



**APLASIE
MEDULLAIRE**
centre de référence

Aplasia médullaire idiopathique chez l'enfant de moins de 6 ans. Quel devenir ? Etude rétrospective de la cohorte française de l'observatoire RIME

LANDA GABRIELLA, INTERNE DES PÉDIATRIE

DR RENARD CÉCILE, IHOP LYON

PLAN

Introduction

Matériel et méthode

Résultats

Discussion

Conclusions

Introduction, contexte de l'étude



Distinguer une aplasie
médullaire
constitutionnelle VS
idiopathique



Traitement de l'aplasie
médullaire idiopathique
: Allogreffe de CSH ou
TIS



Introduction, contexte de l'étude



Distinguer une aplasie médullaire constitutionnelle VS idiopathique



Traitement de l'aplasie médullaire idiopathique : Allogreffe de CSH ou TIS



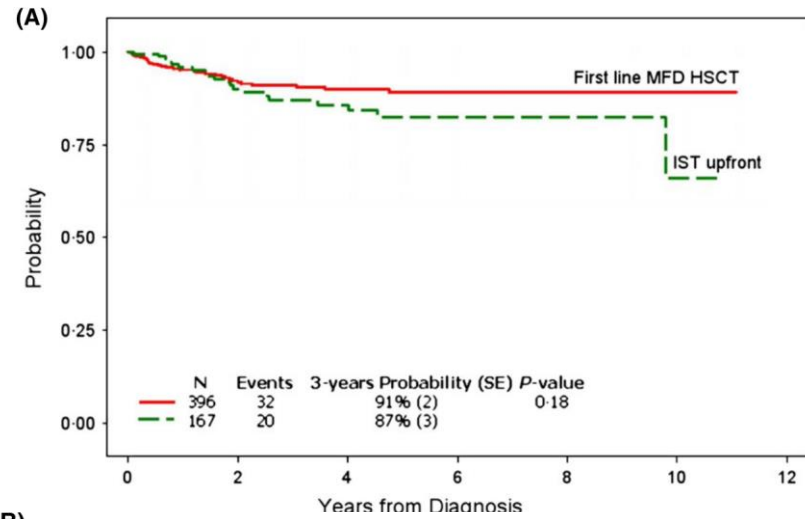
Revue de la littérature en pédiatrie

Dufour *et al* <12a, 12-18a

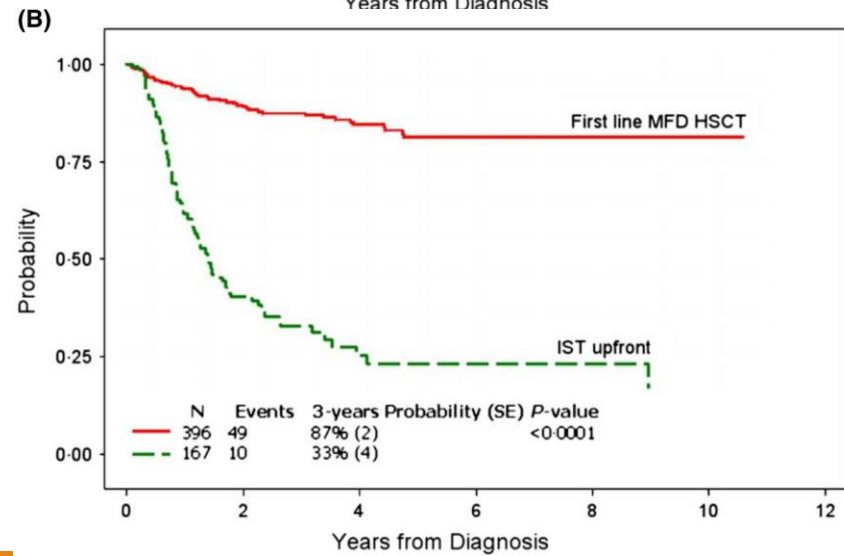


Introduction, contexte de l'étude

MOINS DE 12 ANS

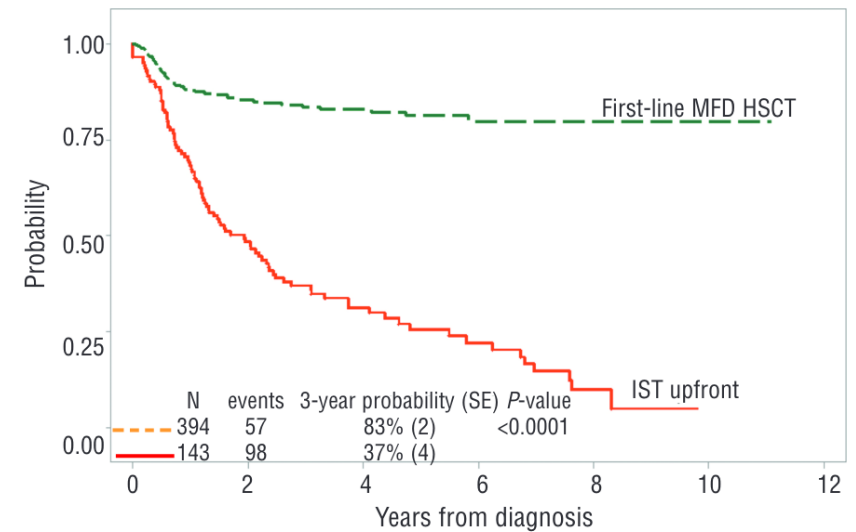
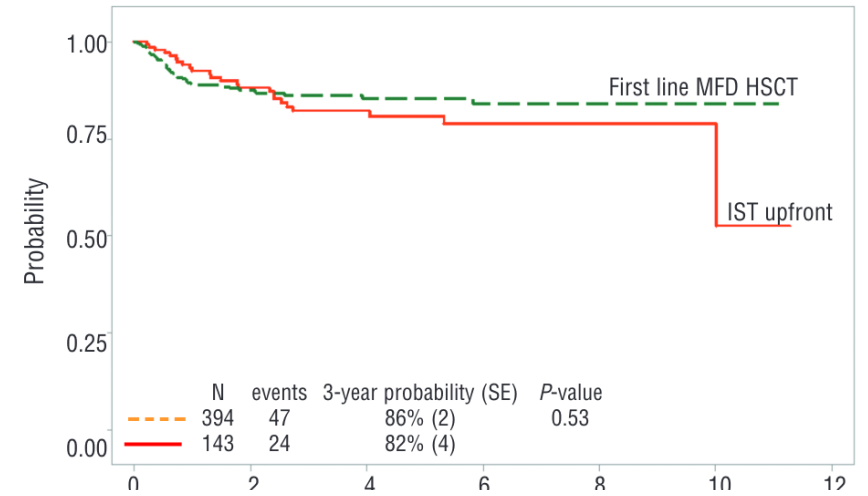


