

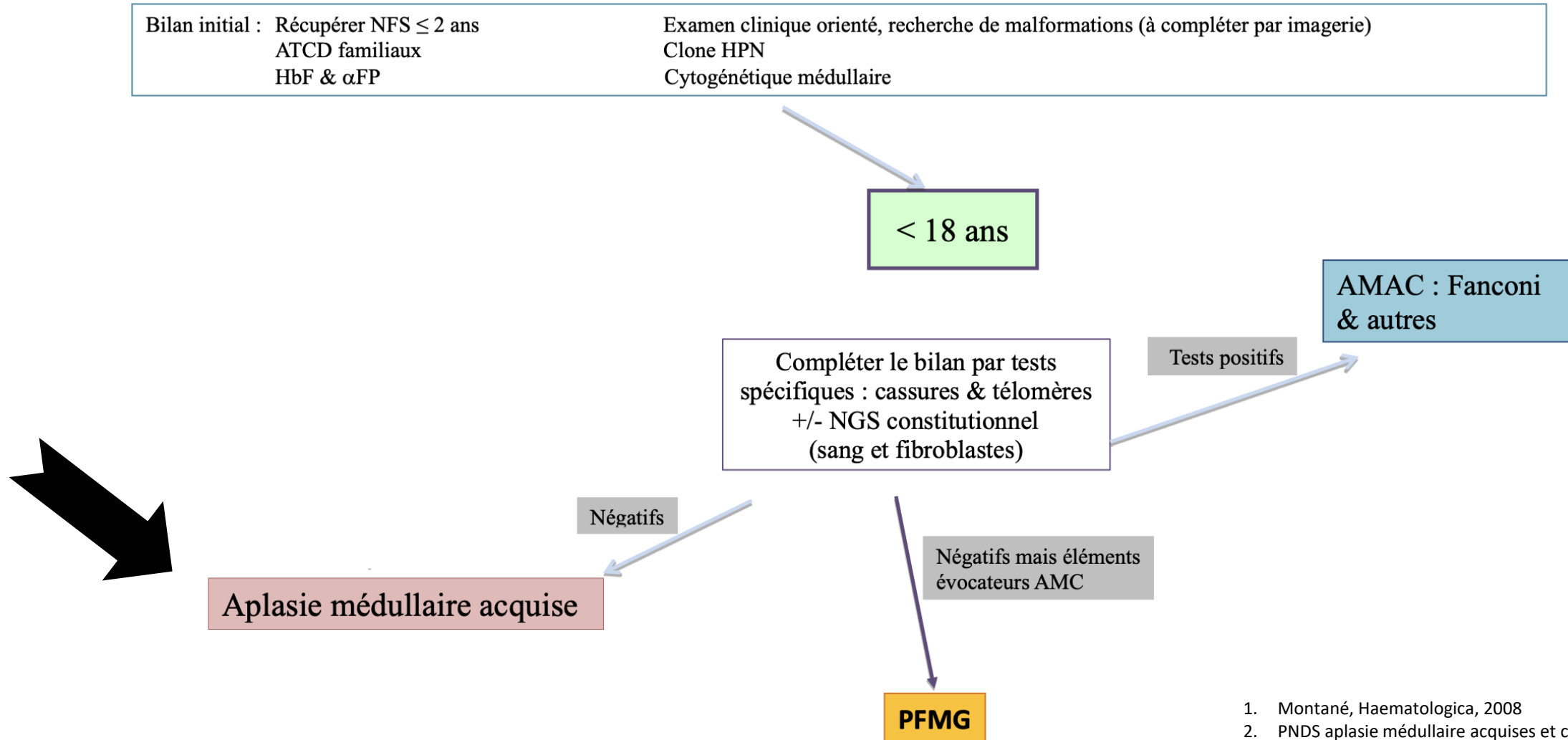
# **Aplastic Anemia Refractory to Immunosuppressive Treatment in PEDiatrics (A2RIT PED)**

**Dr Marlène Pouthier**

**Journée Nationale du centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles  
03/10/2025**

(Mémoire du DIU Immuno-hématologie pédiatrique 2023-2024 - Directrice de mémoire : Mony Fahd)

