Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)

APLASIES MEDULLAIRES ACQUISES ET CONSTITUTIONNELLES

Version Juillet 2026

Ce PNDS a été élaboré par le centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles (CeRAMIC), membre de la filière de santé Maladies rares Immuno-Hématologiques MaRIH

CeRAMIC
centre de référence aplasies médullaires

MaRIH
Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques

filière de santé
maladies rares
Reconnue par le Ministère de la Santé

Liste des Abréviations....6
Synthèse à l'intention des médecins traitants et pédiatres....9
Généralités....9
Conduite à tenir en cas de suspicion d'aplasie médullaire et lors du suivi en ambulatoire....10
Fiches Urgence....12
Cartes d'urgence....12
Informations utiles....12
Objectif du PNDS....15
Méthodologie....15
Chapitre 1 - Généralités sur l'aplasie médullaire....17
1. Définition....17
2. Distinction acquis /constitutionnel....17
3. Epidémiologie....17
4. Professionnels impliqués....17
Chapitre 2 - Diagnostic et évaluation initiale....18
1. Les objectifs....18
2. Les Examens complémentaires....20
Chapitre 3 - Prise en charge thérapeutique et suivi de l'aplasie médullaire acquise....26
Les traitements symptomatiques....26
Les traitements spécifiques....27
1-Traitements de 1ère ligne....28
2-Traitement de 2ème ligne....30
3-Modalités pratiques d'administration des traitements immunosuppresseurs....34
a) SAL de Cheval, ATGAM, Pfizer : 40 mg/kg/j X 4 jours....34
Le médicament a l'AMM.....34
b) SAL de lapin (Thymoglobuline®, 3,5 mg/Kg/j x 5 jours)....34
c) Ciclosporine :....35
d) Eltrombopag :....35
4-Suivi du patient....35
a) Suivi hématologique....35
b) Suivi non-hématologique....36
c) Situations particulières....37
Chapitre 4 - Prise en charge diagnostique, thérapeutique et suivi de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)....38
1-Diagnostic, évolution et surveillance....38

2-Traitement.....40
a) Indications de traitement de l'HPN.....40
b) Inhibiteurs terminaux du complément.....40
c) Inhibiteurs proximaux du complément.....42
3-Suivi du patient HPN.....44
4-Infections : prévention et prise en charge.....45
5-Thrombose : prévention et prise en charge.....45
a) Prophylaxie primaire.....45
b) Traitement curatif.....46
6-Contraception et grossesse.....46
7-Carence et surcharge martiale.....48
Chapitre 5 - Prise en charge des aplasies médullaires constitutionnelles.....48
1- La Maladie de Fanconi.....49
a) Manifestations Cliniques.....50
b) Diagnostic.....54
c) Suivi et Prise en Charge.....55
d) Prédisposition aux Cancers Solides.....60
e) Vie quotidienne.....64
2-Les téloméropathies ("telomere biology disorders" en anglais).....64
a) Indications des tests diagnostiques en hématologie.....66
b) Traitement des atteintes hématologiques.....67
c) Le Suivi.....68
d) Dépistage et prévention des atteintes extra hématologiques.....69
e) Conseil génétique et dépistage des apparentés.....70
3-Le syndrome de l'Anémie de Blackfan Diamond.....71
a) Épidémiologie & Génétique.....71
b) Manifestations cliniques.....72
c) Prise en charge Hématologique.....73
i Patient sous support transfusionnel.....74
ii Patient sous corticoïdes.....76
iii Allogreffe de moelle.....77
iii Autres traitements de l'anémie.....78
d) Prise en charge des autres atteintes d'organes.....79
4-Les syndromes SAMD9/SAMD9L.....82
a) Épidémiologie.....82
b) Génétique.....83

c) Manifestations Cliniques 83
d) Diagnostic 84
e) Suivi et prise en charge hématologique 85
i-Allogreffe de CSH 87
ii- Les soins de support hématologiques 88
f) Suivi et prise en charge des aspects extra-hématologiques 88
i-Atteintes sensorielles et neurologiques, développement psychomoteur 88
ii- Suivi endocrinologique et gastroentérologique dont suivi de la croissance et de la puberté 89
iii- Cancers solides 89
iiii- Suivi immunologique 89
iiiii- Reproduction et grossesse 89
iiiiii- Suivi génétique 90
5-Variants bi alléliques de MPL 90
6-Variants bi alléliques de THPO 91
7-Syndrome de Ghosal 91
8-Syndrome *ERCC6L2* 92
9-Tableau résumé des principales pathologies génétiques responsables d'aplasies médullaires constitutionnelles, de leurs spécificités et des complications associées 93
Chapitre 6 – Conditionnements et modalités d'allogreffe des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles et des évolutions clonales de ces dernières 103
1-Choix du greffon 103
2-Conditionnements et prophylaxies de la maladie du greffon contre l'hôte 103
3-Particularité du suivi post-allogreffe dans le cadre d'une aplasie médullaire 108
4-Particularité du suivi post-allogreffe dans le cadre d'une aplasie médullaire constitutionnelle 108
Chapitre 7 – Spécificités de la transition de la pédiatrie aux services de soins adultes 109
1-Enjeux de la transition 109
2-Accompagner la transition 109
a) Favoriser l'autonomisation 110
b) Organiser le parcours de soins 110
Chapitre 8 – Spécificités de la prise en charge de la grossesse et de l'accouchement dans les aplasies médullaires acquises et constitutionnelles 113
1-Fertilité 113
2-Grossesse 113
3-Spécificités liées à l'HPN 115
4-Spécificités liées au syndrome de l'anémie de Blackfan Diamond 116
Chapitre 9 – Spécificités de la chélation dans les aplasies médullaires acquises et constitutionnelles 117
1-Dépistage et indication 117

2-Médicaments chélateurs 117
3-Choix des chélateurs 118
4-Indication des saignées 119
Chapitre 10 – Explorations cliniques et paracliniques recommandées au diagnostic d'aplasie médullaire 120
1-Interrogatoire et examen clinique devant une aplasie médullaire 120
2-Bilan d'une aplasie médullaire au diagnostic 122
Bibliographie 124
Liste des participants à l'élaboration de ce PNDS et conflits d'intérêts publiques 148
Déclarations publiques d'intérêts 151

Liste des Abréviations

ACTH	Adréno Cortico Trophine Hormone
AD	Autosomique dominant
ADA	Adénosine désaminase érythrocytaire
ADN	Acide désoxyribonucléotide
aFP	Alfa-foeto-protéine
ALAT	Alanine aminotransférase
ALD	Affection de longue durée
AM	Aplasie médullaire
AMA	Aplasie médullaire acquise
AMC	Aplasie médullaire constitutionnelle
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMP	Assistance médicale à la procréation
APD	Anesthésie péridurale
AR	Autosomique récessif
ARN	Acide ribonucléique
ARTPO	Agonistes des récepteurs à la thrombopoiétine
ASAT	Aspartate aminotransférase
ATG	Anti-thymoglobuline de lapin
AVK	Antivitamine K
BOM	Biopsie ostéomédullaire
CECOS	Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humain
CG	Culot globulaire
CHF	Charge hépatique en fer
CMV	Cytomégalovirus
CP	Concentré de plaquettes
CPA	Concentrés de plaquettes d'aphérèse
CR	Centre de référence
CRMR	Centre de référence maladies rares
CS	Cancer solide
CSA	Ciclosporine A
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CSP	Cellules souches périphériques

CY	Cyclophosphamide
DPI	Diagnostic pré-implantatoire
DPN	Diagnostic pré-natal
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EBV	Epstein Barr Virus
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
ELT	Eltrombopag
EPO	Érythropoïétine
ETP	Education thérapeutique du patient
FISH	Fluorescence *in situ* hybridization (hybridation *in situ* en fluorescence)
FLU	Fludarabine
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor facteur de croissance granulocytaire)
GMO	Greffe de moelle osseuse
GVH	Graft versus host disease (maladie du greffon contre l'hôte)
GvL	Graft versus Leukemia (réaction du greffon contre la maladie)
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	Hémoglobine
HbF	Hémoglobine fœtale
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HLA	Human leukocyte antigen
HPN	Hémoglobinurie paroxystique nocturne
HPV	Virus du papillome humain
HTA	Hypertension artérielle
IBMF	Inherited Bone Marrow failure (Insuffisance médullaire héréditaire)
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
IRM	Imagerie à résonance magnétique
IV	Intraveineux
IVL	Intraveineux lent
IVSE	Intraveineux seringue électrique
LAM	Leucémie aiguë myéloïde
LBMR	Laboratoire de biologie médicale de référence
LDH	Lactate déshydrogénase
LMC	Leucémie myéloïde chronique

LMMC	Leucémie myélo-monocytaire chronique
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
MF	Maladie de Fanconi
MMF	Mycophénolate mofetil
MRD	Matched related donor
MUD	Matched unrelated donor
MTX	Méthotrexate
NACO	Nouveaux anticoagulants oraux
NFS	Numération formule sanguine
NGS	Séquençage de nouvelle génération
ORL	Oto-rhino-laryngologue
PEC	Prise en charge
PFMG	Plan France Médecine Génomique
PMA	Procéation médicalement assistée
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PNN	Polynucléaires neutrophiles
PSL	Produits sanguins labiles
RAI	Recherche d'agglutinines irrégulières
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
RCP	Réunion de concertation plurisdisciplinaire
SABD	Syndrome de l'Anémie de Blackfan-Diamond
SAL	Sérum anti-lymphocytaire
SC	Sous cutané
SFGM-TC	Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire
SMD	Syndromes myélodysplasiques
TBI	Total body irradiation ou irradiation corporelle totale
TPO	Thrombopoïétine
USP	Unité de sang placentaire
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Synthèse à l'intention des médecins traitants et pédiatres

Généralités

L'aplasie médullaire (AM) est une insuffisance médullaire quantitative, secondaire à la disparition complète ou partielle du tissu hématopoïétique, sans prolifération cellulaire anormale (l'aplasie médullaire n'est pas un cancer).

La réduction du pool de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et le blocage de leur différenciation entraîne une défaillance globale de l'hématopoïèse responsable de cytopénies constatées à la NFS-pl.

Il existe différents mécanismes contribuant à la survenue d'une aplasie médullaire : la plupart des aplasies sont acquises (de mécanisme immunologique et sont dites idiopathiques -sans cause- , post hépatitiques ou syndrome aplasie/HPN), 15 à 20% sont constitutionnelles (génétiques à rechercher en particulier chez l'enfant), et certaines sont favorisées par l'exposition à des agents toxiques ou médicamenteux (< à 1%, hors aplasies post chimiothérapies).

L'AM est une maladie rare dont l'incidence est de 2-3 cas par million d'habitants par an en Europe et aux États-Unis. Sa prévalence est estimée à 1 personne sur 250 000 habitants, bien que probablement sous-estimée.

Les symptômes et la sévérité de l'AM diffèrent d'un patient à l'autre. On suspecte le plus souvent une aplasie médullaire devant une pancytopénie (anémie, typiquement macrocytaire, non régénérative, neutropénie et thrombopénie). La lignée plaquettaire est presque constamment atteinte. Les polynucléaires neutrophiles sont parfois épargnés. L'installation de ces cytopénies peut se faire en quelques jours ou plus lentement en quelques mois ou années (notamment pour les aplasies constitutionnelles). De façon générale, une bicytopénie ou une pancytopénie même modérée nécessite toujours un avis hématologique spécialisé ; un VGM élevé doit être considéré comme une atteinte de la lignée érythrocytaire même sans anémie.

Sur le plan thérapeutique, seules les formes sévères et très sévères (selon le score de Camitta) nécessitent un traitement alors que les aplasies modérées relèvent d'une simple surveillance. Toutes nécessitent cependant des explorations hématologiques sans délai afin d'exclure les diagnostics différentiels (hémopathies malignes), poser le diagnostic étiologique et débuter la recherche de donneur. Cette démarche ayant un impact important sur l'ensemble de la prise en charge thérapeutique, les explorations doivent être réalisées précocement quelle que soit la sévérité de l'aplasie.

Le risque de décès existe, bien qu'en nette diminution, et prédomine pendant les premiers mois de la maladie ou en cas de maladie avancée réfractaire à tout traitement. Le décès survient généralement suite à une hémorragie sévère ou à une infection grave. Cette maladie expose aussi au risque d'évolution secondaire vers une myélodysplasie ou une leucémie aiguë (hémopathies myéloïdes essentiellement) ou vers une HPN avec un risque augmenté de thrombose (formes non constitutionnelles)

Le programme thérapeutique d'un patient atteint d'AM débute dès la première transfusion, en coordination avec le centre de transfusion sanguine et un hématologue ou un pédiatre hématologue. Il est donc fondamental de l'adresser rapidement vers un centre expert (centre de référence ou de compétence).