SURVIE
GLOBALE



SURVIE SANS
EVENEMENTS

12-18 ANS



Introduction, contexte de l'étude



Distinguer une aplasie
médullaire
constitutionnelle VS
idiopathique



Traitement de l'aplasie
médullaire idiopathique
: Allogreffe de CSH ou
TIS



Problématiques de
l'enfant de moins de 6
ans



Revue de la littérature
en pédiatrie

Dufour et al <12a, 12-18a



Matériels et méthodes, population d'étude



Diagnostic d'aplasie médullaire
idiopathique / constitutionnelle

Enfant âgé de moins de 6 ans au
diagnostic

Période du 01/01/10 – 01/01/20

Inclus dans l'observatoire RIME

Matériels et méthodes, objectifs de l'étude



Objectif primaire :

Etude de la survie globale et sans évènement

Traitement immunosuppresseur :

Greffe :



Objectifs secondaires :

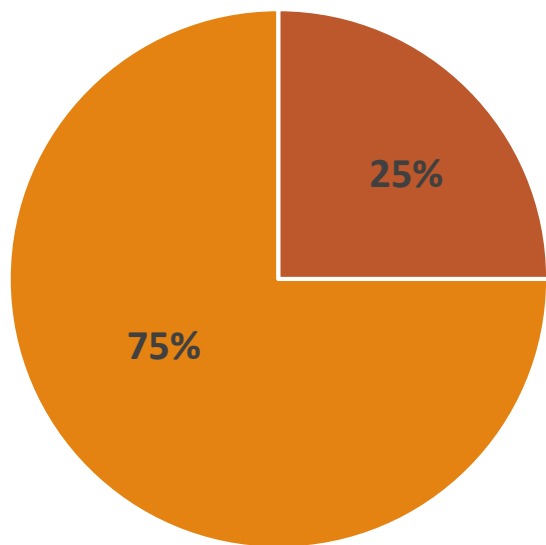
Aplasie constitutionnelle VS idiopathique

