 50 years in AAA, which offers better survival with fewer complications and an almost zero risk of relapse.

However, the management of elderly patients remains difficult and must be improved. Prospective studies are necessary in order to find an effective therapeutic strategy.

مقدمة: فقر الدم اللاتنسجي المكتسب مرض نادر ومميت. أدى زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم والعلاج المزيل للمناعة إلى تحسين متوسط العمر لمدة 5 سنوات إلى أكثر من 70%. ومع ذلك ، في سياقنا يوجد عدد قليل من الدراسات حول فقر الدم اللاتنسجي التي تنطوي على عينة كبيرة. ويهدف عملنا إلى تسليط الضوء حول معاينة مرضى فقر الدم اللاتنسجي .

المرضى: تمت معاينة جميع المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 15 عامًا والذين تم تشخيص إصابتهم بفقر الدم اللاتنسجي المكتسب بدراسة استعادية بين 1 أبريل 2002 و 31 مارس 2021. تم إجراء تشخيص شدة المرض وفقًا لمعايير Camitta.

النتائج: تم جمع 44 مريضاً ، وكان متوسط العمر عند التشخيص 31.5 سنة [21 - 52.3 سنة] ، ونسبة الجنس بين الذكور والإناث كانت 1.2. كان فقر الدم اللاتنسجي المكتسب مجهول السبب بنسبة 91%. كانت شديدة في 36% من الحالات ، وخيمة جداً في 35% واللا شديدة في 29% من الحالات. لوحظت الاستجابة للعلاج (الكاملة أو الجزئية) في 100% و 50% و 40% من الحالات المعالجة بزرع الخلايا الجذعية المكونة للدم والعلاج المزيل للمناعة و السيكلوسبورين على التوالي. كان متوسط العمر لمدة 5 سنوات 59%.

الخلاصة: يظل زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم العلاج المثالي للمرضى الذين تقل أعمارهم عن 50 عامًا ، مما يوفر متوسط العمر أفضل مع مضاعفات أقل.

ومع ذلك ، لا يزال علاج المرضى المسنين صعب ويجب تحسينه. الدراسات المستقبلية ضرورية من أجل إيجاد استراتيجية علاجية فعالة .



Bibliographie



VI. Références :

- [1] K. Vaht *et al.*, « Incidence and outcome of acquired aplastic anemia: real-world data from patients diagnosed in Sweden from 2000–2011 », *Haematologica*, vol. 102, n° 10, p. 1683, 2017.
- [2] N. S. Young, R. T. Calado, et P. Scheinberg, « Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia », *Blood*, vol. 108, n° 8, p. 2509-2519, 2006.
- [3] R. A. Brodsky et R. J. Jones, « Aplastic anaemia », *The Lancet*, vol. 365, n° 9471, p. 1647-1656, 2005.
- [4] B. Speck *et al.*, « Treatment of severe aplastic anaemia with antilymphocyte globulin or bone-marrow transplantation. », *Br Med J Clin Res Ed*, vol. 282, n° 6267, p. 860-863, 1981.
- [5] P. Scheinberg *et al.*, « Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 365, n° 5, p. 430-438, 2011.
- [6] E. Maluf *et al.*, « Incidence and risk factors of aplastic anemia in Latin American countries: the LATIN case-control study », *Haematologica*, vol. 94, n° 9, p. 1220, 2009.

- [7] M. Szklo, L. Sensenbrenner, J. Markowitz, S. Weida, S. Warm, et M. Linet, « Incidence of aplastic anemia in metropolitan Baltimore: a population-based study », *Blood*, vol. 66, n° 1, p. 115-119, 1985.
- [8] Z. Başlar *et al.*, « Incidence of aplastic anemia in Turkey: a hospital-based prospective multicentre study », *Leuk. Res.*, vol. 21, n° 11-12, p. 1135-1139, 1997.
- [9] H. Heimpel, « Incidence of aplastic anemia: the relevance of diagnostic criteria », *Blood*, vol. 70, n° 6, p. 1718-1721, 1987.
- [10] R. Cartwright *et al.*, « Aplastic anaemia incidence in parts of the United Kingdom in 1985 », *Leuk. Res.*, vol. 12, n° 6, p. 459-463, 1988.
- [11] B. M. Camitta, J. M. Rapoport, R. Parkman, et D. G. Nathan, « Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia », 1975.
- [12] A. Bacigalupo *et al.*, « Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT* SAA Working Party », *Br. J. Haematol.*, vol. 70, n° 2, p. 177-182, 1988.
- [13] A. Bacigalupo *et al.*, « Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients », *Blood J. Am. Soc. Hematol.*, vol. 95, n° 6, p. 1931-1934, 2000.