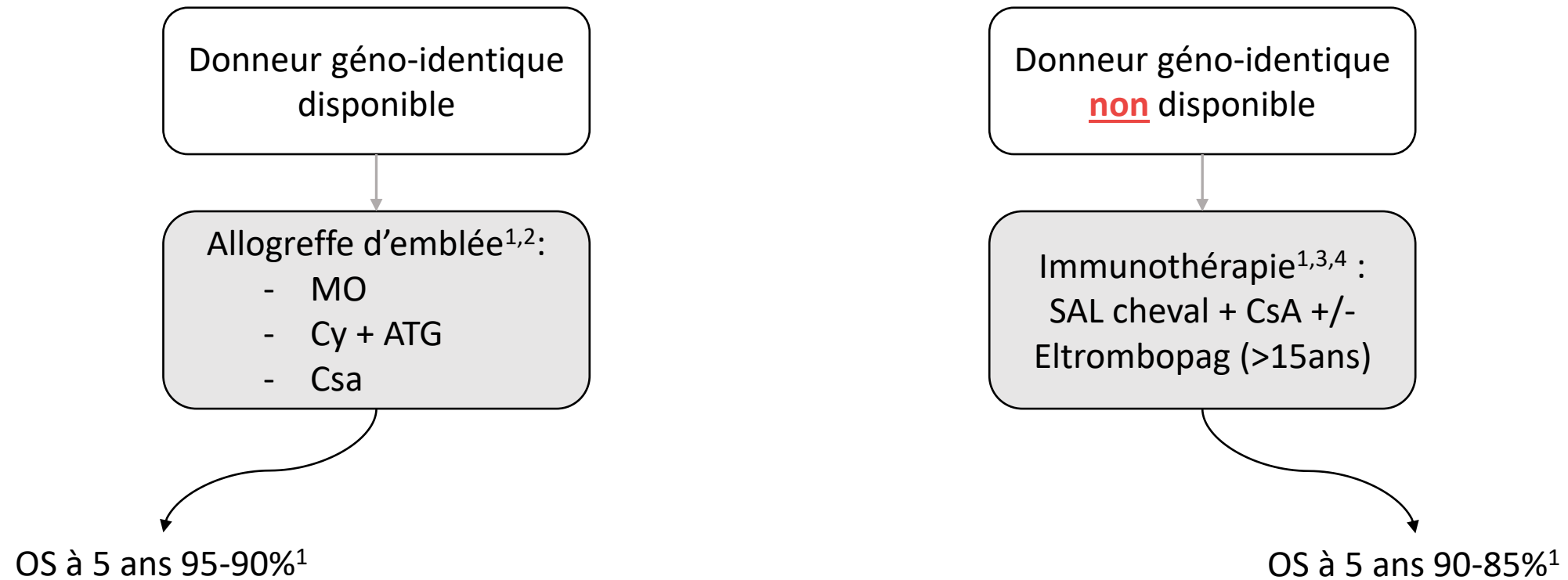
- Maladie **rare**, prévalence **1/250 000 personnes en France**<sup>1,2</sup>
- Pic d'incidence entre **15 et 24 ans** puis > 50 ans



1. Montané, Haematologica, 2008

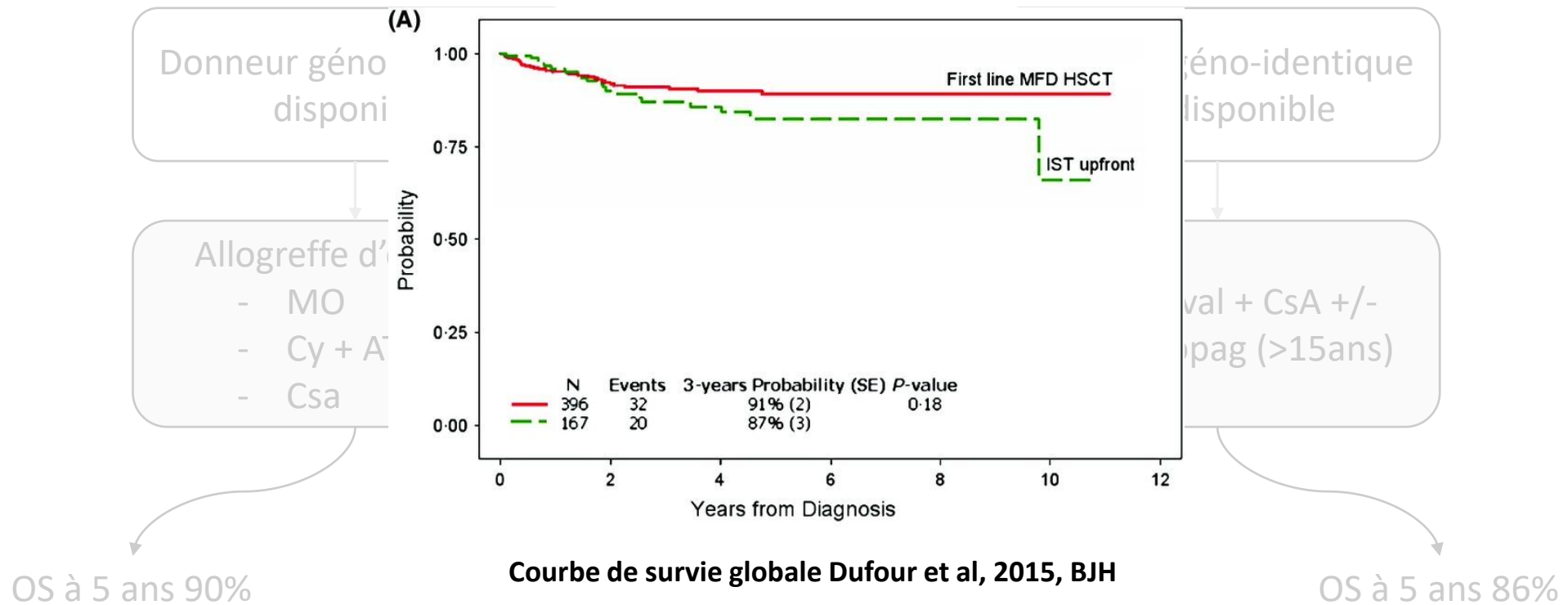
2. PNDS aplasia médullaire acquises et constitutionnelles, 2024