FdR prédictifs d'échec du TIS

Diagnostic secondaire d'aplasie constitutionnelle

Toxicités et infections sévères

Résultats, population d'étude



■ Aplasia idiopathique ■ Aplasia constitutionnelle

53 patients
Médiane d'âge 3 ans

APLASIES CONSTITUTIONNELLES

5 Anémies de Fanconi

3 Dyskératoses congénitales

2 Blackfan Diamond

2 SAMD9L

1 MPL

50% Non sévère, 38% Sévère au diagnostic

Age moyen 2,7 ans

Sexe ratio 1,1

Résultats, population d'étude

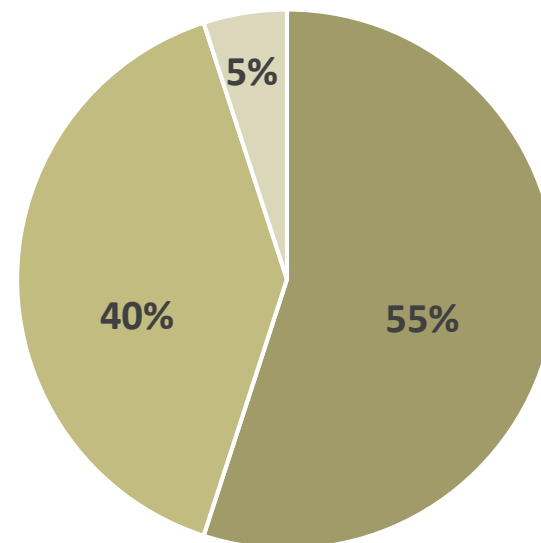
APLASIES MÉDULLAIRES PRÉSUMÉES IDIOPATHIQUES

40 patients

15% Non sévère, 40% Sévère, 45% Très sévère

Age moyen 3 ans

Sexe ratio 1,2



■ TIS ■ Greffe ■ Aucun

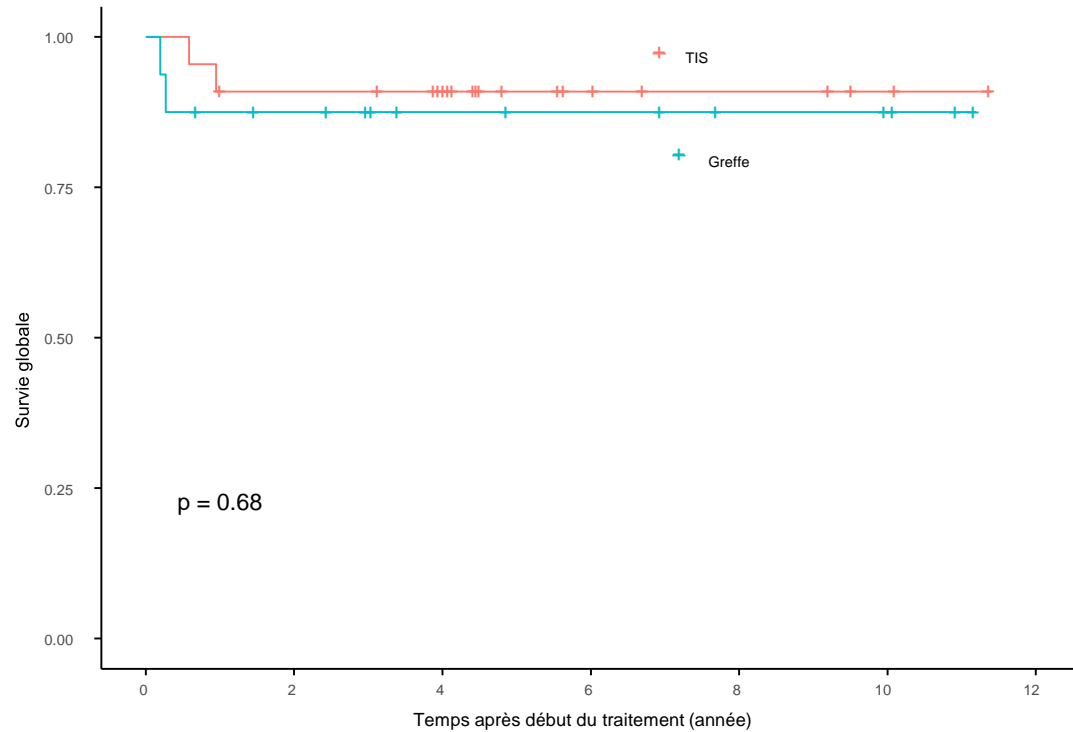
Type de traitement reçu en
1^{ère} intention



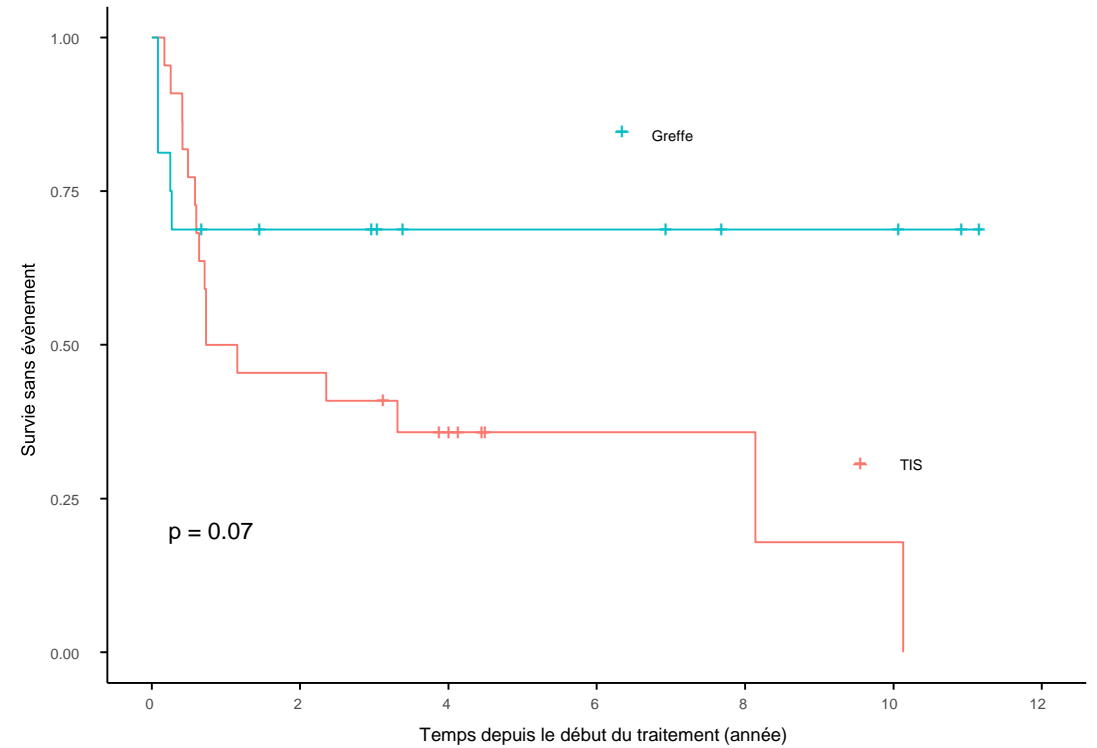
Résultats, population d'étude

	TIS N=22	Greffe N=16
Garçons	14 (64%)	6 (38%)
Age (a)	3,2	2,6
Sévère/Très sévère	9 (41%)/11 (50%)	7 (44%)/7 (44%)
Délai diagnostic - traitement (m)	1,6	3,9
ATCD familiaux	1 (5%)	1 (6%)
ATCD personnels	10 (53%)	10 (62%)
Consanguinité 1 ^{er} degré	2 (9%)	1 (6%)
Echo abdo anormale	4 (19%)	5 (33%)
Echo cardiaque anormale	1 (5%)	2 (13%)
Cytologie atypique	2 (10%)	6 (38%)
Caryotype médullaire	0 (0%)	3 (20%)
Présence mutation génétique (VUS)	2 (22%)	1 (14%)
Auto immunité	1 (8%)	0 (0%)
Clone HPN	2 (10%)	1 (8%)