Dans les AM acquises sévères, la prise en charge thérapeutique est une urgence car le délai de traitement a un impact pronostique. L'allogreffe de moelle osseuse constitue le traitement de référence en cas de donneur HLA identique intrafamilial chez les patients de moins de 40 ans, et dans certaines situations avec un donneur HLA identique du fichier chez les moins de 18 ans. Dans cette situation, la guérison est obtenue dans plus de 90 % des cas. En l'absence de donneur intrafamilial ou si le patient

est âgé de plus de 40 ans, l'association sérum anti-lymphocytaire (SAL) de cheval, ciclosporine et eltrombopag représente le traitement de choix avec un taux de réponse de l'ordre de 80% et une survie à 5 ans de l'ordre de 95% (Peffault de Latour et al. 2022) ; avant 15 ans, à ce jour, il n'y a pas d'indication à l'utilisation de l'eltrombopag en première ligne. Le délai d'obtention de la réponse à ce traitement est d'environ 3 mois en médiane. En l'absence de réponse ou en cas de rechute, une allogreffe de CSH à partir d'un donneur HLA compatible ou partiellement compatible (mismatch) peut être envisagée, en fonction de l'âge du patient et de ses comorbidités, jusqu'à l'âge de 60 ans. La greffe de CSH est le seul traitement curatif de l'atteinte hématologique dans la plupart des formes constitutionnelles (génétiques). Ces dernières nécessitent par ailleurs pour un grand nombre d'entre elles une prise en charge spécifique spécialisée des atteintes extra-hématologiques et un dépistage génétique des apparentés.

Conduite à tenir en cas de suspicion d'aplasie médullaire et lors du suivi en ambulatoire

Évaluer les signes cliniques de gravité imposant une hospitalisation en urgence :

► En cas de fièvre chez un patient neutropénique 0,5 G/l) :

D'une manière générale, toute fièvre survenant chez un patient neutropénique (< 0,5 G/L) nécessite un avis hospitalier.

► En cas de mauvaise tolérance de l'anémie :

- Signes fonctionnels d'intolérance : dyspnée au moindre effort, vertiges, céphalées, malaise, tachycardie mal tolérée, angor, confusion, asthénie, anorexie chez le petit enfant.
- Une transfusion de concentré globulaire s'impose en cas d'intolérance clinique ou à titre systématique si taux d'hémoglobine < 7g/dL (seuil plus élevé en cas de comorbidités)

► En cas de risque hémorragique :

Il n'y a habituellement pas de risque hémorragique spontané si les plaquettes sont supérieures à 20 G/L chez l'adulte ou 10 à 20 G/L chez l'enfant sauf en cas de thrombopathie associée, de traitement anticoagulant ou antiagrégant associé, ou de processus favorisant un saignement (lésion digestive, HTA mal contrôlée, infection sévère active).

Une transfusion plaquettaire doit être envisagée :

- En cas de saignement patent (purpura extensif, hémorragie cutanéomuqueuse, épistaxis, hématurie….)
- À titre prophylactique en cas de thrombopénie inférieure à 20 G/L chez l'adulte, 10 à 20 G/L chez l'enfant (il est possible chez des patients transfusés régulièrement et peu symptomatiques d'abaisser ce seuil à 10 G/L)

- **En cas d'urgence**, **joindre le service hospitalier de proximité du réseau national disponible sur le site internet** Liste des centres

En cas de difficulté à joindre le centre de proximité, il est possible de joindre un médecin du centre de référence (CR) ou d'un centre de compétence « Aplasies médullaires ». Le centre de référence peut être appelé au 01 42 49 96 39 entre 8h et 17h.

En dehors de ces horaires :

- le médecin de garde d'hématologie de l'hôpital Saint-Louis peut être contacté via le standard au 01 42 49 49 49

- le pédiatre de garde d'hématologie pédiatrique de l'hôpital Robert-Debré peut être contacté au 01.40.03.53.88 24h/24 et 7 jours/7 ou par le standard au 01.40.03.20.00

Confirmer le diagnostic et évaluer la sévérité de la maladie

Cette étape du diagnostic impose de référer le patient dans un centre d'hématologie adulte ou pédiatrique dans la liste des centres du réseau national élaborée par le centre de référence (CR) (ci-après).

L'évaluation de la sévérité, des comorbidités, la recherche de potentielles maladies génétiques sous-jacentes orienteront la conduite thérapeutique à tenir et la surveillance ultérieure.

Le médecin traitant peut apporter des informations essentielles pour la prise en charge thérapeutique : **antécédents familiaux ou personnels, traitements récemment instaurés ou hémogrammes anciens disponibles** (normaux ou anormaux), vaccinations.

Prise en charge thérapeutique initiale

La prise en charge thérapeutique initiale dépend de la sévérité de l'aplasie médullaire et de l'âge du patient. Elle impose une hospitalisation prolongée dans la majorité des cas. Seules les aplasies médullaires modérées ou les patients non éligibles à un traitement intensif pourront être suivis exclusivement en ambulatoire.

Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

Les dossiers sont idéalement discutés à l'occasion des RCP organisées par le CR aplasies médullaires. Elles se tiennent les premiers et troisièmes mercredis de chaque mois (dates disponibles sur le site www.aplasiemedullaire.com) entre 14h30 et 16h30 (dossiers pédiatriques en début de séance). Le dossier doit être présenté par un médecin en utilisant la fiche RCP de présentation du cas (disponible sur l'espace professionnel de ce même site) qui devra être adressée au plus tard 48h avant la RCP par email à : rcp.aplasiemedullaire.sls@aphp.fr ou par fax au 01 42 49 96 36.

Observatoire national des insuffisances médullaires (RIME)

Un observatoire national des insuffisances médullaires acquises et constitutionnelles, RIME, coordonné par le CR (Pr Régis Peffault de Latour - Dr Flore Sicre de Fontbrune - Pr. Thierry Leblanc - Mme Isabelle Brindel) a été mis en place début 2017 et permet l'enregistrement anonymisé des données clinico-biologiques concernant les patients atteints d'aplasies médullaires acquises, constitutionnelles et

d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). L'objectif est d'améliorer la connaissance globale de ces pathologies.

Pour ce faire, une biobanque a été mise en place avec conservation d'échantillons biologiques (sang et moelle) au centre de ressources biologiques BIRTH à l'hôpital Saint-Louis (Pr Emmanuelle Clappier) prélevés à chaque étape de la prise en charge de ces patients et de fibroblastes au diagnostic.

Fiches Urgence

Elles sont disponibles via les liens suivants sur le site Orphanet « Orphanet Urgence »

- *Bonnes pratiques en cas d'urgence /Aplasie médullaire*

- *Bonnes pratiques en cas d'urgence / HPN*

- *Bonnes pratiques en cas d'urgence / Maladie de Fanconi*

- *Bonnes pratiques en cas d'urgence / Syndrome de l'Anémie de Blackfan-Diamond*

Cartes d'urgence

Des cartes d'urgence (aplasie médullaire et HPN) élaborées par le CR, sous l'égide de la filière de santé MaRIH (maladies rares immuno-hématologiques) conformément au Plan National des Maladies Rares, ont été diffusées au sein de son réseau national et sont à remettre à tout patient atteint d'une aplasie médullaire et/ou d'une HPN.

Informations utiles

Le PNDS est disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé avec une recherche avancée « PNDS aplasies médullaires » et également sur les sites internet du centre de référence et de la filière de santé MaRIH.

➢ **Centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles**

- Email : cr.aplasiemedullaire.sls@aphp.fr
- Site internet : www.aplasiemedullaire.com
- Tél : 01 42 49 96 39 / 01 71 20 75 27
- Organigramme disponible sur le site internet

- **Orphanet :** www.orpha.net

  - Codes Orphanet

• Aplasies médullaires acquises	• ORPHA 164823 • ORPHA 88 • ORPHA 182040
• Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne	• ORPHA 447
• Aplasie médullaire constitutionnelle	• ORPHA 68383
• Maladie de Fanconi	• ORPHA 84
• Syndrome de l'Anémie de Blackfan-Diamond	• ORPHA 124
• Téloméropathies	• ORPHA 1775
• Syndrome *GATA2*	• ORPHA 228423 • ORPHA3226 • ORPHA 319465
• Syndrome de Shwachman Diamond	• ORPHA 811
• Amégacaryocytose congénitale	• ORPHA 3319
• *SAMD9/SAMD9L*	• ORPHA 2585 • ORPHA 619367 • ORPHA 494433
• *THPO*	• ORPHA 3319
• *MPL*	• ORPHA 3319
• *ERCC6L2*	• ORPHA 401764
• *MECOM*	• ORPHA 71289

- **Associations de patients**

  - Association Française de la Maladie de Fanconi (AFMF) : fanconi.com

- Association Francophone de la maladie de Backfan-Diamond : afmbd.org
- Association HPN France - Aplasie médullaire : hpnfrance.com
- Association TELOMERO ASSO pour les téloméropathies : telomero-asso.fr

➢ **Filière de santé maladies rares immuno-hématologiques MaRIH :**

Email : contact@marih.fr

Site internet : www.marih.fr

Facebook : @Filiere.MaRIH / https://www.facebook.com/Filiere.MaRIH

Instagram : Filiere_sante_marih / https://www.instagram.com/filiere_sante_marih/

Bluesky : @filieremarih.bsky.social / @filieremarih.bsky.social on Bluesky

Linkedin : filiere-de-sante-maladies-rares-marih/https://www.linkedin.com/company/filiere-de-sante-maladies-rares-marih/

Youtube : @filieremarih / https://www.youtube.com/@filieremarih

Spotify : Filière de santé MaRIH / https://open.spotify.com/user/irzkj3c5kzyafqqaur8aieo0v

Objectif du PNDS

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'aplasie médullaire (AM) acquise (AMA) ou constitutionnelle (AMC). L'AM est une affection qui peut être prise en charge au titre de l'ALD. Ce PNDS a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de l'AM sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS est un outil pratique de référence destiné au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le protocole décrit la prise en charge de référence d'un patient atteint d'aplasie médullaire acquise et constitutionnelle et cette mise à jour prend en compte les données récentes de la littérature médicale. Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, (comorbidités ou complications, particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc). Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012.

Méthodologie

Les sources principales utilisées par le groupe de travail pluridisciplinaire (Annexe 1) pour la rédaction de ce guide ont été les suivantes :

- les précédents textes PNDS élaborés et publiés en 2009, 2019 et 2023 qui ont servi de base de travail à cette mise à jour,
- les principales recommandations internationales de prise en charge de l'aplasie médullaire acquise et constitutionnelle
- les méta-analyses, essais cliniques et études de cohortes (revue non exhaustive) publiés dans la littérature (PubMed) entre 2019 et 2023 concernant les modalités du diagnostic, les caractéristiques et le traitement des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles et de l'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN) de l'adulte et de l'enfant
- les documents des sites Internet Orphanet, de la Société Française d'Hématologie, de la Société d'Immuno-Hématologie Pédiatrique (SHIP) et du groupe pédiatrique de la Société Francophone de Greffe de moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC)
- les recommandations de cette nouvelle version actualisée du PNDS ont été élaborées et validées par le groupe de travail pluridisciplinaire incluant des hématologues adultes et pédiatres, des médecins biologistes, avec une relecture critique d'un groupe de spécialistes de la prise en charge de l'aplasie médullaire, des représentants des associations de patients, des laboratoires de diagnostic associés au centre de référence et d'un médecin traitant

pour les aspects thérapeutiques, différents grades de recommandations ont été émis, en fonction des données de la littérature selon les niveaux de preuves explicités dans le tableau ci-dessous (référence de la Haute Autorité de Santé - HAS 2013).

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Ce PNDS ne concerne pas les pancytopénies survenant dans les suites immédiates d'une chimiothérapie antimitotique, ainsi que les cytopénies isolées (anémies, thrombopénies et neutropénies) acquises ou congénitales et les cytopénies réfractaires (syndromes myélodysplasiques) qui sont en dehors du champ d'expertise reconnu pour le centre de référence maladies rares « aplasies médullaires acquises et constitutionnelles ».