- Pronostic sombre des formes sévères et très sévères en l'absence de traitement spécifique
- Prise en charge recommandée en **première intention en pédiatrie** :

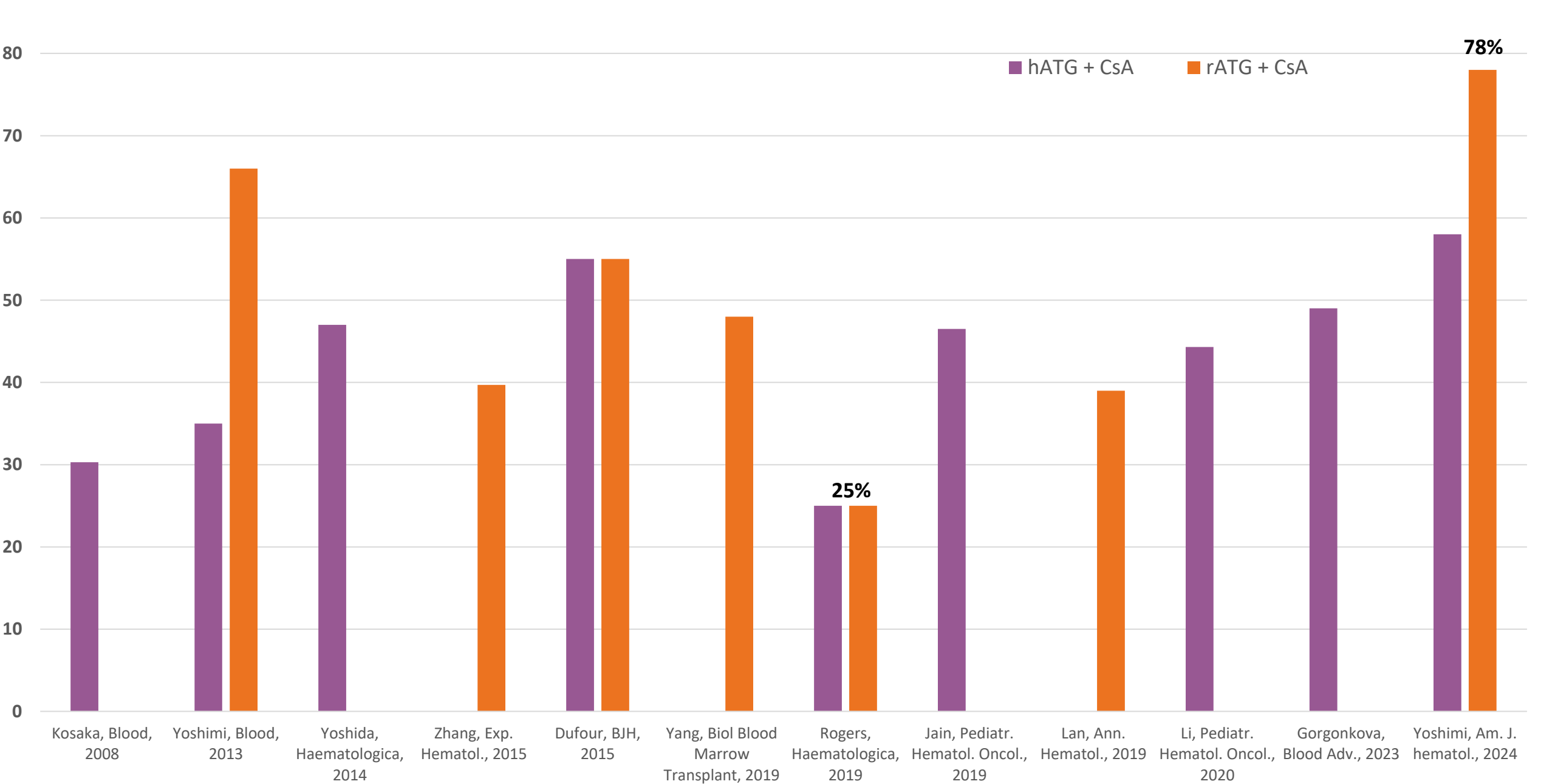


1. Dufour, Br J Haematol., 2015
2. Bacigalupo, Blood, 2017
3. Scheinberg, N Engl J Med, 2011
4. Pierri, Expert Rev Hematol., 2019