Résultats, objectif principal

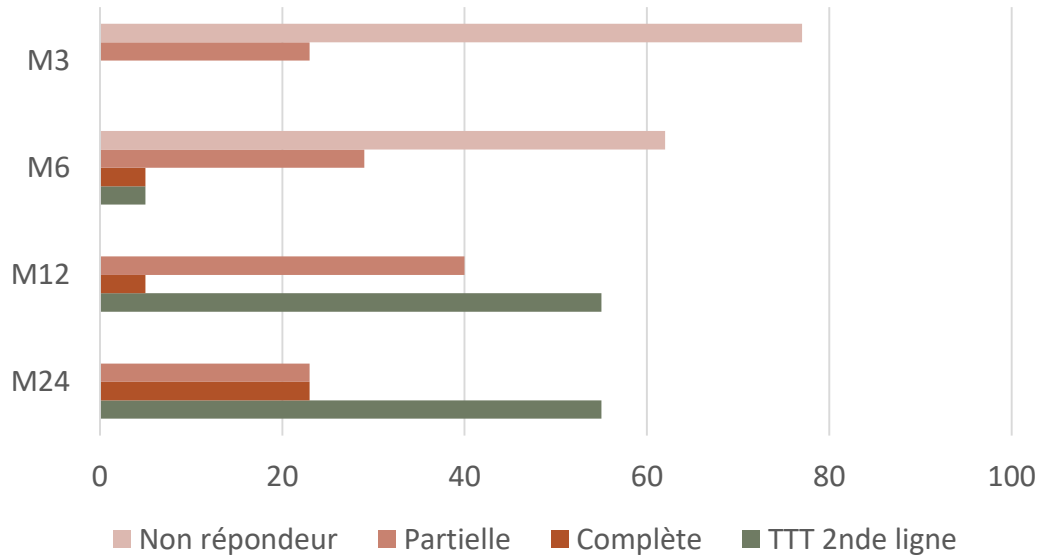


Survie globale à 2 ans : TIS 91% VS Greffe 88%

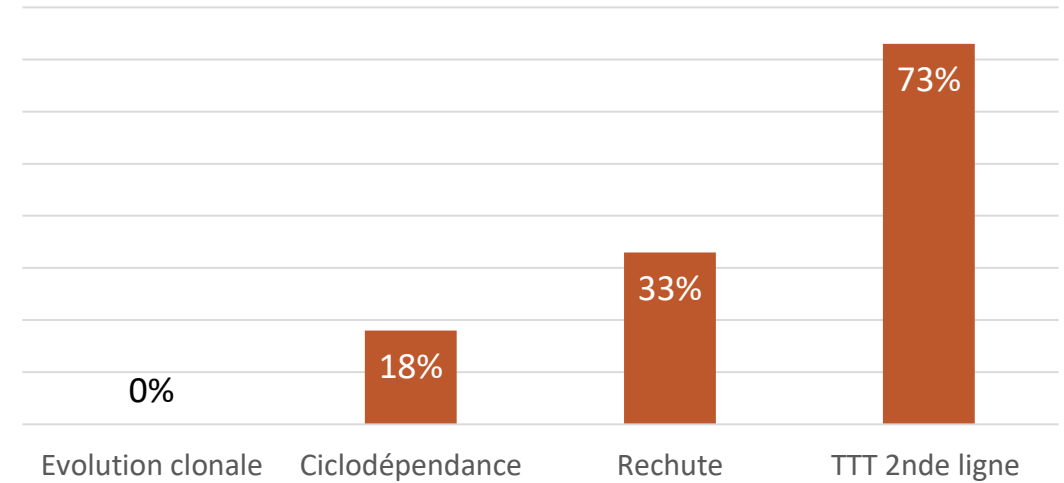


Survie sans évènement à 2 ans : TIS 45% VS Greffe 69%

Résultats, TIS



N=22



Traitement de 2^{de} ligne

- Facteur de croissance thrombopoïétique
- 2^{ème} cure SAL
- **GREFFE**



2 décès : pré et post allogreffe de CSH

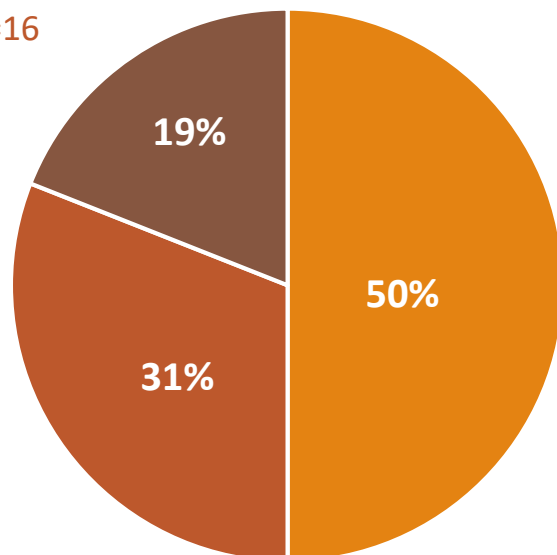


Aucun facteur prédictif d'échec du TIS

Résultats, greffe



N=16



■ Géno identique ■ Phéno identique ■ Sang placentaire

Type de donneur

QUELS CONDITIONNEMENTS