Chapitre 1 - Généralités sur l'aplasie médullaire

1. Définition

L'aplasie médullaire (AM) est une insuffisance médullaire quantitative secondaire à une raréfaction des cellules souches hématopoïétiques (CSH) et responsable de cytopénies.

2. Distinction acquis /constitutionnel

Les aplasies médullaires acquises sont le plus souvent aiguës, d'origine immunologique, et beaucoup plus rarement d'origine toxique ou médicamenteuse (ci-après tableau des produits potentiellement responsables d'une aplasie médullaire). Elles représentent 80% des aplasies médullaires. Ces formes dites immunologiques ou acquises incluent les aplasies médullaires dites idiopathiques, les aplasies post hépatitiques (syndrome hépatite-aplasie) et les aplasies-HPN (N. S. Young 2018).

Les aplasies médullaires constitutionnelles sont secondaires à une anomalie génétique responsable le plus souvent d'un défaut intrinsèque de la CSH. Ces formes se révèlent le plus souvent à l'âge pédiatrique. Elles se développent le plus souvent progressivement, la numération pouvant être normale à la naissance et dans la petite enfance voir plus tardivement.

3. Epidémiologie

L'AM est plus répandue en Asie qu'en Europe et en Amérique. Son incidence est de l'ordre de 2 cas par million d'habitants par an actuellement en Europe. Elle atteint 6 cas par million d'habitants en Thaïlande et 7,4 en Chine.

L'incidence de l'AM décrit une courbe bimodale avec un premier pic chez les sujets jeunes et un deuxième au-delà de 50 ans (N. S. Young 2018).

4. Professionnels impliqués

La prise en charge initiale, thérapeutique et le suivi du patient ayant une AM implique de façon systématique le médecin traitant, l'hématologue adulte ou pédiatrique et le pédiatre chez l'enfant.

En fonction du tableau clinique, l'avis d'autres spécialistes peut être nécessaire : en particulier généticiens, radiologues, ORL, chirurgiens maxillo-faciaux, gynécologues, médecins du travail et scolaires, microbiologistes, et hémobiologistes (responsables de la délivrance des produits sanguins labiles - PSL).

L'implication d'autres professionnels (psychologues, infirmières, psychomotriciens et kinésithérapeutes, auxiliaires de vie, aide-ménagères, assistantes sociales ..) peut-être également nécessaire.

Chapitre 2 - Diagnostic et évaluation initiale

1. Les objectifs

Les objectifs de la prise en charge diagnostique initiale sont :

1- d'affirmer le diagnostic d'aplasie médullaire et d'éliminer les diagnostics différentiels
2- de différencier les formes acquises et constitutionnelles
3- d'évaluer le degré de sévérité de l'aplasie

L'AM peut être de découverte fortuite sur un hémogramme prescrit dans un autre contexte médical ou découverte en raison de symptômes en rapport avec les cytopénies (syndrome anémique, syndrome infectieux - lié à la neutropénie, syndrome hémorragique - lié à la thrombopénie).

Une cytopénie prédominant sur une seule lignée est possible au début de la maladie, le plus souvent une thrombopénie. Cette dernière s'accompagne en général d'autres anomalies de l'hémogramme (anémie souvent macrocytaire ou macrocytose isolée, neutropénie modérée) qui même minimes doivent conduire à réaliser les examens ci-dessous.

L'interrogatoire et l'examen physique doivent rechercher :

des signes de gravité en rapport avec les cytopénies qui imposeraient une hospitalisation en urgence

des éléments en faveur d'une pathologie constitutionnelle sous-jacente

l'absence de syndrome tumoral qui orienterait vers une hémopathie maligne

Le recueil de l'interrogatoire et de l'examen clinique sont présentés dans le chapitre 10.

Les signes de gravité à rechercher sont :

un syndrome hémorragique : un purpura extensif ou muqueux (bulles hémorragiques intra-buccales), des saignements au fond d'œil ou viscéraux

un syndrome infectieux

un syndrome anémique avec des signes de mauvaise tolérance cardiaque ou neurologique

Les éléments à rechercher à l'interrogatoire et à l'examen clinique en faveur d'une étiologie constitutionnelle sont (chapitre 10) :

des antécédents hémorragiques personnels ou familiaux

des antécédents familiaux de cytopénies ou de syndromes myélodysplasiques et de leucémies (risque commun à toutes les aplasies constitutionnelles mais un cluster familial évoquant une prédisposition génétique)

les anomalies évocatrices d'une maladie de Fanconi : retard de croissance intra-utérin (RCIU) et retard staturo-pondéral, dysmorphie faciale ou autre malformations dont les anomalies du pouce

des antécédents personnels ou familiaux de symptômes ou pathologies cutanées et des phanères, d'infections opportunistes, de pathologies pulmonaires et/ou hépatiques (☞ téloméropathies), de

pathologies neurologiques, d'éléments propres au syndrome GATA2 (verrues et condylomatoses, lymphœdème, protéinose alvéolaire…)

des antécédents personnels ou familiaux de canitie (blanchiment des cheveux) précoce (avant l'âge de 20 ans) ou d'autres atteintes cutanées (maladie de Fanconi ou téloméropathies) ou phanériennes (☞ téloméropathies)

des antécédents familiaux de cancers à un âge précoce (☞ certaines formes d'aplasies constitutionnelles (AMC) dont la maladie de Fanconi)

des malformations congénitales rénales, osseuses, cardiaques,… (☞ maladie de Fanconi, syndrome GATA2, syndrome de l'Anémie de Blackfan-Diamond (SABD) et autres AMC)

un retard de croissance intra utérin (☞ maladie de Fanconi, SABD, syndrome de Shwachman-Diamond entre autre)

une diarrhée chronique de type stéatorrhée, ou des douleurs abdominales (syndrome de Shwachman-Diamond)

une numération formule sanguine ancienne (> 6 mois) déjà anormale (plus en faveur d'une AMC qui habituellement se constitue progressivement en plusieurs années)

D'autres pathologies constitutionnelles rares peuvent s'associer à une aplasie médullaire : les gènes impliqués, les anomalies cliniques et morphologiques et les principales manifestations de ces syndromes sont résumés dans le tableau Chapitre 5 i.

Les éléments à rechercher à l'interrogatoire en faveur d'une forme acquise sont :

un épisode récent ou semi-récent d'ictère ou d'hépatite (souvent guérie au moment de l'aplasie)

une numération formule sanguine récente normale (moins de deux ans)

des cytopénies d'aggravation très rapide

des signes cliniques en faveur d'une HPN hémolytique associée (hémoglobinurie, douleurs abdominales, dysphagie, antécédents de thrombose, troubles de l'érection)

une prise médicamenteuse susceptible d'être responsable de l'AM (tableau 1) et/ou une exposition professionnelle (benzène, radiation ionisante, etc..)

Tableau 1 : Principaux produits susceptibles d'être responsables d'une aplasie médullaire (liste non exhaustive, plus de 500 médicaments ont été associé à l'apparition d'une aplasie médullaire, ce diagnostic reste cependant exceptionnel)(Guo et al. 2023; Syed et al. 2021; Zhang et al. 2025; Ucar et al. 2025)

Médicaments :
Antibiotiques : sulfonamide, cotrimoxazole, linezolide, dapsone
Anti-inflammatoires : indometacine, naproxene, diclofénac, piroxicam, sulfasalazine, penicillamine
Antithyroïdiens : carbimazole, thiouracile

Psychotropes : phénothiazines, dosulépine, chlorpromazine, lithium
Antiépileptiques : lamotrigine, carbamazépine, phénytoine, acide valproïque, felbamate, phenobarbital
Autres : chloroquine, mebendazole, allopurinol, diurétique thiazidique, captopril, furosémide, quinidine, interferon alfa, lisinopril, ticlopidine, azathioprine, acétazolamide, ribavirine
Médicaments non commercialisés en France : chloramphénicol, phenylbutazone, sels d'or, tolbutamide, chlorpropamide, nizatidine, sulindac, méthimazole
Immunothérapies : nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, atezolizumab, avelumab, ipilimumab, CAR-T cells
Antinéoplasiques/Cytotoxiques : méthotrexate, busulfan, fludarabine, carboplatine, étoposide, cyclophosphamide, bendamustine, venetoclax, témozolomide, bosutinib, imatinib, dasatinib, nilotinib
Produits chimiques
Benzène et autres dissolvants
Pesticides
Huiles et autres agents lubrifiants
Drogues : ecstasy, methylène dioxy-methamphetamine (MDMA)

2. Les Examens complémentaires

Les éléments nécessaires au diagnostic d'aplasie médullaire sont :

- un hémogramme incluant des réticulocytes qui montre une pancytopénie (anémie arégénérative, neutropénie et thrombopénie)
- un frottis qui ne retrouve pas de signes de dysplasie ou de cellules anormales circulantes ; une macrocytose est fréquente dans les formes constitutionnelles et possible dans les formes acquises
- un myélogramme qui confirme l'origine centrale des cytopénies et élimine une pathologie médullaire maligne (myélodysplasie et leucémie aiguë en particulier) ; le plus souvent, le frottis de moelle est pauvre ou désertique. La plupart des cellules observées sont des lymphocytes ou des plasmocytes ; parfois il existe un excès relatif de macrophages ou de mastocytes mais ceux-ci restent de morphologie normale. Rarement un premier myélogramme peut apparaître de richesse normale. Une coloration de Perls peut s'avérer nécessaire en cas de doute diagnostique avec un syndrome myélodysplasique. Des éléments de dysplasie sont fréquents dans les formes constitutionnelles ; par exemple une dysérythropoïèse en cas de maladie de Fanconi

  Un caryotype médullaire doit être réalisé dès la suspicion diagnostique d'AM pour rechercher des anomalies clonales pouvant contribuer à la stratification pronostique et thérapeutique des

AM tout en éliminant un syndrome myélodysplasique hypoplasique. A noter que certaines anomalies visibles dans les SMD telles que del(20q), +8, del(Y) restent néanmoins compatibles avec une AM.

Dans les aplasies acquises avec auto-immunité, la détection d'une trisomie 8 ou d'une del(13q) est importante car elles prédisent une bonne réponse aux immunosuppresseurs (IST) ; une FISH centromérique du 8 est donc indiquée en cas de caryotype normal ou non contributif. À l'inverse, la monosomie 7 ou une anomalie 3q ou de *RUNX1* est associée à un pronostic défavorable et doit être systématiquement recherchée par caryotype et complété si besoin par FISH sondes 7q, MECOM et RUNX1) en particulier en cas d'échec du caryotype ou d'AM avec dysmyélopoïèse (Choijilsuren et al. 2021). La présence d'une monosomie 7 dès le diagnostic, doit faire évoquer un syndrome SAMD9/SAMD9L notamment chez le petit enfant, (cf. Chapitre 5 d), ou un syndrome monoMAC (GATA2). La présence d'une perte d'hétérozygotie au locus 6p (6pcnLOH) est fortement associée au diagnostic d'aplasie médullaire acquise : sa recherche n'est pas actuellement disponible en routine dans les centres, mais son indentification peut être utile chez les patients sans clone HPN.

Enfin, pour affiner le diagnostic différentiel entre aplasie médullaire sévère avec signes de dysmyélopoïèse et SMD hypoplasique, une FISH 5q peut également être envisagée en cas d'échec du caryotype.
En pratique, les analyses FISH ciblant +8, 7qet 5q sont recommandées en cas de caryotype normal, et obligatoires en cas d'échec du caryotype (Cuccuini et al. 2023).

- une biopsie ostéo-médullaire (BOM) retrouvera une richesse inférieure à 30% pour l'âge ; elle seule permet d'évaluer la richesse de la moelle et d'éliminer les diagnostics différentiels (myélofibrose, envahissement médullaire par une pathologie maligne, maladie métabolique). La BOM n'est néanmoins pas systématique dans les formes constitutionnelles, en particulier chez l'enfant si le diagnostic génétique est établi et si elle ne modifie pas la prise en charge thérapeutique.

- Dans l'aplasie médullaire, il n'est pas recommandé de réaliser un NGS à la recherche de mutations somatiques acquises. Cet examen est cependant désormais réalisé en routine sur la moelle devant toute bi ou pancytopénie dans la majorité des centres du fait de son importance dans la prise en charge des hémopathies malignes, et peut s'avérer utile dans les cas difficiles pour distinguer une aplasie médullaire d'un SMD hypoplasique. Il n'y a pas de données permettant à l'heure actuelle de recommander une adaptation de la prise en charge devant la présence d'une mutation somatique isolée sans autre élément cytologique ou cytogénétique en faveur d'une hémopathie myéloïde maligne (Régis Peffault de Latour et al. 2022). Cet examen ne devra pas retarder la mise en route du traitement en l'absence de doute diagnostic.