- Pronostic sombre des formes sévères et très sévères en l'absence de traitement spécifique
- Prise en charge recommandée en **première intention en pédiatrie** :



- Réfractaire = Persistance des critères de sévérité à plus de 6 mois du traitement par IST
- Proportion de patients réfractaires **très variable** décrite en fonction dans les différentes études



Histogramme de la proportion des patients réfractaires à 6 mois de l'immunothérapie

- Réfractaire = Persistance des critères de sévérité à plus de 6 mois d'évolution
- Proportion de patients réfractaires **très variable** décrite en fonction dans les différentes études
- Multiples prises en charge étudiées:

Allogreffe « alternative »

Switch de SAL

Cyclophosphamide haute dose<sup>6</sup>

Greffe phéno-identique<sup>1</sup>  
Greffe haplo-identique<sup>2</sup>  
Greffe de sang de cordon<sup>3</sup>

Taux de réponse entre 20 et 30%<sup>4,5</sup>

Ajout Eltrombopag

Diminution des doses de CsA<sup>7</sup>

- Peu de données concernant l'utilisation chez les réfractaires
- Pas d'impact positif démontré sur la réponse en pédiatrie<sup>8,9</sup>

1. Maury, Haematologica, 2007
2. ElGohary, Bone Marrow Transplant, 2020
3. Peffault de Latour, Blood, 2018
4. Scheinberg, Br J Haematol, 2006
5. Scheinberg, Am J Hematol, 2014
6. Brodsky, Exp Hematol, 2004
7. Bertrand, Eur J Haematol, 2014
8. Lesmana, Pediatr Blood Cancer, 2021
9. Desmond, Blood, 2014

- Déterminer la proportion de patient réfractaire après une 1<sup>ère</sup> ligne de traitement par Immunothérapie
- Comparer la survie des patients réfractaire et non réfractaire à l'Immunothérapie
- Décrire le devenir des patients réfractaires à l'Immunothérapie
- Description de la prise en charge de 2<sup>nd</sup> ligne et des lignes ultérieures chez les patients réfractaires

- **Rétrospective**
- **Descriptive**
- **Multicentrique**



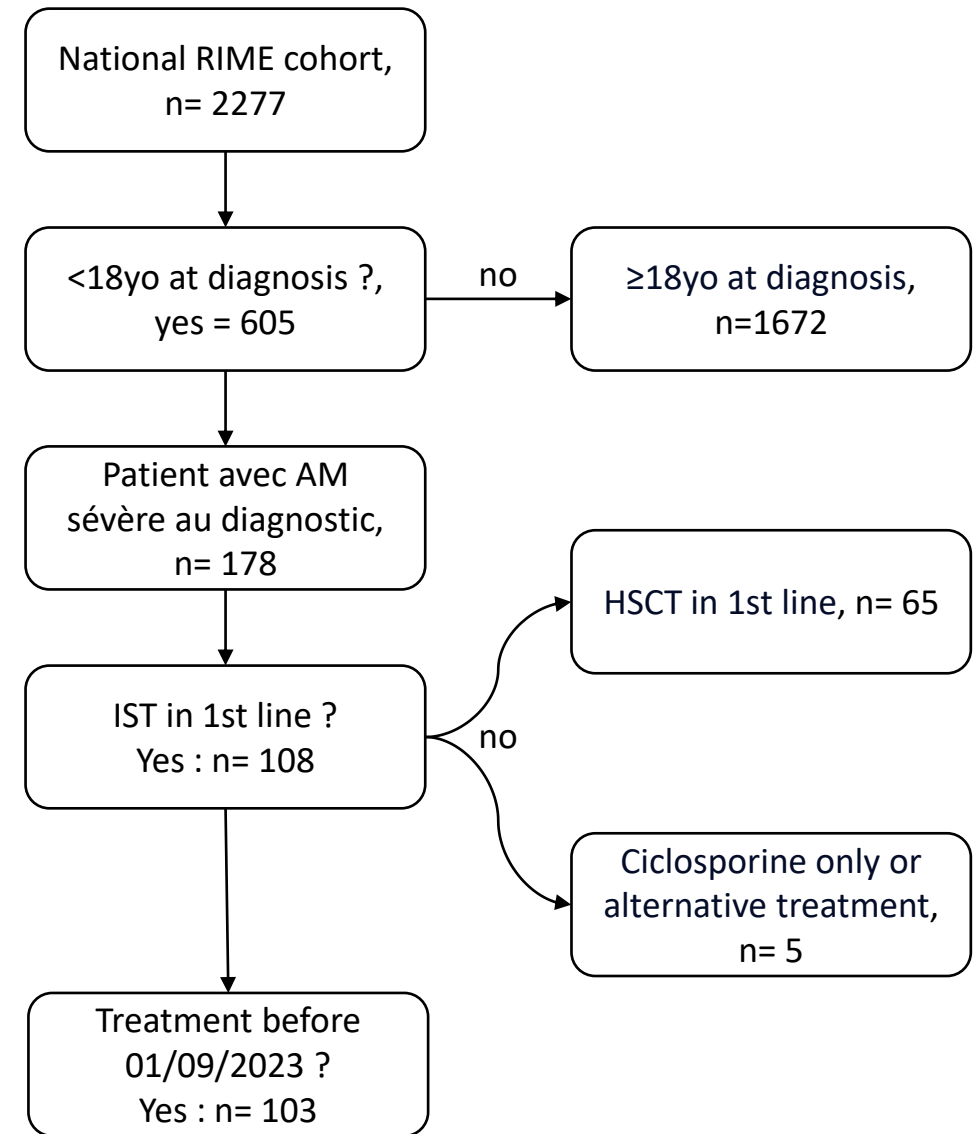
⇒ Base de données **RIME** (observatoire national des insuffisances médullaires) coordonnée par le centre de référence des aplasies médullaires basé à Robert Debré et St Louis