Géno = CY SAL

Phéno = CY FLU SAL

Sang placentaire = FLU CY SAL / BU FLU SAL

2 décès : Greffes de sang placentaire

- 4,5 mois post greffe

-3 mois post greffe

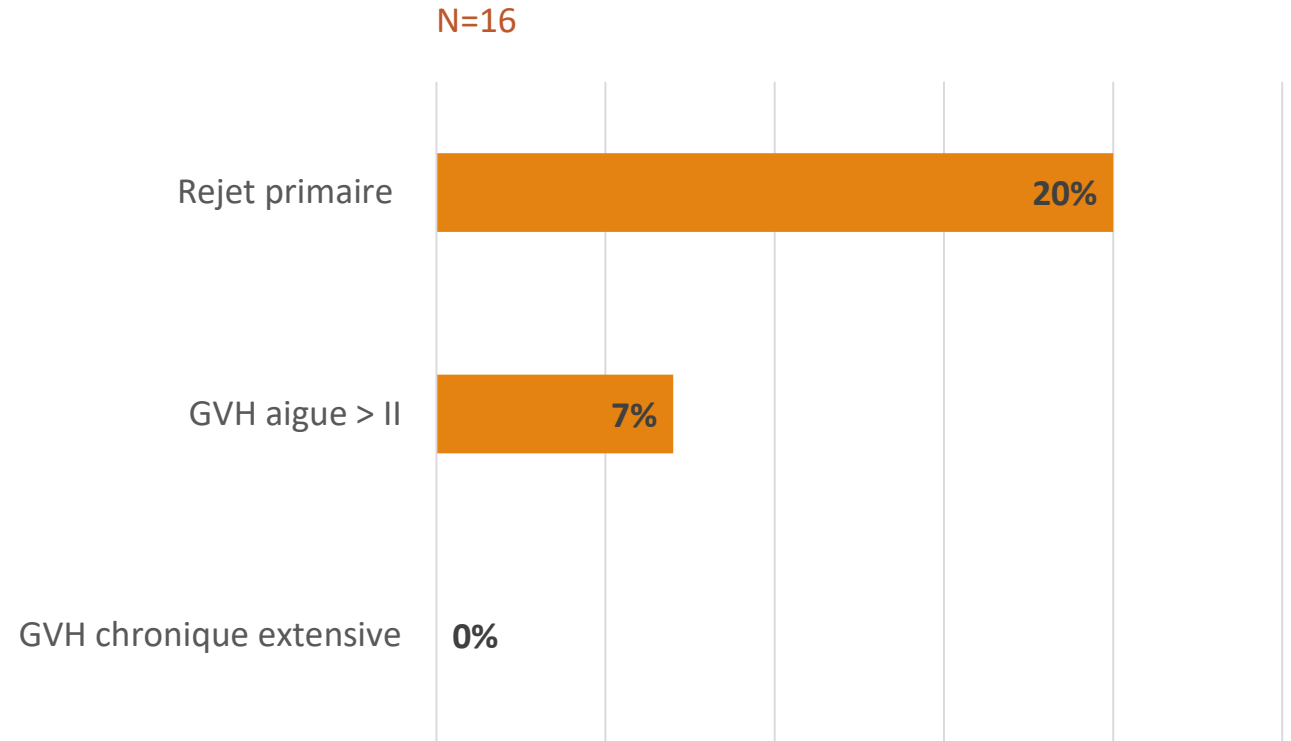
Résultats, greffe



3 REJETS PRIMAIRES

2 greffes de sang placentaire
1 greffe phéno identique

*Contexte infectieux associé (Parvo
B19, CMV, sepsis)*



Résultats, diagnostic secondaire AMC

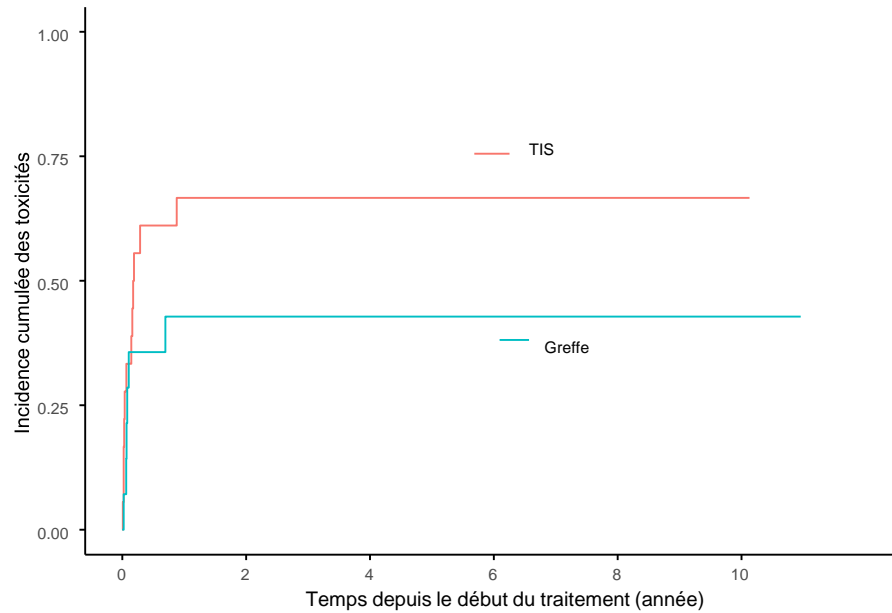
1 *SAMD9*

- 21 mois, Thrombopénie isolée, hypospade
- Pancytopénie sur sepsis, myélodysplasie, **monosomie 7**
- Evolution favorable en l'absence de traitement