Les principaux diagnostics différentiels sont :

1) Les syndromes myélodysplasiques hypoplasiques, principalement chez l'adulte, distinguables par l'existence de signes de dysplasie des lignées granuleuses et mégacaryocytaires et/ou d'une anomalie cytogénétique non compatible avec le diagnostic d'aplasie (une dysérythropoïèse isolée est parfois observée dans l'AM acquise en particulier en présence d'un clone HPN)

2) Les cytopénies de signification indéterminée : richesse de la moelle normale ; à noter qu'un myélogramme de richesse normale n'élimine pas une aplasie médullaire.

Les **examens à réaliser à visée étiologique** chez tous les patients sont :

- une recherche de clone HPN (significatif si ≥ 1%) sur les granuleux et les monocytes par cytométrie de flux ; sa présence est en faveur d'une forme acquise
- la recherche d'une élévation de l'hémoglobine fœtale (HbF) avant transfusion (en faveur d'une AMC si > 5%)
- un dosage de l'alfa-foeto-protéine (le kit le plus sensible est le test Kryptor).
- un dosage pondéral des immunoglobulines et une évaluation des sous-populations lymphocytaires (à minima CD3, CD4, CD8, CD19)
- l'analyse des facteurs anti nucléaires, anticorps anti ADN natifs et facteur rhumatoïde
- un bilan hépatique complet
- une échographie cardiaque et abdomino-pelvienne à la recherche de malformations congénitales
- une radiographie de thorax (et en cas de doute, un scanner thoracique à la recherche d'un exceptionnel thymome chez l'adulte)

Les examens virologiques (parvovirusB19, HHV6…) ne sont pas recommandés en dehors de situations particulières (déficit immunitaire primitif ou acquis, anomalies cytologiques caractéristiques, éléments anamnestiques évocateurs). Leur positivité risque de retarder la prise en charge de l'aplasie dont ils ne sont pas à l'origine.

Les examens plus spécialisés à la recherche d'une cause constitutionnelle ne sont à réaliser que chez les patients de moins de 18 ans, ou en présence d'antécédents familiaux ou d'éléments cliniques/anamnestiques évocateurs.

Ces examens sont :

- **un test de cassures chromosomiques** à la recherche de maladie cassante (notamment la maladie de FANCONI), pratiqué sur des lymphocytes T du sang périphérique stimulés par un mitogène adapté, la phytohémagglutinine (PHA). Il est basé sur l'hypersensibilité aux agents de réticulation de l'ADN, comme la mitomycine C, qui augmente les cassures chromosomiques spontanées. Techniquement, un taux de lymphocytes insuffisant (inférieur à 0.5 G/L) et un hématocrite >35 % entraine des échecs de l'examen. Il s'agit d'une technique longue (4 jours) avec un délai de rendu moyen minimum à 10 jours (Auerbach 2015; Cuccuini et al. 2023). Le test de cassures chromosomiques (ou son équivalent sur les fibroblastes) est l'examen permettant le diagnostic de la maladie de Fanconi, les panels NGS n'étant pas exhaustifs pour la recherche des variants des gènes de la voie FANC. Il est obligatoire avant de débuter un conditionnement s'il existe un élément en faveur du diagnostic de maladie de Fanconi (Chapitre 5 a).

- une évaluation de la **longueur des télomères** sur les lymphocytes du sang par la technique FlowFISH (détaillée dans le chapitre 5 b) au laboratoire de référence LBMR Robert-Debré à Paris. Des télomères inférieurs au 1er percentile évoquent une téloméropathie mais ceci n'est pas spécifique : des télomères courts peuvent se voir dans d'autres AMC et aussi dans des formes acquises, en particulier dans les syndromes hépatite-aplasie. A l'inverse, des télomères entre le 1er et le 10ème percentile peuvent être observés chez des patients avec téloméropathies en particulier dans les 1^{éres} générations et chez les sujets les plus âgés en sachant que ce test n'est pas validé chez les plus de 60 ans. Pour des raisons logistiques (examen réalisé dans un seul centre en France), si un résultat urgent est attendu pour une prise de décision thérapeutique, ceci doit être clairement spécifié sur la demande.

- une **recherche de variants constitutionnels** par étude d'un panel des gènes impliqués dans les insuffisances médullaires constitutionnelles (chapitre 5 i, liste non exhaustive et évolutive) au mieux sur un tissu non hématopoïétique (fibroblastes dans l'idéal obtenus par biopsie cutanée compte tenu de la possibilité de réversion/évolution clonale responsable de faux négatifs sur les prélèvements sanguins, chapitre 10) est recommandée systématiquement avant 18 ans et au cas par cas au-delà. Les prélèvements seront à adresser prioritairement au LBMR Aplasies (Hôpital Saint-Louis) sauf en cas d'arguments forts pour une téloméropathie, où ils seront adressés en priorité au LBMR Téloméropathie (Hôpital Bichat). Cet examen ne doit pas retarder le traitement s'il n'y a pas d'éléments en faveur d'une cause constitutionnelle.

- des dosages de vitamines liposolubles (A, D, E, K), lipase, élastase fécale et, si doute, IRM du pancréas (suspicion de syndrome de Shwachman-Diamond).

- la recherche d'une élévation de l'adénosine désaminase érythrocytaire (ADAe) chez un patient non transfusé ou à plus de 3 mois d'une transfusion (Anémie de Blackfan-Diamond).

- Les radiographies osseuses ne sont pas systématiques sauf suspicion de syndrome MECOM ou de syndrome de Ghosal.

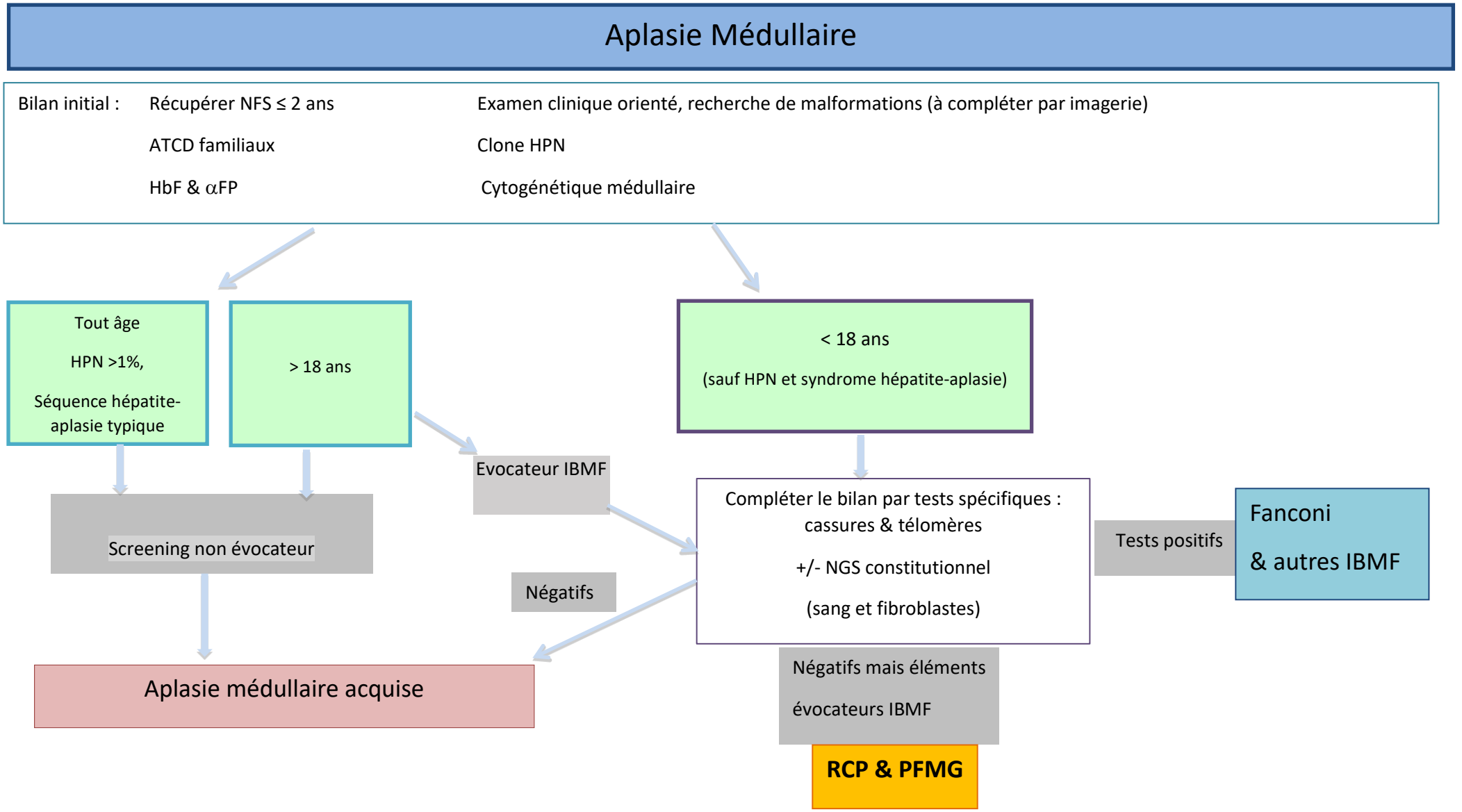
Le caractère plus ou moins exhaustif et le temps consacré à la recherche d'une cause constitutionnelle sera variable d'un patient à l'autre :

1) Dans certaines situations où il existe des éléments évidents pour une forme acquise (aplasie suraiguë, syndrome hépatite-aplasie typique ou clone HPN supérieur à 1%), ces examens ne seront pas réalisés et le traitement pourra être débuté y compris chez les sujets de moins de 18 ans.

2) En cas de forte suspicion de forme constitutionnelle, ce bilan pourra être plus exhaustif mais chez un enfant ou un jeune adulte, le traitement spécifique (immunosuppression ou greffe) ne devra pas être retardé de plus de 6 semaines par rapport au diagnostic en l'absence d'argument pour une forme constitutionnelle. Cette décision n'est pas toujours simple et une discussion du dossier en RCP nationale est recommandée.

3) En l'absence de diagnostic après les analyses classiques (test de cassures, NGS IBMF ou téloméropathie), et en présence d'arguments forts en faveur d'une forme constitutionnelle – ou chez l'enfant en cas d'échec du traitement immunosuppresseur –, il est recommandé de discuter en RCP nationale la réalisation d'une analyse génomique en trio (cas index + parents non atteints ou cas index + apparentés atteints). Cette étude, conduite par séquençage très haut débit dans le cadre du Plan France Médecine Génomique (PFMG), doit être effectuée sur ADN de fibroblastes pour le cas index et sur le sang pour les apparentés, via les plateformes SeqOIA ou Auragen (https://pfmg2025.fr/, les référents pour la préindication « aplasies et hypoplasies médullaires constitutionnelles » sont le Dr Sicre de Fontbrune - flore.sicre-de-fontbrune@aphp.fr - pour le « nord », plateforme Seqoia et le Dr Renard – cecile.renard@ihope.fr - pour le « sud », plateforme Auragen). La multiplication des panels NGS est à l'origine d'un retard diagnostique et d'un surcoût important. Si nécessaire (greffe imminente), ces analyses peuvent être réalisées via une procédure d'urgence.

Arbre décisionnel au diagnostic



Les **autres examens à réaliser de façon systématique en pré-thérapeutique** sont **:**

- la détermination du groupe sanguin avec phénotype érythrocytaire et la recherche d'agglutinines irrégulières en vue d'une éventuelle transfusion
- un typage HLA du patient et de sa fratrie et idéalement des parents en urgence si âge inférieur à 40 ans ou si greffe envisagée au-delà de 40 ans
- des sérologies virales VIH, hépatite B, hépatite C, EBV et CMV (HSV et VZV également chez l'enfant)
- un bilan rénal : ionogramme sanguin, urée, créatininémie et calcul de la clairance de la créatinine
- un bilan hépatique complet

L'évaluation du degré de sévérité

Une pancytopénie peut mettre en jeu le pronostic vital et relever de l'urgence thérapeutique.

On évalue la sévérité d'une aplasie acquise selon les critères de Camitta ; ceci est essentiel pour évaluer la nécessité d'instaurer un traitement (Rovó et al. 2013).