⇒ En parallèle d'une étude similaire dans la population adulte

- Critères d'inclusion :
  - < 18ans
  - Diagnostic d'aplasie médullaire **sévère à très sévère**
  - Diagnostiqué à partir du 01/10/2012
  - Traitement par Immunothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne (SAL + CsA) ayant débuté avant le 01/09/2023
  
- Critères d'exclusion :
  - Diagnostic d'aplasie médullaire constitutionnelle
  - Données de suivi non disponibles
  
- Définition des patients réfractaire :
  - **Persistance de critères de sévérités à 6 mois**
  - **Persistance d'une dépendance transfusionnelle**
  - Ou la nécessité d'introduire **une seconde ligne de traitement avant 6 mois**
  - Patients en rechutes non décrit dans ce groupe

- Rémission partielle : Indépendance transfusionnelle et Hb > 8 g/dl, Plaquettes > 20 G/l et Neutrophiles > 0.5 G/l
- Rémission complète : Hb > 12 g/dl, Plaquettes > 150 G/l et Neutrophiles > 1.5 G/l

- **103 patients traités par immunothérapie en première ligne**, soit 58% des patients pédiatrique
- Patients issus de 14 centres Français



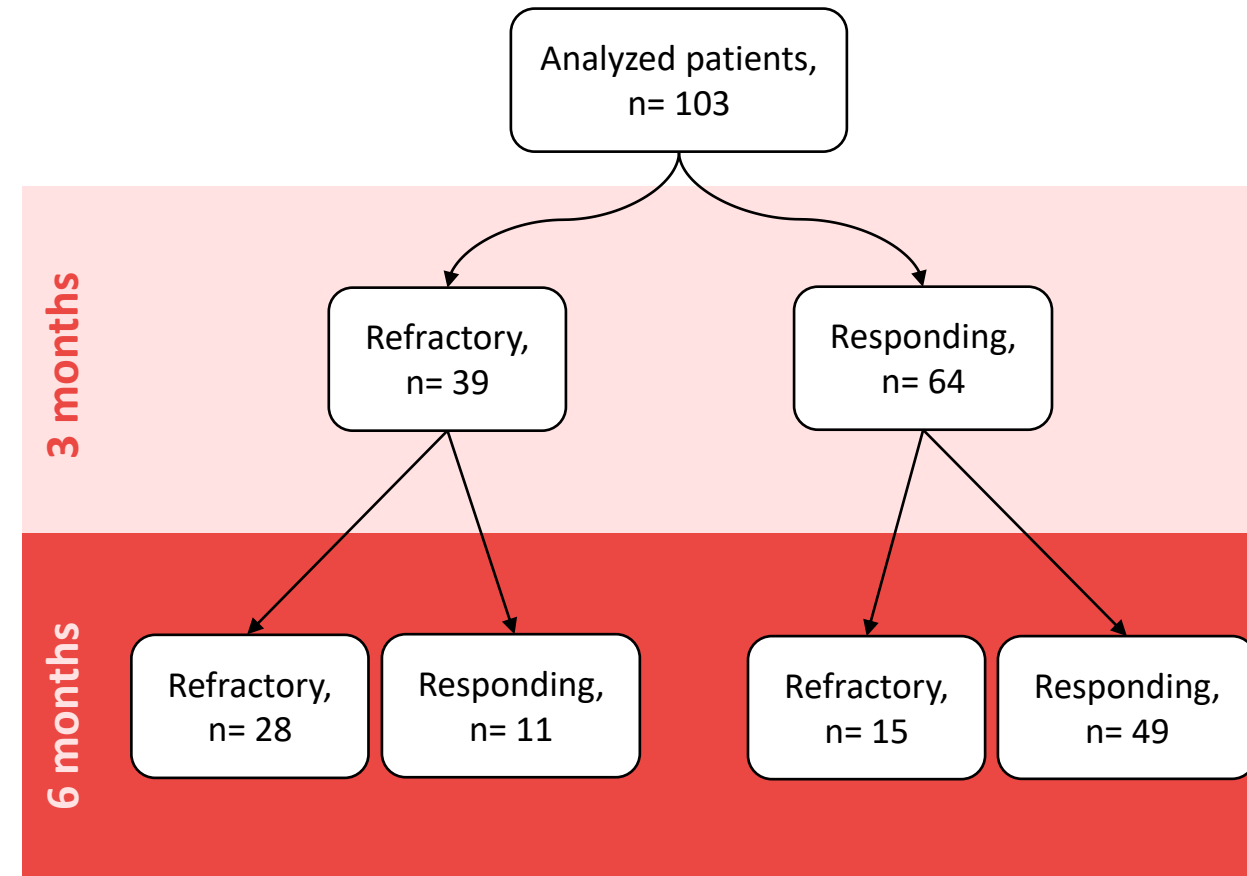
Flow chart d'inclusion des patients

- Anomalie NGS décrite : *BCOR*, *SH2B3*
- Délai médian diagnostic-traitement : 37 jours
- 92% des patients ont reçus l’ATGAM

|                                                  | n: 103 | IST 1st line   |
|--------------------------------------------------|--------|----------------|
| M/F ratio                                        |        | 1.14           |
| Age at diagnosis, years                          |        | 9.9 (1.6-17.4) |