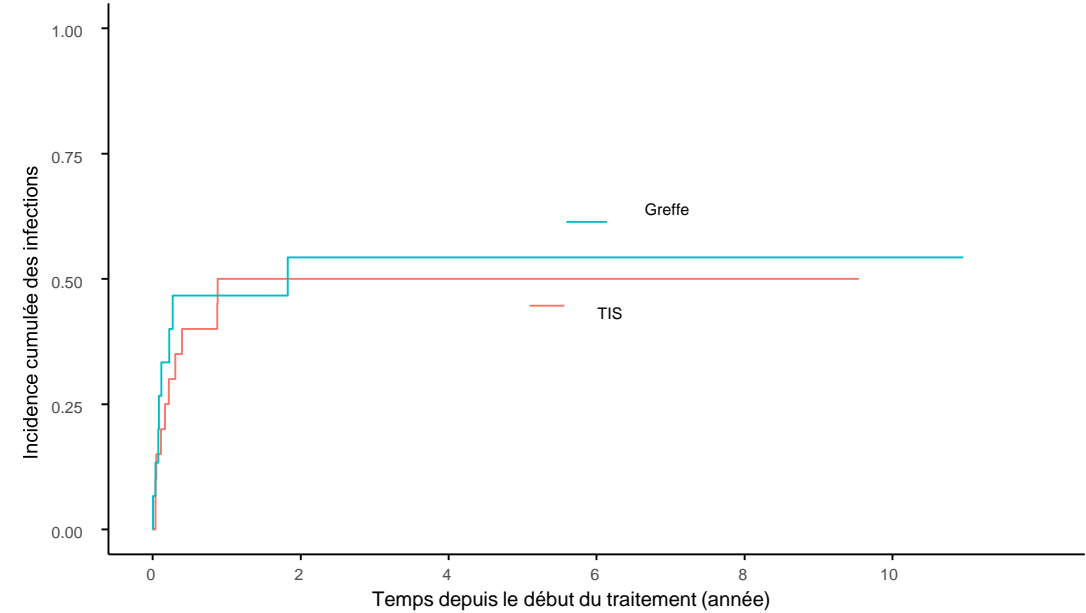
3 *SAMD9L*

- 8 m, Très sévère, myélodysplasie, **monosomie 7**, Greffe phéno
- 20m, Sévère, RCIU, dysmorphie, HbF 20%, greffe phéno
- 4a, Non sévère, ATCD maternel, évolution favorable spontanée

Résultats, toxicités et infections



-HTA / Maladie sérique
-Toxicité rénale



-Sepsis
-Réactivation virale

Seule la première toxicité ou infection présentée par le patient a été prise en compte

Discussion



Greffe > TIS

OS à 2 ans 88% VS 91%

EFS à 2 ans 69% VS 45%

En accord avec la littérature



TIS

73% traitement 2nde ligne

Patients réfractaires au TIS

Greffe en 1^{ère} intention

Discussion

Quel traitement de seconde ligne ?

- Facteur thrombopoïétique seul ? T.Winkler *et al. Blood*. 2019
 - 50% répondeurs à M6
- 2nde cure de TIS ? Y. Kosaka *et al. Blood*. 2008
 - Survie avec réponse à 5 ans : 84% VS 9,5%

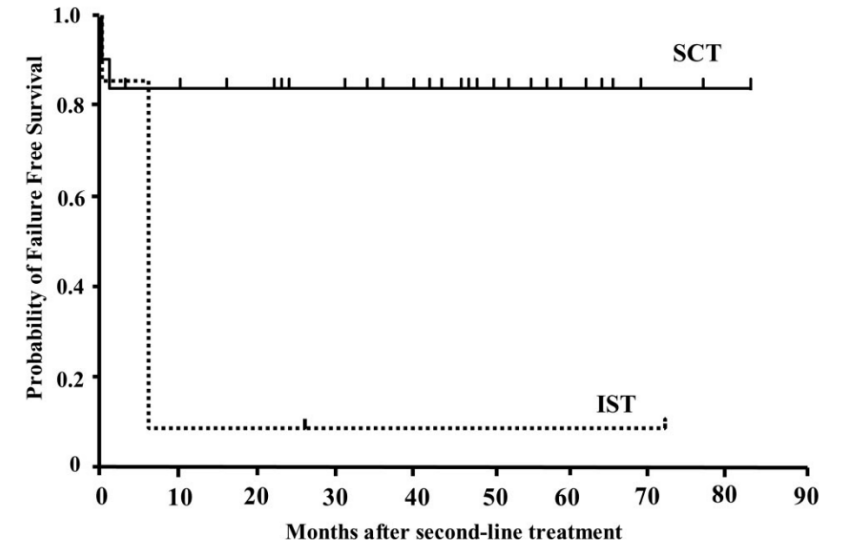


Figure 2. Actuarial probability of failure-free survival after second-line treatments with immunosuppressive therapy (n = 21) or stem-cell transplantation from an alternative donor (n = 31). FFS is defined as survival with response. Death, nonresponse by 6 months, disease progression requiring a second-line therapies, and relapse were considered as treatment failure.

Discussion



Greffe > TIS

OS à 2 ans 88% VS 91%

EFS à 2 ans 69% VS 45%

En accord avec la littérature



TIS

73% traitement 2nde ligne

Patients réfractaires au TIS

Greffe en 1^{ère} intention



Greffe

50% Greffe non géno identique

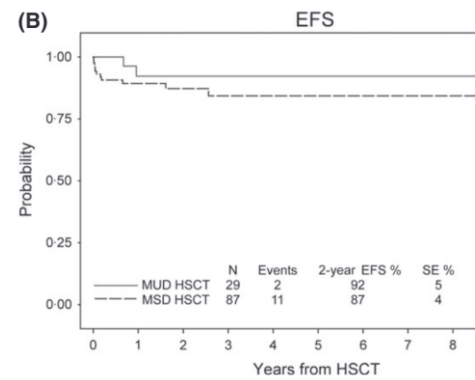
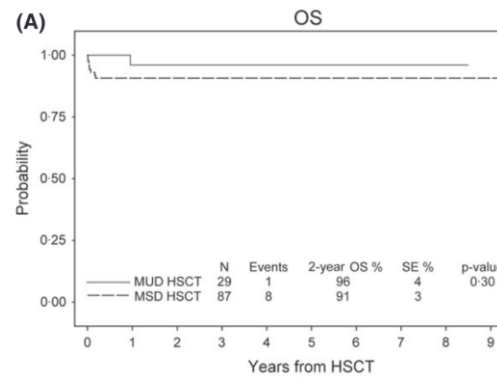
Enfants suspects d'AMC