L'aplasie est dite sévère selon l'Index de Camitta si, à la biopsie ostéo-médullaire, la richesse médullaire est < à 30 % de cellules hématopoïétiques et si en périphérie on retrouve au moins 2 des critères suivants :

- une thrombopénie < 20 G/L
- une neutropénie < 0,5 G/L
- une réticulocytopénie < 60 G/L (sur automate – seuil retenu dans l'étude RACE, qui diffère du seuil classiquement retenu de 20 G/L en lecture manuelle) (Régis Peffault de Latour et al. 2022).

L'EBMT (European Societyfor Blood and Marrow Transplantation) distingue les aplasies très sévères qui ont des critères identiques à ceux de l'aplasie sévère mais avec une neutropénie < 0,2 G/L. Ces dernières sont associées à un risque de complications infectieuses nettement plus élevées et impose de débuter un traitement en urgence.

Une aplasie sévère ou très sévère chez un individu de 40 ans ou moins impose de réaliser en urgence le typage HLA du patient ainsi que de sa fratrie c'est-à-dire dans la semaine suivant la prise en charge et sans attendre le résultat de la BOM si le diagnostic est probable. Ce patient doit être discuté rapidement avec un centre greffeur.

L'existence de facteurs aggravants (terrain sous-jacent, âge, déficit immunitaire associé) doit être prise en compte dans la réflexion thérapeutique.

Chapitre 3 - Prise en charge thérapeutique et suivi de l'aplasie médullaire acquise

La prise en charge thérapeutique des aplasies médullaires dépend de la **sévérité** de l'aplasie, de sa **cause** et de **l'âge** du patient. Dans les formes sévères, il s'agit d'une urgence thérapeutique.

Les traitements symptomatiques

Le support transfusionnel

- **Anémie** : transfusion de culots globulaires (CG) selon les recommandations HAS ; le seuil de transfusion (7 à 10 g/dL) est à adapter selon l'âge, l'étiologie, la cause, la tolérance clinique, les comorbidités et la qualité de vie. Les CG doivent être phénotypés (Rh et KeL1) pour prévenir une allo-immunisation. Pour prévenir une GVH transfusionnelle, les CG seront irradiés pour les patients ayant reçu un traitement par sérum anti-lymphocytaire et/ou une allogreffe de CSH à partir du début du conditionnement. Une prévention de la surcharge en fer par des chélateurs du fer est à discuter en cas de ferritinémie > 500 µg/l ou si le patient a reçu plus de 20 transfusions érythrocytaires (programme transfusionnel long) (cf ci-dessous paragraphe dédié).

- **Thrombopénie** : transfusion de concentrés de plaquettes (CP) selon les recommandations HAS en cas de signes hémorragiques et/ou plaquettes <10-20 G/L selon les facteurs de risque hémorragique et la tolérance clinique qui est propre à chaque patient. Ce seuil peut être augmenté chez les patients sous antiagrégants et/ou anticoagulant, dont l'indication devra également être réévaluée. Le risque important d'allo immunisation justifie de limiter au maximum le nombre de transfusions de CP, notamment si une allogreffe est prévue. Il n'y a plus de recommandations de transfuser prioritairement en concentrés plaquettaires d'aphérèse (CPA) les patients atteints d'aplasie ou allogreffés. En l'absence de rendement transfusionnel et chez les sujets à haut risque (femmes multipares), une recherche d'allo immunisation anti-HLA doit être réalisée. La polyimmunisation HLA peut rendre la prise en charge transfusionnelle complexe en raison des difficultés à disposer de CPA HLA compatibles. En l'absence de CPA HLA compatibles, il pourra être décidé de ne pas transfuser de manière prophylactique. L'administration du SAL est associée à une augmentation des besoins transfusionnels plaquettaires qui peut se prolonger pendant plusieurs jours après l'arrêt de ce traitement.

- **Chélation** : la surcharge en fer a un impact négatif sur l'hématopoïèse et potentiellement sur la morbi-mortalité post allogreffe. Elle doit être régulièrement dépistée par le dosage de la ferritinémie couplée au coefficient de saturation de la transferrine (CST) (apparition de fer libre dans le sang si CST > 60%, ce qui est associé à une toxicité plus élevée sur les organes). Le bilan ferrique doit être fait tous les 2 à 3 mois selon le rythme des transfusions. Les modalités de chélation sont décrites Chapitre 9.

La prévention et le traitement des complications infectieuses :

- en l'absence de fièvre et avant tout traitement étiologique, l'hospitalisation n'est pas nécessaire.
- toute fièvre chez un patient atteint d'AM avec neutropénie < 0,5 G/L justifie le plus souvent une hospitalisation en urgence et une antibiothérapie par voie veineuse ; tout signe de mauvaise tolérance hémodynamique impose l'avis d'un réanimateur.
- chez les patients ayant une AM acquise et une neutropénie < 0,5 G/L, une prophylaxie antifongique couvrant les champignons filamenteux est recommandée. Dans les formes constitutionnelles où le

risque d'infection fongique semble moindre, cette prophylaxie doit être évaluée au cas par cas et selon la sévérité de la neutropénie.

- une prophylaxie de la pneumocystose par cotrimoxazole et une prophylaxie des infections à HSV et VZV par aciclovir ou valaciclovir sont recommandées après un traitement comprenant du SAL jusqu'à ce que le taux de lymphocytes CD4+ soit supérieur à 0.4 G/L (en cas d'allergie au cotrimoxazole une prophylaxie par atovaquone peut être proposée). Un 1er phénotypage lymphocytaire est recommandé à 3 mois. Le traitement par ciclosporine à lui seul ne justifie pas de prophylaxie de la pneumocystose, mais chez les patients âgés on pourra proposer également une prophylaxie du zona par valaciclovir.

- réalisation des vaccins protégeant contre les infections bactériennes (pneumocoque, méningocoque, haemophilus) et contre la grippe, s'ils n'ont pas été déjà vaccinés dans le cadre du programme de vaccination recommandé par l'HAS.

- les vaccins vivants atténués doivent faire l'objet d'un avis de l'hématologue référent et sont contre-indiqués sous ciclosporine et après traitement par SAL.

- les facteurs de croissance hématopoïétiques :

    - le facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) n'est pas indiqué de façon systématique. Il peut être prescrit en traitement de courte durée en cas d'infection sévère ou pour favoriser le retour à domicile.

    - l'érythropoïétine n'est en général d'aucune utilité en l'absence d'insuffisance rénale chronique

    - les agonistes du récepteur à la thrombopoïétine (ARTPO) seront discutés dans le cadre du traitement étiologique.

Les traitements spécifiques

L'indication du traitement dépend de la sévérité et des besoins transfusionnels : une AM sévère ou une forme modérée nécessitant des transfusions répétées sont des indications à un traitement spécifique.

Les traitements disponibles seuls ou en association sont :

- l'allogreffe de CSH

- le sérum anti-lymphocytaire (de cheval ou de lapin)

- la ciclosporine

- l'eltrombopag, un agoniste du récepteur à la thrombopoïétine (ARTPO)

- l'alemtuzumab (en accès compassionnel

- les androgènes

Les autres immunosuppresseurs (corticoïdes, azathioprine, mycophénolate, sirolimus, cyclophosphamide) ne sont pas indiqués dans le traitement de AM. Les corticoïdes n'ont pas d'efficacité dans l'aplasie et ne doivent pas être associés en dehors de la prévention des effets secondaires du SAL (Robert A. Brodsky et al. 2010; R. A. Brodsky et al. 1996; Scheinberg et al. 2006, 2014).

1-Traitements de 1ère ligne

Aplasie médullaire modérée

L'association SAL et ciclosporine est le traitement immunosuppresseur de référence des aplasies médullaires modérées (J. Marsh et al. 1999). Depuis l'étude de Scheinberg, le SAL de cheval (ATGAM) est proposé en 1ère intention du fait de sa supériorité par rapport au SAL de lapin en termes de taux de réponse hématologique et de survie (Scheinberg et al. 2011). Le délai moyen de réponse hématologique à ce traitement est de l'ordre de 3 mois en médiane (et peut aller jusqu'à 6 mois). La survie à 5 ans après traitement par SAL est de l'ordre de 90 % pour les formes non sévères (Régis Peffault de Latour et al. 2018).

L'ATGAM est donné à la dose de 40 mg/kg par jour pendant 4 jours consécutifs par voie intraveineuse lente suivi par l'administration de ciclosporine (modalités pratiques cf Chapitre 3 c i). Le traitement par ciclosporine doit être prolongé pour une durée d'au moins 18 mois. Le Chapitre 3 c détaille les modalités d'administration, de surveillance du traitement SAL-ciclosporine+/- eltrombopag et de suivi à long terme (suivi à vie).

Aplasie médullaire sévère

Chez l'adulte, l'étude RACE a démontré un bénéfice à ajouter l'eltrombopag, à l'association SAL - Ciclosporine (Régis Peffault de Latour et al. 2022). Le traitement par eltrombopag était débuté à partir J15 à la dose de 150 mg par jour jusqu'à 3 mois en cas de réponse complète ou 6 mois en cas de réponse partielle à 3 mois. Ce médicament doit être pris à jeun (2 heures avant et après au minimum) et à distance de tout produit laitier. Dans cette étude, l'eltrombopag était interrompu de façon brutale nécessitant la reprise du traitement chez environ 20% des patients. Il est donc conseillé d'arrêter progressivement ce traitement en diminuant d'un tiers de dose par pallier de 2 mois si la réponse reste stable. L'adjonction d'eltrombopag au traitement par SAL-ciclosporine a permis d'augmenter la réponse globale d'environ 30% à 6 mois avec une médiane de réponse à 3 mois (versus 9 mois avec le traitement standard). Il n'a pas été mis en évidence de différence de toxicité entre les 2 bras. L'association eltrombopag-SAL de cheval et ciclosporine devient donc le traitement de référence des patients adultes avec AM sévère ou très sévère non éligibles à l'allogreffe.

Chez l'enfant l'intérêt de l'adjonction de l'eltrombopag au SAL- Ciclosporine n'a pas été démontré (Groarke et al. 2021; Goronkova et al. 2023). Dans des situations particulières (absence de rendement transfusionnel plaquettaire avec syndrome hémorragique ou infection non contrôlée et en cas d'échec en l'absence de donneur à 2 mois), l'eltrombopag peut être ajouté à la bithérapie ATGAM-CsA, plusieurs études n'ayant pas montré de différence à long termes entre bithérapie et trithérapie dans cette population mais retrouvant des réponses plus rapides avec une trithérapie (se référer au Chapitre 3 c). Chez l'adolescent de plus de 15 ans, un bénéfice semble être observé, justifiant de proposer une trithérapie d'emblée.

Évaluation de la réponse : en l'absence de réponse à 3 mois, la greffe doit être envisagée chez les moins de 18 ans. Lorsqu'une réponse est observée sur une lignée à 3 mois, on peut envisager la greffe à 6 mois si la réponse ne s'améliore pas.

Après traitement immunosuppresseur, les patients en réponse sont exposés à un risque de rechute (15 à 30% des cas), de dépendance à la ciclosporine (environ 30% des cas), d'évolution vers un syndrome myélodysplasique ou une leucémie aiguë (incidence cumulative de 10 % à 20 ans, sans plateau identifiable) et de survenue d'une HPN hémolytique (20% des cas) (Régis Peffault de Latour et al. 2018).

A noter que chez les patients âgés, le traitement de référence reste l'association SAL-ciclosporine - eltrombopag s'il n'existe pas des comorbidités cardiovasculaires ou rénales ni un risque de perte

d'autonomie trop élevé lié à l'hospitalisation prolongée (Contejean et al. 2019; Prabahran et al. 2024). Chez les sujets de plus de 65 ans ayant des comorbidités, en particulier cardiovasculaires (rendant déraisonnable le traitement par SAL), l'eltrombopag peut être utilisé au mieux en association à la ciclosporine voire en monothérapie (Lengline et al. 2018). L'étude SOAR qui a inclus 56 patients adultes avec AM sévère traités par ciclosporine et eltrombopag a montré un taux de réponse globale à 6 mois de 56% et de réponse complète de 4%. Une étude européenne a évalué de manière randomisée cette association dans le traitement des AM modérées (étude EMAA «Efficacité et tolérance de l'eltrombopag auprès de patients atteints AM modérée acquise traités avec de la ciclosporine » (NCT 02773225)) en comparaison à la ciclosporine seule, montrant une amélioration du taux de réponse globale à 24 semaines (71% vs 42% dans le bras placebo) avec 11% de réponse complète (vs 5%) (Hoechsmann et al. Abstract 980, ASH 2025).