| Blood count, median (min-max) 10 <sup>9</sup> /L |        |                |
| White blood cells                                | 53     | 2.7 (0.3-6.1)  |
| Neutrophiles                                     | 87     | 0.6 (0-2.7)    |
| Hb, g/dl                                         | 95     | 8.2 (1.3-14.1) |
| Reticulocytes                                    | 69     | 24.5 (3-91.7)  |
| Camitta Index, n. (%)                            |        |                |
| Severe                                           |        | 75 (73)        |
| Very severe                                      |        | 28 (27)        |
| Cytogenetic alterations, n (%)                   | 90     |                |
| Normal                                           |        | 75 (96)        |
| Abnormal                                         |        | 3 (4)          |
| NGS, n. (%)                                      | 52     |                |
| Normal                                           |        | 48 (92)        |
| Abnormal                                         |        | 4 (8)          |
| Delay diagnostic – treatment, days               |        | 37 (0-413)     |
| Type of IST, n. (%)                              |        |                |
| ATGAM + ciclosporine                             |        | 95 (92)        |
| Thymoglobuline + ciclosporine                    |        | 8 (8)          |

Données des patients au diagnostic et prise en charge

- 2/3 des patients réfractaires à 6 mois étaient déjà considérés comme réfractaires à 3 mois
- Seulement 1/4 patients réfractaire à 3 mois ne le sont plus à 6 mois