OS et EFS impactées

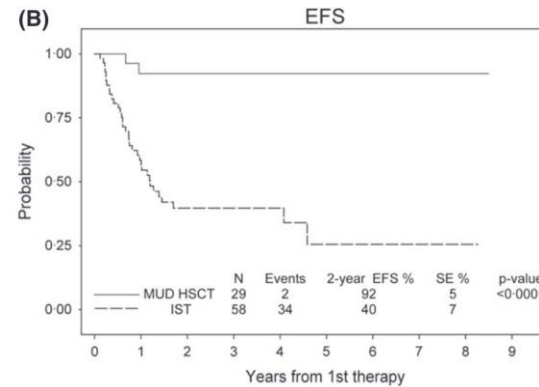
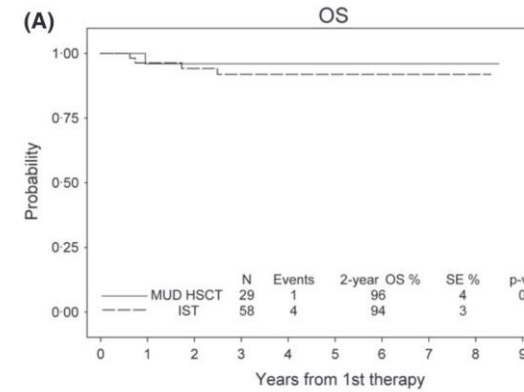
Greffe non géno identique en 1^{ère} intention ?

C. Dufour *et al.* *Br J Haematol*, 2015

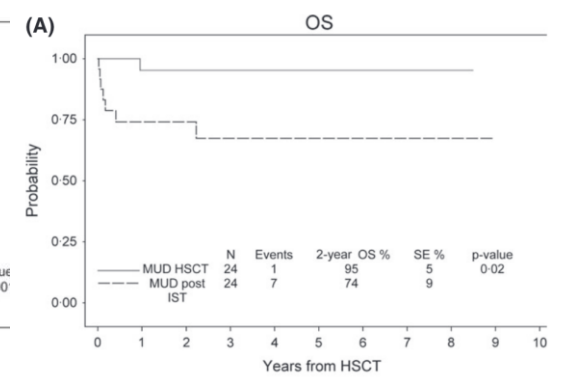
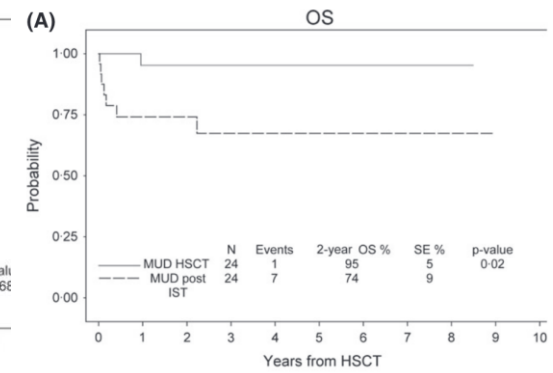
Phéno VS Géno



Phéno VS IST



Phéno VS phéno post IST





Tolérance

Toxicité à court terme du TIS
Infections sévères dans les 2 traitements



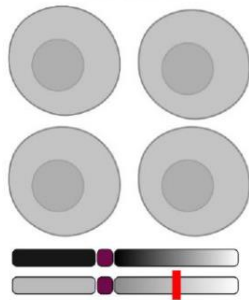
Diagnostic secondaire AMC

SAMD9/SAMD9L
Abstention thérapeutique ?

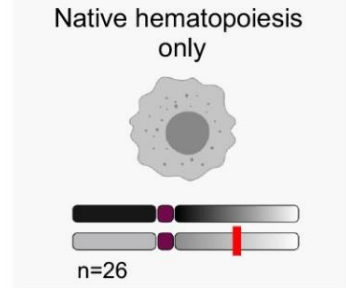
A landscape of bone marrow

Olivier Bluteau,^{1,3,*} Marie Sebert,² Jean-Hugues Dalle,^{2,4} Flore Sicre,¹ Nadia Vasquez,¹ Mélanie Da Costa,¹ Pierre Fenaux,^{2,9} Sébastien Maury,¹ Isabelle Pellier,^{16,17} Mathilde Huna,¹ André Baruchel,^{2,4,5} Gérard Socié,¹

Germline *SAMD9/9L* mutations



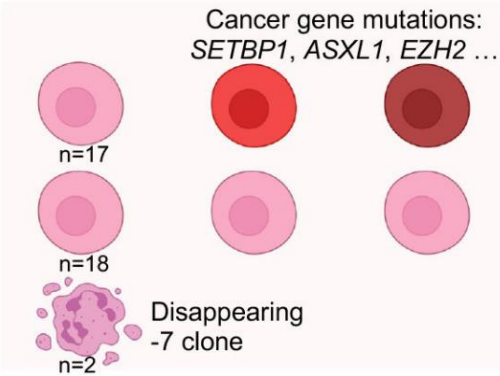
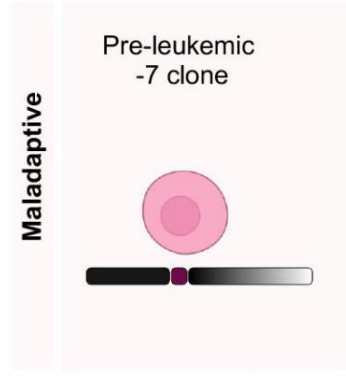
SOMATIC GENETIC RESCUE