Le romiplostim, un autre ARTPO, en association à la ciclosporine a montré un taux de réponse globale de 42.7% à 6 mois chez 24 patients en 1ere ligne avec un taux de réponse globale à 0% dans les formes très sévères, 46.2% dans les formes sévères et 57.1% dans les formes non sévères (Lee et al. 2025).
En 1ere ligne, il n'y a pas d'indication à ajouter d'autres traitements immunosuppresseurs ou androgènes (R. E. Champlin et al. 1985).

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allogreffe de CSH avec un donneur géno-identique est le traitement de référence chez le sujet de moins de 40 ans du fait de l'excellente survie à long terme (> 80%, voire 90% chez les très jeunes) (Konopacki et al. 2012). Dans cette indication, le greffon doit être de la moelle osseuse et le conditionnement de référence associe cyclophosphamide 200 mg/kg dose totale et SAL de lapin (Thymoglobuline®, Sanofi-Genzyme, Gentilly, France) 12.5 mg/kg dose otale ; la prophylaxie de la GVH est faite par ciclosporine et méthotrexate (voir Chapitre 6).

L'allogreffe est le seul traitement curatif de l'AM. Cependant, du fait de l'augmentation importante de la morbi-mortalité liée au traitement après 40 ans, y compris avec un donneur géno-identique, l'allogreffe en première ligne est réservée au sujet de moins de 40 ans (Bacigalupo et al. 2015).

Plusieurs points particuliers méritent l'attention concernant l'allogreffe :

- le rejet ou la non-prise du greffon demeure un problème significatif après une greffe de moelle osseuse (GMO) pour l'AM (10-20 %). L'incidence des rejets/non-prises diminue significativement si 1) le greffon est riche (CD34 > 3 à 5 x10^6 /kg de poids du receveur) et non manipulé, 2) si le patient n'est pas allo-immunisé contre des antigènes majeurs d'histocompatibilité (d'où l'importance d'une politique transfusionnelle adaptée à ces patients), et 3) si le conditionnement pré-greffe est suffisamment immunosuppresseur. Le conditionnement proposé en situation géno-identique réduit la probabilité de rejet/non-prise à moins de 5 % (essai randomisé comparant cyclophosphamide seul à cyclophosphamide + SAL) (Richard E. Champlin et al. 2007). L'irradiation corporelle totale est abandonnée dans les greffes géno-identiques en 1ère ligne en raison de son potentiel carcinogène.

- les chimérismes mixtes sont fréquents, en particulier chez les patients allogreffés avec un donneur géno-identique, avec un conditionnement par cyclophosphamide et SAL, et l'alemtuzumab. Ils n'ont pas de pronostic défavorable ; seuls les chimérismes receveur ascendants sont associés à un risque de rejet. Des chimérismes receveur ascendants transitoires sont toutefois observés également en cas d'infection virale, du fait de l'augmentation des lymphocytes T CD8 du receveur. En cas de chimérisme mixte ascendant, il est donc conseillé de réaliser un chimérisme sur CD3, un phénotypage lymphocytaire et une recherche d'infection virale. En dehors d'une situation de chimérisme mixte afin d'en comprendre le mécanisme, il n'est pas conseillé de réaliser systématiquement le chimérisme sur CD3 (Grimaldi et al. 2017) (Grimaldi et al, 2017).

- la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) est la principale complication de l'allogreffe. L'incidence de GVH aiguë sévère (grades III-IV) est d'environ 15 % actuellement. Elle est d'autant plus fréquente et sévère que le patient est plus âgé. Un essai randomisé chez les patients allogreffés pour AM acquises comparant ciclosporine seule à l'association ciclosporine + méthotrexate a montré une réduction significative de la GVH avec le traitement combiné (F. Locatelli et al. 2000). L'utilisation de moelle osseuse comme source de cellules est essentielle pour réduire le risque de GVH, de même qu'une durée de la prophylaxie par ciclosporine d'au moins un an (Schrezenmeier et al. 2007; Bacigalupo et al. 2012).

- chez les sujets de moins de 18 ans, il est actuellement discuté de proposer en 1ère ligne une allogreffe phéno-identique si un donneur HLA identique 10/10 non apparenté est rapidement disponible et l'allogreffe faisable en moins de 2 mois à compter de l'inscription sur le fichier, du fait des très bons résultats dans cette population (Dufour et al. 2015). L'étude MUD upfront a montré de bons résultats (survie), avec une médiane de greffe à 66 jours. L'étude rétrospective française, a confirmé les résultats de Dufour avec une survie à 100% et des incidences de GvHD faibles, mais à mis en évidence des complications immunologiques fréquentes et des situations de dysfonction du greffon non exceptionnelles (Petit et al. 2026). Ces situations doivent être discutées en RCP nationale au cas par cas car les modalités de greffe, notamment le conditionnement, sont très particulières. Un doute sur une origine constitutionnelle peut être une incitation à une allogreffe d'emblée. De façon plus générale chez l'enfant, une évaluation précoce du traitement par ATGAM - ciclosporine peut être proposée à 3 mois afin de décider rapidement d'une allogreffe phéno-identique en cas d'échec complet (absence de réponse) avec pour objectif que la greffe soit réalisée entre 5 et 6 mois du SAL si l'échec est confirmé.

- Si le donneur ne peut donner que des cellules souches périphériques (CSP), un conditionnement par FCC (fludarabine, cyclophosphamide et alemtuzumab) doit êtreprivilégié: une étude anglaise et deux études rétrospectives françaises en cours de publications ont montré que ce conditionnement permet d'utiliser un greffon de CSP sans augmenter l'incidence cumulative de GvHD ni impacter la survie (Samarasinghe et al. 2019).

Le suivi d'un patient allogreffé pour une AM est détaillé dans le Chapitre 6.

Dans certaines situations infectieuses où le pronostic vital est conditionné par le délai de reconstitution hématologique, une allogreffe non géno-identique est parfoisproposée: cette stratégie ne peut faire l'objet d'une recommandation et doit systématiquement faire l'objet d'une discussion collégiale en RCP nationale.

2-Traitement de 2ème ligne

Le choix du traitement de 2ème ligne dépendra de l'âge du patient, de ses comorbidités, de l'existence d'un donneur 10/10 ou mismatch, des traitements antérieurement reçus et de la réponse à ces traitements. L'allogreffe a une place de plus en plus importante, étant le seul traitement susceptible d'obtenir une guérison.

1-Eltrombopag

L'eltrombopag peut être proposé à partir de 3 mois chez les patients non éligibles à une allogreffe et en situation d'échec d'un traitement immunosuppresseur s'ils n'en ont pas reçu auparavant (Olnes et al. 2012; Desmond et al. 2014; Lengline et al. 2018; Townsley et al. 2017), algorithme thérapeutique de l'AMA ci-après.

Se référer au Chapitre 3 pour les modalités d'administration (traitement initié à la dose de 75 mg par jour après 15 ans, augmenté dès J10-15 à 150 mg si la tolérance hépatique et digestive sont satisfaisantes). Une augmentation de la posologie à 225 mg/j est possible après 3 à 6 mois de traitement en cas d'échec si l'allogreffe n'est pas indiquée et en cas de bonne tolérance (20% de réponse supplémentaire en 3 à 6 mois). Une fois la meilleure réponse obtenue, une diminution progressive est nécessaire (palier de 30 à 50% de la dose toutes les 8 semaines sous surveillance de l'hémogramme) en raison du risque élevé de rechute. Une évaluation médullaire avec examen cytogénétique est impérative avant traitement et à 6 mois.

2-Romiplostim

Dans 2 études portant sur 66 patients en rechute après traitement immunosuppresseur (86% avaient reçu de l'ATG), traité en monothérapie par romiplostim, le taux de réponse globale à 6 mois était de 57.4% mais aucune réponse complète n'avait été observée (Jang et al. 2025).
Contrairement aux thrombopénies immunologiques, il n'y a pas de données en faveur ou en défaveur d'un effet du changement d'ARTPO en cas d'échec.

3-Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Une allogreffe doit être discutée pour les sujets de moins de 40 ans (et jusqu'à 50 ans selon l'état général du patient) ayant un donneur HLA compatible phéno-identique 10/10 et les patients de plus de 40 ans ayant un donneur géno-identique.

Chez les patients de plus de 50 ans, une allogreffe ne sera proposée qu'au cas par cas et uniquement en cas d'échec des autres traitements possibles du fait du risque élevé de la mortalité liée au traitement pour ce groupe d'âge, ou dans le cadre de protocole de recherche clinique (Etude prospective en cours APARR, NCT06646497).

Pour les patients réfractaires de moins de 40 ans, une allogreffe avec un donneur mismatch (donneur 9/10, haplo-identique ou unité(s) de sang placentaire(s)) est à discuter en RCP nationale. Un protocole de phase 2 national évalue les résultats de l'allogreffe haploidentique dans cette stratégie (HaploEmpty, NCT 05126849). Au-delà de 40 ans, ces patients doivent être greffés dans le cadre d'un protocole.

Les 2 conditionnements (détaillés Chapitre 6) proposés pour les allogreffes phéno-identiques sont :

- pour les patients de moins de 50 ans : fludarabine, cyclophosphamide, SAL et irradiation corporelle totale (ICT) 2 Gy (remplacée par SAL double dose (15mg/kg) en deçà de 14 ans), prophylaxie de la GVH par CsA MTX (Devillier et al. 2016; Maury et al. 2009; Bacigalupo et al. 2010)
- chez les patients de plus de 50 ans non incluables dans le protocole prospectif : fludarabine, cyclophosphamide, alemtuzumab (Campath®) ,Sanofi-Genzyme, Gentilly, France, en ATU) associés à une prophylaxie de la GVH par ciclosporine (J. C. Marsh et al. 2011; Sheth et al. 2019)

Un deuxième traitement par SAL de lapin et ciclosporine peut être proposé chez les patients de plus de 50 ans n'ayant pas de donneurs 10/10. Une association avec eltrombopag peut être proposée dans cette situation.

4- Autres traitements :

La ciclosporine en monothérapie en 1ère ligne est réservé aux contre-indications à l'association SAL-ciclosporine ou à l'allogreffe. Cette molécule bloque spécifiquement l'activation et la prolifération du lymphocyte T. Le taux de réponse globale de la ciclosporine donnée seule (sans SAL ni androgènes) est d'environ 30-40 %. Comme pour le SAL, la réponse au traitement est d'autant plus importante que la

maladie est moins sévère (60 % dans les formes non sévères, 34% dans les formes sévères, et seulement 25 % pour les formes très sévères de la maladie). Une fois la réponse obtenue, le traitement doit être poursuivi pendant une année à dose optimale puis diminué progressivement par palier de 10% sous surveillance de l'hémogramme ; l'expérience du CR aplasies médullaires est en faveur de paliers de 3 mois, bien que certaines équipes proposent une décroissance plus rapide. Il est recommandé à la phase initiale d'obtenir des taux résiduels plasmatiques de 150-200 ng/ml et en cas d'intolérance rénale, de rechercher la dose maximale rénale tolérée (l'urée est un marqueur plus fiable que la créatinine).

La ciclosporine est de plus en plus associée à l'eltrombopag du fait du meilleur taux de réponse globale.

Le SAL seul peut être envisagé en association avec l'eltrombopag en cas de contre-indication à la ciclosporine.

Les androgènes : les données publiées étant extrêmement limitées, ce traitement doit être réservé aux formes réfractaires ou en rechute, non éligibles à un autre traitement. Chez ces patients, les androgènes ont montré des taux de réponses globale et complète de 29% et 6% à 3 mois, et 44% et 7% à 6 mois ; le principal facteur associé à la réponse était un délai d'initiation de moins de 12 mois depuis le diagnostic (Pagliuca et al. 2024). Le seul androgène disponible actuellement en France est le danazol. Chez l'adulte, la posologie initiale est de 200 mg x2/j en augmentant par paliers de 200 mg toutes les 4 semaines jusqu'à 800 mg/j. Chez l'enfant, on débute d'emblée à la posologie maximale soit 5 mg/kg/j. Leur utilisation nécessite une surveillance attentive : croissance chez l'enfant, virilisation (voix plus rauque, hyperpilosité), acné, troubles de l'humeur et plus rarement des douleurs musculaires. Chez la femme en âge de procréer ils induisent une aménorrhée. Chez l'homme, une surveillance prostatique doit être mise en place avec un PSA avant traitement et tous les 3 mois, et une échographie rénale et prostatique avant traitement. Il est nécessaire une fois la réponse obtenue de diminuer progressivement la dose sous surveillance de l'hémogramme jusqu'à la dose minimale efficace voire l'arrêt. Un traitement prolongé de plus d'un an doit faire l'objet d'une surveillance annuelle de l'imagerie hépatique (idéalement scanner injecté ou IRM si pas de contre-indications) et de l'AFP tous les 6 mois du fait du risque de tumeurs hépatiques, persistant après l'arrêt du traitement.