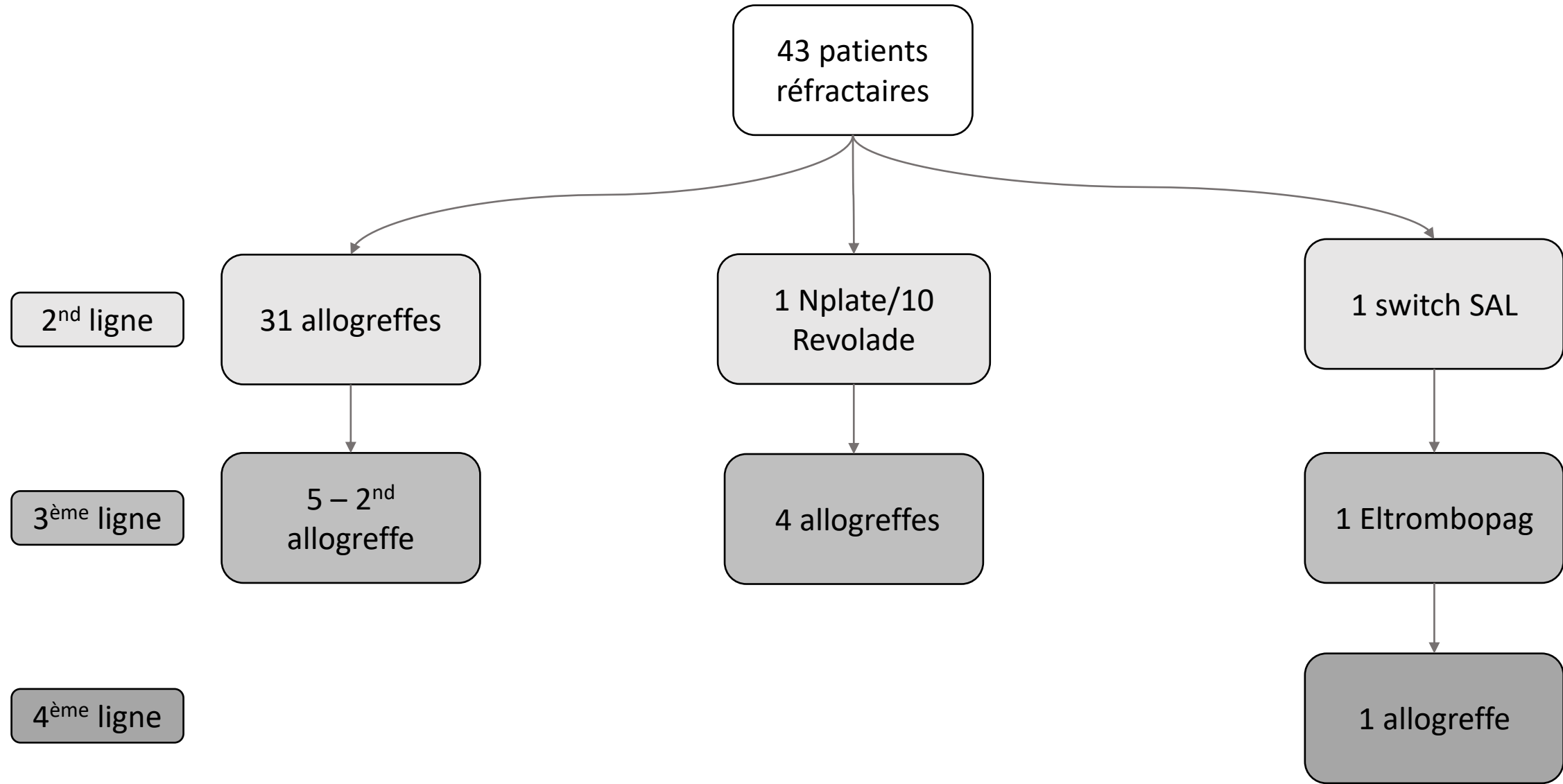


Flow chart de la réponse à 3 et 6 mois

- **Délai médian d'introduction d'un traitement** plus long chez les réfractaires (**32 vs. 43 jours**) et 68% des patients réfractaires délais >30 jours vs. 53% chez les patients répondeurs
- Pas de différences concernant le type d'immunothérapie initiale