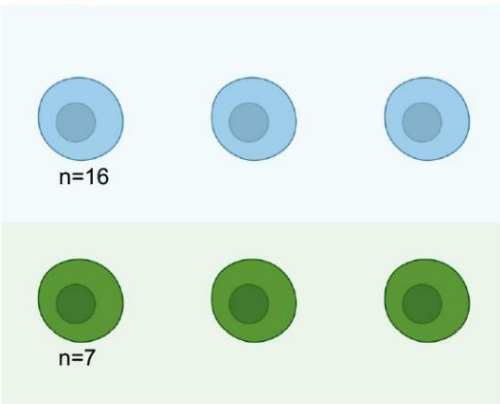
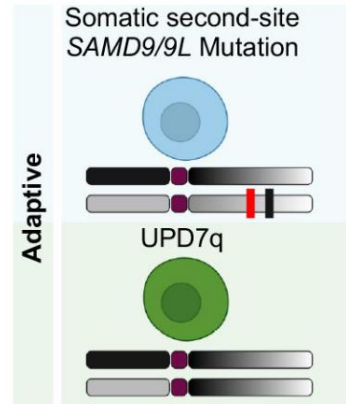
Karyotype progression
n=3

Clonal hematopoiesis (*ASXL1*)
n=2

No additional lesions identified
n=21

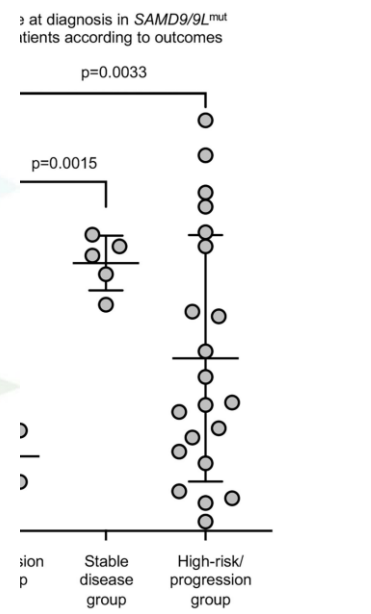
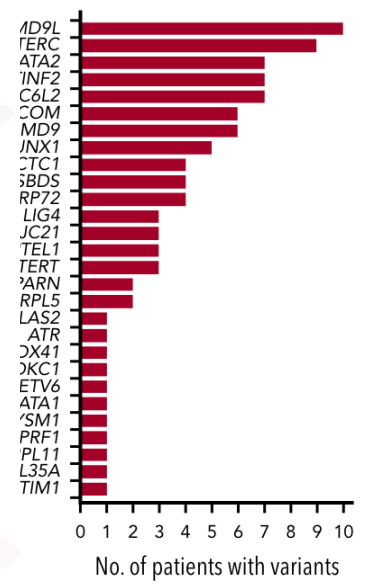


LEUKEMIA



INCOMPLETE RESCUE POTENTIAL

COMPLETE RESCUE POTENTIAL



Clinical Evolution Hematopoiesis in

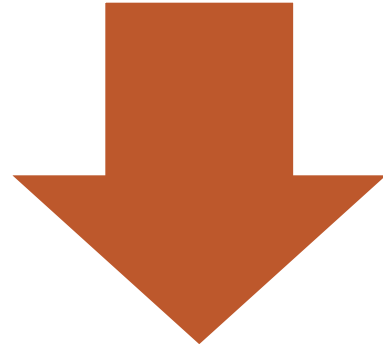
Sahoo *et al*, *Nat Med*

548 patients ave

- 8% (42) avec 9
- 38% ont
- 1/3 sauvetage
- Mutation
- Isodisom
- Prudence ave

Figure 5. Trajectories of clonal hematopoiesis arising from germline *SAMD9* and *SAMD9L* mutations.

Discussion

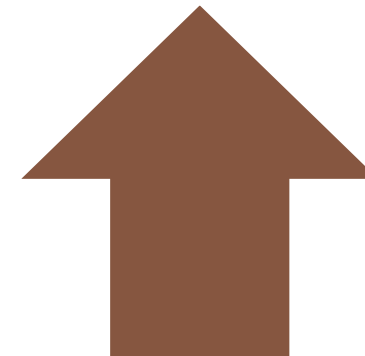


Points forts

- 1^{ère} étude chez les moins de 6 ans
- Etude à l'échelle nationale, multicentrique
- Inclusions dans RIME

Points faibles

- Manque de puissance
- Rétrospectif
- Infections et toxicités à court terme



Conclusions

Proportion aplasie
médullaire
constitutionnelle
identique aux
autres tranches
d'âge

Meilleure survie
sans évènement
des patients greffés
en 1^{ère} intention
Même en l'absence
de donneur géno
identique

Place de
l'allogreffe de
CSH en cas
d'échec du TIS

Penser à
SAMD9/SAMD9L
si AM <6 ans
associée à
monosomie 7

Merci de votre attention

Remerciements :

L'équipe de l'observatoire RIME, Lynda MAAFA et Isabelle BRINDEL BERTHON

Le centre de référence des Aplasies médullaires coordonné par le Pr Regis Peffault De Latour, et les docteurs F.Sicre de Fontbrune, et T. Leblanc pour avoir initié et suivi ce projet.

Les biostatisticiens de l'hôpital de Saint Louis, Jérôme Lambert et Anouk Walter Petrich

L'ensemble des attachés de recherche clinique pour leur travail au sein des centres.

Les centres d'hématologie et les médecins responsables des patients inclus :

Paris Robert Debré – Pr LEBLANC ; CHU Lyon – Dr RENARD, CHU Lille – Dr BRUNO, CHU Bordeaux – Dr ALADJIDI, CHU Montpellier – Dr SIRVENT, CHU Toulouse – Pr PASQUET, CHU Nantes – Dr GRAIN, CHU Amiens – Dr LUTUN, CHU Marseille – Dr STERIN, CHU Reims – Dr PLUCHART, CHU Clermont – Dr KANOLD, CHU Angers – Dr MALLEBRANCHE, CHU Nice – Dr ROHRLICH, CHU Besançon – Dr SIMON, CHU Nancy – Dr POCHON