Autres traitements : une étude récemment publiée, a rapporté des réponses après traitement par daratumumab (anticorps monoclonal antiCD38) chez 4 patients sur 10 ayant une thrombopénie réfractaire avec AM (Gao et al. 2025). Cependant la plupart de ces patients avaient reçu un autre traitement en parallèle rendant l'interprétation de ces données difficiles. Chez la souris, des données précliniques sont en faveur d'une efficacité du ruxolitinib dans l'AM, cependant aucune efficacité n'a été rapportée chez l'homme (Groarke et al. 2023).

Traitement de l'aplasie médullaire

RCP nationale

*L'âge de 40 ans est un seuil consensuel qui peut être réévalué au cas par cas jusqu'à 45 ans

< 18 ans, DV 10/10 disponible < 2 mois ou suspicion d'AMC

GMO MUD

Selon MUD upfront ou FCC

< 40* ans et donneur géno-identique

GMO MRD

- CY + ATG
- CSA-MTX
- Source de CSH : moelle

≥ 40* ans ou pas de donneur géno-identique

SAL (cheval) + CSA + ELT (si sévère & > 15 ans)

Réfractaire/Rechute

< 18 ans

Si échec à **M3**

Rechercher donneur 10/10 / haplo /USP

GMO

4 à 6 mois

≥18 ans et ≤ 40* ans

Evaluation à **4-6 mois**: pas deréponse

Rechercher donneur 10/10 / haplo / USP

GMO

6 mois

> 40* ans

< 60 ans

Éligible greffe

GMO

Protocole APAAR

CI greffe

> 60 ans

2ème SAL (lapin) ou androgènes

3-Modalités pratiques d'administration des traitements immunosuppresseurs

a) SAL de Cheval, ATGAM, Pfizer : 40 mg/kg/j X 4 jours.

Le médicament a l'AMM.
La durée conseillée de perfusion est de 12h avec prémédication par dexchlorphéniramine et méthylprednisolone (1 mg/kg/j au minimum, fractionné).

Surveillance scope et tension artérielle toutes les 15 minutes pendant le SAL (surtout à J1).

En cas d'intolérance :

- Interrompre l'administration
- Renouveler la prémédication par dexchlorphéniramine et méthylprednisolone
- Reprendre l'administration dès l'amélioration des signes cliniques

Si l'ATGAM n'est pas disponible et que le traitement doit être débuté, on peut utiliser du SAL de lapin avec les mêmes modalités d'administration (la posologie est de 2,5 mg/kg/j pendant 4 à 5 jours selon les protocoles).

La corticothérapie est poursuivie par voie orale à partir du lendemain de la dernière dose de SAL à la dose de 1 mg/kg/j en prévention de la maladie sérique et sera diminuée d'un 1/3 au 10 ème jour, de 2/3 de la dose initiale au 20 ème jour et arrêtée au 30 ème jour en l'absence de maladie sérique.

Prophylaxie anti-infectieuse :

- une prophylaxie par triazolé est recommandée pendant la durée de la corticothérapie et chez les patients ayant des polynucléaires neutrophiles inférieurs à 0.5 G/L du fait du risque d'infection fongique invasive.

- une prophylaxie des infections HSV et VZV par valaciclovir et de la pneumocytose par cotrimoxazole (atovaquone en cas d'allergie) est recommandée jusqu'à 3 mois après le SAL. Si le phénotypage lymphocytaire montre une bonne reconstitution (CD4 > 0.2 G/L chez l'adulte) ces derniers peuvent être arrêtés. Une prudence est recommandée chez les sujets de plus de 60 ans, et le vaccin contre le zona Shingrix® pourra être proposé (si celui-ci n'a pas été déjà reçu).

Les vaccinations ne sont pas contre-indiquées après le SAL, à l'exception des vaccins vivants atténués, il est cependant recommandé d'attendre 3 mois du fait du risque de perte d'efficacité. Il n'y a pas de données justifiant de réaliser systématiquement des rappels ou un nouveau schéma vaccinal après le traitement par SAL-ciclosporine.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués après SAL et sous ciclosporine : il convient de vérifier la bonne reconstitution lymphocytaire T avant de réaliser ces vaccins.

b) SAL de lapin (Thymoglobuline®, 3,5 mg/Kg/j x 5 jours)

Il est proposé en 2ème ligne en cas d'échec ou en cas de non accès à l'ATGAM. L'administration se fait avec les mêmes recommandations que le SAL de cheval (Scheinberg et al. 2011).

c) Ciclosporine :

La ciclosporine est administrée à partir de J5 du traitement par ATGAM (ou SAL de lapin) (dose initiale de 6 mg/kg/j (5 à 10) en deux doses par jour per os ou 3 mg/kg/j en intraveineux (IVSE/24h ou en 2 IVL sur 2 heures).

Le taux résiduel (h+12) cible de ciclosporine recommandé est de 200 à 250 mg/l, en prenant en compte la tolérance rénale, tensionnelle et neurologique. Les dosages sont réalisés en moyenne une fois par semaine. Une fois la réponse obtenue et la décroissance instaurée, le suivi des taux de ciclosporine n'est plus nécessaire sauf suspicion de toxicité.

En association avec le posaconazole ou le voriconazole, la posologie doit être réduite de moitié.

Chez le sujet de plus de 70 ans ou en cas d'insuffisance rénale préexistante, il est conseillé de débuter à la dose de 3 mg/kg/j par voie orale en adaptant à la tolérance rénale et tensionnelle et en augmentant progressivement la dose ; le taux résiduel cible recommandé est de 150 mg/L dans ces situations.

En cas d'insuffisance rénale aiguë ou d'une autre complication sévère, un arrêt temporaire doit être envisagé en attendant la récupération complète, et la réinstauration devra se faire progressivement.

d) Eltrombopag :

Il est important d'informer le patient que le traitement doit être pris à jeun (2h avant et après les repas) et surtout sans produit laitier. Une adaptation des posologies est nécessaire chez les sujets originaires du sud-est asiatique (habituellement demi dose).

Chez le sujet jeune de plus de 15 ans, l'eltrombopag est instauré à la dose de 75 mg par jour en 1 prise initialement à partir de J10 du SAL-ciclo. Si la tolérance est bonne, la dose sera augmentée à 150 mg par jour en 1 prise au bout de 10 à 15 jours. La posologie pourra être réduite en cas d'intolérance digestive ou hépatique : il est recommandé de rechercher la dose maximale tolérée par palier de 25 mg.

En cas d'échec après 3 mois à la dose de 150 mg, la posologie pourra être augmentée à 225 mg si la tolérance est satisfaisante et en l'absence d'indication à un autre traitement (allogreffe de CSH notamment).

Chez l'enfant de moins de 15 ans, quand il est utilisé il est proposé à des doses adaptées à l'âge : 2.5 mg/kg/j entre 2 et 5 ans, 75 mg/j entre 6 et 11 ans, et 150 mg/j à partir de 12 ans, (Groarke et al. 2021).

Chez les moins de 5 ans, le romiplostim en S/C hebdomadaire en initiant à 10 μg/kg/sem et en augmentant jusqu'à 20 μg/kg/sem peut être discuté pour des raisons de galénique.

4-Suivi du patient

a) Suivi hématologique

La réalisation d'un traitement par SAL et ciclosporine nécessite une hospitalisation d'environ 3 à 6 semaines en unité hématologique protégée. La sortie du service est envisagée lorsque le risque infectieux est contrôlé et le support transfusionnel en culots globulaires ou en plaquettes au rythme d'une fois par semaine ou moins. Le suivi en hôpital de jour est habituellement effectué de manière hebdomadaire pour une durée d'environ 2 mois (3 mois à partir du début du traitement), variable selon le rythme du support transfusionnel et le maintien du cathéter central.

Une fois l'indépendance transfusionnelle obtenue, le suivi s'effectue en consultation au minimum tous les 3 mois sous traitement puis au moins 2 fois par an à vie.

Modalités de décroissance de la ciclosporine : La ciclosporine est habituellement poursuivie pour une durée d'un an à pleine dose après la dernière transfusion puis, chez un patient bon répondeur, progressivement diminuée de 10-20% environ tous les 3 mois et arrêtée à la fin de la deuxième année (les dosages de ciclosporine sont alors inutiles sauf en cas de toxicité). Certains patients répondeurs sont dépendants de la ciclosporine et doivent garder un traitement au long cours.

Modalités de décroissance de l'eltrombopag : en trithérapie, il est recommandé de diminuer si rémission complète dès 3 mois par paliers d'un tiers de la dose initiale (50 mg chez l'adulte) tous les 2 mois. Pour les patients ayant une réponse partielle, des paliers de dose plus lents pourront être réalisés.

L'eltrombopag a un effet chélateur du fer. Une surveillance de la ferritinémie sous traitement est recommandée car des anémies par carence martiale ont été décrites.

La surcharge martiale (prise en charge détaillée se référer au Chapitre 9) est fréquente chez les patients avec AM : la ferritinémie doit être surveillée au moins 1 fois par mois chez les patients transfusés. En cas de surcharge martiale, la chélation est recommandée, cependant il est important de prendre en compte que le deferasirox (Exjade®) est incompatible avec la ciclosporine du fait de la toxicité rénale de cette association et que chez un patient présentant une neutropénie, la surveillance du risque d'agranulocytose sous deferiprone (Ferriprone®) est complexe. Le deferoxamine (Desferal®) est donc le chélateur à proposer chez les patients transfusés (l'administration S/C est possible chez un patient thrombopénique). Une fois l'indépendance transfusionnelle obtenue les phlébotomies (« saignées ») sont à privilégier.

Le suivi biologique nécessite initialement un hémogramme, un ionogramme sanguin, une fonction rénale (urée et créatinine) ainsi qu'un bilan hépatique complet au moment des hôpitaux de jour ou des consultations.

Le suivi à plus long terme nécessite la réalisation d'une recherche de clone HPN une fois par an pour les patients asymptomatiques quelle que soit la valeur au diagnostic ou au moment des symptômes d'appel (crise douloureuse abdominale, hémoglobinurie ou stigmates biologiques d'hémolyse) (de Latour et al. 2008). Cette fréquence peut être adaptée selon la cinétique de la taille du clone. Un myélogramme avec cytogénétique conventionnelle doit être réalisé tous les 12 à 18 mois, compte tenu du risque d'évolution clonale à long terme sans que l'on puisse proposer une date d'arrêt de ce suivi systématique (suivi à vie) (Tichelli et al. 2020; Gurnari et al. 2023). Le suivi en NGS somatique sur le sang ou la moelle n'est pas recommandé.

b) Suivi non-hématologique

Le risque d'insuffisance rénale est important et nécessite une adaptation des doses de ciclosporine associée à une hydratation abondante. La survenue d'une microangiopathie thrombotique est rare après traitement par SAL ciclosporine ou ciclosporine seule mais doit être évoquée devant une hypertension artérielle difficile à contrôler, des stigmates d'hémolyse et des schizocytes au frottis sanguin. L'arrêt de la ciclosporine est le seul traitement et aucune alternative efficace n'existe. Un autre inhibiteur de calcineurine, le tacrolimus (Prograf®), a quelques fois pu être réintroduit à distance de l'épisode aigu sans récidive de la microangiopathie mais sans que son efficacité n'ait été validée scientifiquement dans

cette indication. Une étude rétrospective récente sur un petit nombre de patients (10), suggère des taux de réponse similaires en 1ere ligne (Martynova et al. 2021) et une autre étude en 2ème ligne en association avec l'eltrombopag montre des résultats comparables à la bithérapie ciclosporine-eltrombopag (Ji et al. 2023). A terme, environ 5 à 10% des patients présentent une insuffisance rénale chronique.