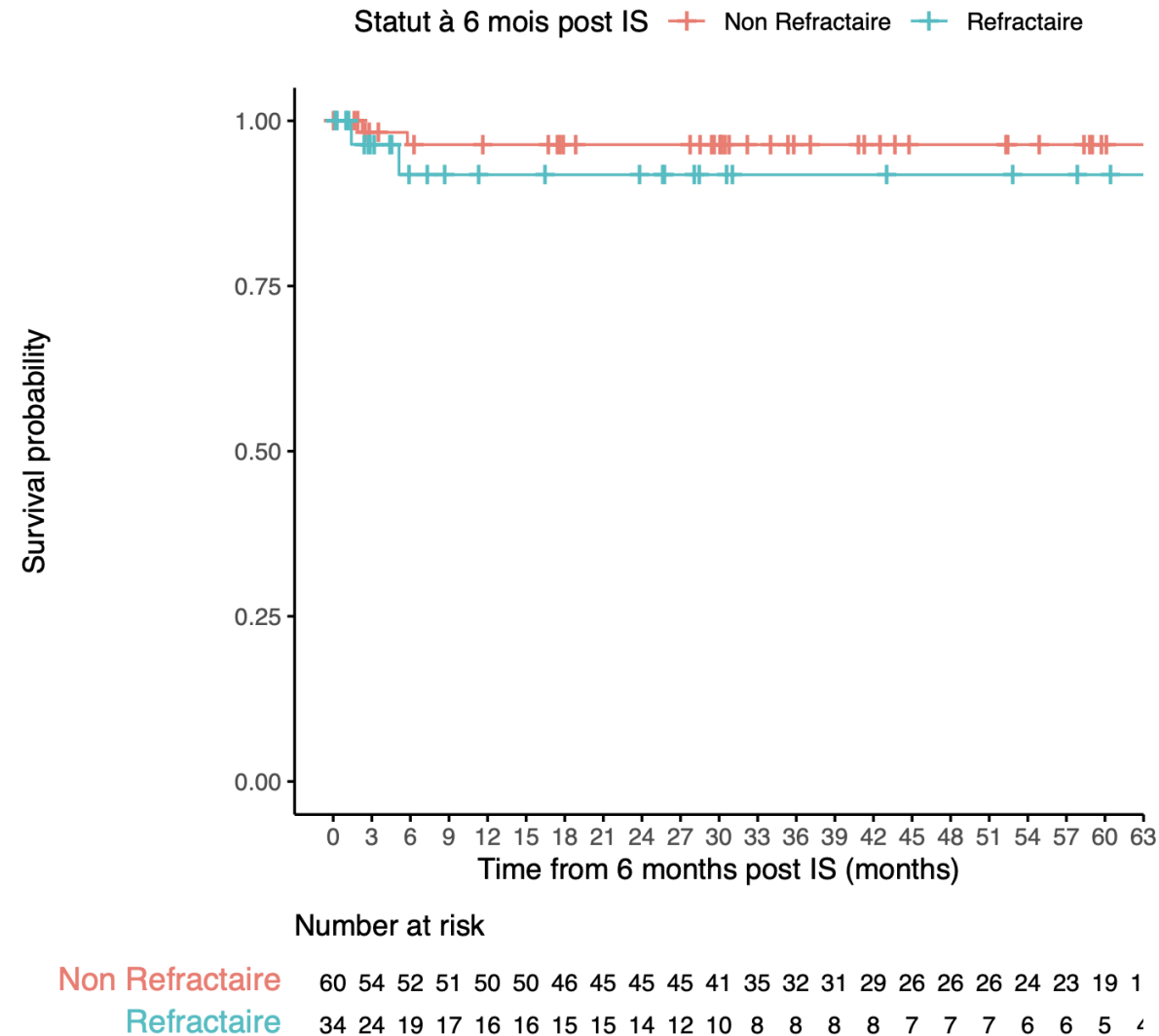
|                               | N= 60 | Responding group | N= 43 | Refractory group |
|-------------------------------|-------|------------------|-------|------------------|
| Age at diagnosis, years       |       | 9.4 (1.9-17.4)   |       | 10.1 (1.6-17)    |
| Camitta Index, n. (%)         |       |                  |       |                  |
| Severe                        |       | 45 (75)          |       | 30 (70)          |
| Very severe                   |       | 15 (25)          |       | 13 (30)          |
| Delay diagnostic-IST, days    |       | 32 [20.8-58]     |       | 43 [26.5-55]     |
| Delay diagnostic-IST          |       |                  |       |                  |
| ≤30 days                      |       | 28 (47)          |       | 15 (35)          |
| >30 days                      |       | 32 (53)          |       | 28 (68)          |
| Type of IST, n. (%)           |       |                  |       |                  |
| ATGAM + ciclosporine          |       | 56 (93)          |       | 39 (91)          |
| Thymoglobuline + ciclosporine |       | 4 (7)            |       | 4 (9)            |

Caractéristiques au diagnostic comparées selon le statut des patients à 6 mois



Flow chart de la prise en charge de 2, 3 et 4<sup>ème</sup> ligne

- 1 décès dans les 6 mois post-IST (hémorragie sévère)
- 2 décès chez les patients répondeurs et 5 décès post-allogreffe chez les patients réfractaires



- Qui sont les patients réfractaires à l'immunothérapie ?
  - **42% de de la cohorte**
  - Pas de différence significative de la présentation initiale
  - Délai d'introduction de l'immunothérapie plus long
  - Pas de différence significative du type de SAL

- Qui sont les patients réfractaires à l'immunothérapie ?
  - **42% de de la cohorte**
  - Pas de différence significative de la présentation initiale
  - Délai d'introduction de l'immunothérapie plus long
  - Pas de différence significative du type de SAL
- Comment ces patients sont-ils pris en charge ?
  - Allogreffe de cellules souches ou Nplate/Revolade majoritairement
  - Survie globale superposable répondeur/réfractaire

- Faut-il modifier leur prise en charge initiale ?
  - Greffe MUD en 1ère ligne ?
  - Greffe alternative plus précoce ?
  - Modification de l'immunothérapie

Prise en charge des patients pédiatriques réfractaires à l'immunothérapie nécessite d'être optimisé devant leur proportion élevée (42%).

- Pas de facteur prédictif clairement identifié à l'exception du délai à l'introduction de l'immunothérapie
- Le faible taux de réponse entre 3 et 6 mois est un argument en faveur de l'introduction précoce des traitements de seconde ligne

**Merci pour votre attention !**