- [14] N. S. Young, « Acquired aplastic anemia », *Ann. Intern. Med.*, vol. 136, n° 7, p. 534-546, 2002.
- [15] P. León *et al.*, « Aplasia medular adquirida, experiencia en un hospital público de referencia », *Rev. Médica Chile*, vol. 146, n° 2, p. 175-182, 2018.
- [16] S. Issaragrisil *et al.*, « The epidemiology of aplastic anemia in Thailand », *Blood*, vol. 107, n° 4, p. 1299-1307, 2006.
- [17] W. Füreder *et al.*, « Evaluation of treatment responses and colony-forming progenitor cells in 50 patients with aplastic anemia after immunosuppressive therapy or hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience », *Wien. Klin. Wochenschr.*, vol. 126, n° 3, p. 119-125, 2014.
- [18] M. Mahapatra *et al.*, « Epidemiology, clinico-haematological profile and management of aplastic anaemia: AIIMS experience », *J Assoc Physicians India*, vol. 63, n° 3 Suppl, p. 30-5, 2015.
- [19] S.-S. Li *et al.*, « Incidence and treatment outcome of aplastic anemia in Taiwan—real-world data from single-institute experience and a nationwide population-based database », *Ann. Hematol.*, vol. 98, n° 1, p. 29-39, 2019.
- [20] P. K. Mandal, S. Baul, T. K. Dolai, R. De, et P. Chakrabarti, « Outcome of cyclosporine monotherapy in patients of aplastic anemia: Experience of a tertiary care hospital in Eastern India », *Indian J. Hematol. Blood Transfus.*, vol. 33, n° 1, p. 144-147, 2017.

- [21] M. Aggio, R. Alvarez, M. Bartomioli, et O. Maguitman, « Incidence and etiology of aplastic anemia in a defined population of Argentina (1966-1977) », *Rev. Med.*, vol. 48, n° 3, p. 227, 1988.
- [22] S. Issaragrisil *et al.*, « Incidence of aplastic anemia in Bangkok. The Aplastic Anemia Study Group », 1991.
- [23] P. Scheinberg et N. S. Young, « How I treat acquired aplastic anemia », *Blood J. Am. Soc. Hematol.*, vol. 120, n° 6, p. 1185-1196, 2012.
- [24] P. Scheinberg, M. Marte, O. Nunez, et N. S. Young, « Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in severe aplastic anemia patients treated with horse anti-thymocyte globulin plus cyclosporine », *Haematologica*, vol. 95, n° 7, p. 1075, 2010.
- [25] C. Sugimori *et al.*, « Minor population of CD55-CD59-blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia », *Blood*, vol. 107, n° 4, p. 1308-1314, 2006.
- [26] J. Mary, E. Baumelou, et M. Guiguet, « Epidemiology of aplastic anemia in France: a prospective multicentric study. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia », 1990.
- [27] N. S. Young, R. T. Calado, et P. Scheinberg, « Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia », *Blood*, vol. 108, n° 8, p. 2509-2519, 2006.

[28] N. Frickhofen *et al.*, « Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine », *N. Engl. J. Med.*, vol. 324, n° 19, p. 1297-1304, 1991.

[29] S. J. Rosenfeld, J. Kimball, D. Vining, et N. S. Young, « Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia », 1995.

[30] M. Führer *et al.*, « Relapse and clonal disease in children with aplastic anemia (AA) after immunosuppressive therapy (IST): the SAA 94 experience », *Klin. Pädiatr.*, vol. 210, n° 04, p. 173-179, 1998.

[31] S. Kojima *et al.*, « Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia », *Blood J. Am. Soc. Hematol.*, vol. 96, n° 6, p. 2049-2054, 2000.

[32] N. Frickhofen, H. Heimpel, J. P. Kaltwasser, et H. Schrezenmeier, « Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia », *Blood J. Am. Soc. Hematol.*, vol. 101, n° 4, p. 1236-1242, 2003.

[33] S. Rosenfeld, D. Follmann, O. Nunez, et N. S. Young, « Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome », *Jama*, vol. 289, n° 9, p. 1130-1135, 2003.

[34] C. Kahl *et al.*, « Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anaemia: a long-term follow-up », *Br. J. Haematol.*, vol. 130, n° 5, p. 747-751, 2005.

[35] K. Doney, W. Leisenring, R. Storb, et F. R. Appelbaum, « Primary treatment of acquired aplastic anemia: outcomes with bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy », *Ann. Intern. Med.*, vol. 126, n° 2, p. 107-115, 1997.

[36] V. Gupta *et al.*, « Favorable effect on acute and chronic graft-versus-host disease with cyclophosphamide and in vivo anti-CD52 monoclonal antibodies for marrow transplantation from HLA-identical sibling donors for acquired aplastic anemia », *Biol. Blood Marrow Transplant.*, vol. 10, n° 12, p. 867-876, 2004.

[37] R. Champlin *et al.*, « Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. Effect of a preparative regimen of cyclophosphamide-low-dose total-lymphoid irradiation and posttransplant cyclosporine-methotrexate therapy. », *Transplantation*, vol. 49, n° 4, p. 720-724, 1990.