Une autre complication classique du traitement par SAL-ciclosporine est l'ostéonécrose (dont le risque est plus élevé en cas d'allogreffe de moelle). Elle se manifeste par des douleurs mécaniques, unilatérales de hanches ou de genoux (douleur projetée) possiblement très invalidantes. Le diagnostic est confirmé par l'IRM. La prise en charge initiale consiste à soulager la douleur qui cède la plupart du temps en 4 à 6 semaines. La persistance de douleur et le handicap après cette période peuvent nécessiter chez certains patients la mise en place de prothèse totale de hanche.

Il est aussi important de surveiller les patients sur le plan cutané (carcinomes épidermoïdes) en cas de traitement prolongé par ciclosporine par analogie au suivi des patients ayant eu des greffes d'organes chez qui les anticalcineurines ont été démontré comme associés à un sur-risque de carcinomes épidermoïdes.

Enfin, il faut rester attentif aux signes d'appel en faveur d'une cataracte (corticoïdes au moment du SAL) comme l'éblouissement en fin de journée notamment.

c) Situations particulières

- **Fertilité et grossesse après un traitement par SAL-Ciclosporine**

En dehors du contexte de greffe allogénique, la grossesse est une situation à haut risque du fait du risque de rechute ou d'aggravation de l'aplasie médullaire acquise pouvant ne pas être réversible à l'issue de la grossesse (amélioration spontanée dans la moitié des cas environ dans les 2 mois suivant l'accouchement) (Tichelli et al. 2002). Les patientes doivent être informées de ce risque.

La fertilité n'est pas altérée après traitement immunosuppresseur.

Bien qu'il n'existe aucune étude d'envergure sur grossesse et ciclosporine, les données existantes sur le risque tératogène sont rassurantes. C'est actuellement le seul traitement qui peut être proposé chez la femme enceinte. Le principal risque est celui des infections materno-fœtales. La ciclosporine passe la barrière placentaire et les taux sanguins chez le fœtus sont d'environ un tiers des taux sanguins maternels (https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=711).

Les données de tératogénicité de l'eltrombopag sont insuffisantes pour proposer l'initiation ou la poursuite de ce traitement au cours de la grossesse.

En cas de thrombopénie réfractaire aux transfusions menaçant le pronostic vital, son utilisation chez la femme enceinte peut être discutée au cas par cas de façon collégiale et idéalement dans le cadre de la RCP nationale. Les données d'administration sont limitées au 2ème et 3ème trimestres de grossesse (Michel et al. 2020).

Les grossesses chez les patientes atteintes d'AM sont des grossesses à haut risque du fait des cytopénies mais aussi d'un risque accru de pathologies foeto-placentaires, de pré-éclampsies et prématurité. Afin de réduire le risque de complications, il est recommandé :

- Un suivi en maternité de niveau 3,
- De maintenir un seuil d'hémoglobine > 10 g/dL et de plaquettes > 20 G/L,
- De contrôler le clone HPN au début de la grossesse si antériorité > 12 mois

Chapitre 4 - Prise en charge diagnostique, thérapeutique et suivi de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)

1-Diagnostic, évolution et surveillance

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) ou maladie de Marchiafava et Micheli est une maladie clonale acquise des CSH caractérisée par une anémie hémolytique corpusculaire, une aplasie médullaire et par la survenue fréquente de thromboses. L'HPN est une pathologie rare dont la prévalence est estimée à 1/70 000 habitants en Europe (Régis Peffault de Latour et al. 2026).

L'HPN est due à une mutation somatique acquise du gène *PIGA* (Bessler et al. 1994; Miyata et al. 1994). Il en résulte un blocage de la synthèse des molécules d'ancrage de glycophosphatidylinositol (GPI), responsables de la fixation de nombreuses protéines à la surface cellulaire. Parmi celles-ci, on retrouve le CD59 et le CD55, protéines inhibitrices du complément, qui empêchent normalement l'assemblage final du complexe d'attaque membranaire (CAM) (Luzzatto et Nakao 2025; Notaro et Luzzatto 2022; Robert A. Brodsky 2021). L'HPN est la conséquence d'un déficit d'ancrage membranaire de ces deux protéines, se manifestant sur le plan clinique par une hémolyse intra vasculaire.

La triade clinique classique associe à cette hémolyse, une hypoplasie médullaire de degré variable et des thromboses (en particulier les veines hépatiques, abdominales, cérébrales et dermiques) et des signes de dystonie (de Latour et al. 2008). Généralement, l'anémie se manifeste par une pâleur, une fatigue et un essoufflement à l'effort. L'hémoglobinurie peut se traduire par des urines foncées, le plus souvent plus marquées le matin (environ 25% des cas) et, dans de rares cas, par une insuffisance rénale ; elle peut être responsable d'une carence martiale. Elle est parfois confondue avec une hématurie pouvant donner lieu à des explorations urologiques ou néphrologiques. Un ictère peut être présent en rapport avec l'hyper bilirubinémie libre secondaire à l'hémolyse. Selon leur localisation, les thromboses (qui touchent 30 à 40 % des patients sans traitement) peuvent entraîner une dyspnée, des douleurs abdominales, une hépatomégalie, une ascite et des céphalées. Les thromboses sont artérielles et veineuses et touchent principalement les veines sus-hépatiques, mésentériques et cérébrales bien que toutes les localisations soient possibles. L'HPN est une maladie chronique qui évolue par poussées d'hémolyse. Les périodes de crise peuvent être déclenchées par divers facteurs notamment les infections même banales, une vaccination, une intervention chirurgicale, etc… La grossesse, en particulier la période péri-partum, est une situation à haut risque de complications thrombotiques ou hémorragiques (Guibert et al. 2011). L'HPN est intimement liée à l'AM acquise : au diagnostic d'AM, 20 à 30% des patients ont un clone HPN ; 20% développeront une HPN au cours du suivi et inversement 30% des HPN développeront une AM au cours de leur suivi (Régis Peffault de Latour et al. 2018; de Latour et al. 2008).

Les patients atteints d'HPN ont un risque d'évolution clonale médullaire avec une incidence cumulative de leucémies aiguës myéloblastiques et de syndromes myélodysplasiques évaluée à 10% à 15 ans (mais qui peuvent survenir précocement au cours du suivi) (Gurnari et al. 2023).

L'HPN peut survenir à tous les âges mais elle touche préférentiellement les adultes jeunes (30 ans de médiane d'âge au diagnostic) avec une discrète prépondérance féminine. Elle est très rare chez l'enfant de moins de 15 ans (Mercuri et al. 2017), ce qui justifie de discuter ces dossiers en RCP aplasie médullaire aussi systématiquement que possible.

Le pronostic à l'ère des traitements anti-C5 (eculizumab, ravulizumab) est bon et la survie proche des patients de même âge et de même sexe pour les patients ne présentant pas d'insuffisance médullaire (évolution vers une aplasie, une myélodysplasie ou une leucémie) (Kelly et al. 2024).

Le diagnostic est réalisé par la technique de référence de cytométrie en flux sur le sang par la mise en évidence d'un déficit d'au moins 2 molécules GPI ancrées. La recherche d'un clone HPN dans la moelle ou un autre liquide est ininterprétable (lors de leur maturation, les cellules peuvent être GPI négatives) (Sutherland et al. 2018). La recherche de la mutation PIG-A est sans intérêt car non unique, complexe et coûteuse et n'a pas sa place dans la prise en charge des patients au quotidien.

La taille du clone HPN est évaluée sur les monocytes et les neutrophiles, la valeur maximale sur les 2 populations est retenue. On considère que le clone est :

- Important si > 50%
- Susceptible d'être associé à des complications cliniques (hémolyse, thrombose) si > 10%
- Significatif (valeur prédictive d'aplasie médullaire immunologique mais sans retentissement clinique) entre 0.1 et 10%
- De signification indéterminée si < 0.1%

Une recherche de clone HPN doit être réalisée devant :

1) une anémie hémolytique à Coombs négatif inexpliquée et ce d'autant qu'elle est associée à une hémoglobinurie, une carence martiale, d'autres cytopénies et/ou une thrombose
2) une thrombose splanchnique ou un syndrome de Budd Chiari
3) une thrombose associée à une anémie hémolytique à Coombs négatif
4) au diagnostic d'aplasie médullaire, puis annuellement si le patient n'a pas été allogreffé
5) au diagnostic de cytopénie réfractaire unilignée

La surveillance d'un patient porteur d'un clone HPN, traité ou non, associe :

- un hémogramme tous les 3 mois
- un myélogramme avec étude cytogénétique tous les 12 à 18 mois : les anomalies les plus fréquentes détectées dans les HPN sont la trisomie 8, la délétion del(13q) , et la délétion del(20q) qui n'ont pas de pronostic défavorable . L'apparition d'une monosomie 7 est caractéristique de l'évolution vers une hémopathie myéloïde maligne (MDS, LAM) (Cuccuini et al. 2023). La FISH n'est pas recommandée en suivi sauf en cas de dysmyélopoïèse (voir chapitre 1)
- une évaluation annuelle du clone HPN
- une évaluation régulière des signes cliniques de complications : asthénie, dyspnée, céphalées, douleurs abdominales, dysphagie, troubles de l'érection, fréquence des épisodes d'hémolyses en particulier
- l'éducation vis à vis des situations à risque de thrombose/hémolyse aigue (voyage en avion, immobilisation, grossesse, tabagisme etc…) et des symptômes nécessitant une consultation en urgence (fièvre, douleur abdominale ou thoracique, céphalées, syndrome hémorragique), de l'observance des traitements et du bon suivi du calendrier vaccinal.

Il n'y a pas de données permettant de recommander un suivi par NGS somatique à la recherche d'autres anomalies moléculaires acquises : ces dernières sont fréquentes et n'ont pas de valeur pronostic en dehors de situation d'évolution clonale cytologique ou cytogénétique.

2-Traitement

Le traitement non spécifique associe :

- la prescription de folates par voie orale pour limiter le risque de carence par consommation
- la prescription si nécessaire d'une contraception non thrombogène pour les femmes en âge de procréer (cf chapitre 4)
- la vaccination contre la grippe et le COVID tous les ans pour limiter le risque d'hémolyse aiguë
- le traitement d'une carence mariale peut être nécessaire au début de la prise en charge du fait de l'hémoglobinurie.

a) Indications de traitement de l'HPN

Les indications à débuter un anti-C5 (Robert A. Brodsky 2021) (eculizumab ou ravulizumab) chez un patient porteur d'un clone HPN de taille supérieure à 10% sont :

- une hémolyse responsable d'une anémie nécessitant un support transfusionnel,
- une thrombose artérielle ou veineuse
- un clone HPN important (>50%) associé à des signes cliniques de dystonie ou biologiques d'hémolyse active (LDH > 3N)
- une grossesse du fait du risque de complications sévères pour la mère et l'enfant

En cas de thrombose, l'anti-C5 doit être débuté en urgence sans attendre l'efficacité de la vaccination antiméningococcique du fait de leur gravité et du risque de récidive précoce même après début de l'anticoagulation curative ; une antibiothérapie efficace doit être associée jusqu'à l'efficacité de la vaccination (2 semaines).

b) Inhibiteurs terminaux du complément

Les inhibiteurs du C5 sont le traitement spécifique de 1ère ligne de l'HPN, l'eculizumab (Soliris®) et le ravulizumab (Ultomiris®) sont désormais disponibles en France sans distinction chez l'adulte et l'enfant de plus de 10 kg (Kelly et al. 2011; Hillmen et al. 2013; A. Kulasekararaj, Brodsky, et al. 2025; A. G. Kulasekararaj et al. 2019).

1) l'eculizumab (Soliris®) à la dose de 600 mg par voie intraveineuse une fois par semaine pendant 4 semaines, puis de 900 mg toutes les 2 semaines à compter de la 5ème semaine de traitement. Ce traitement ne doit pas être interrompu brutalement du fait du risque d'accident hémolytique sévère. Les perfusions peuvent être décalées de 48h par rapport à la date théorique mais ce délai ne doit pas être dépassé.

2) Le ravulizumab (Ultomiris®) peut être utilisé chez les patients naïfs ou chez les patients sous eculizumab. Une dose de charge dépendant du poids est administrée par voie intraveineuse à la 1ère injection, suivi à J15 d'une 1ère dose d'entretien également adaptée au poids. Les perfusions suivantes se font à la dose d'entretien toutes les 8 semaines avec une tolérance de +/- 7 jours. Les recommandations de suivi et les prophylaxies sont similaires à l'eculizumab.

L'instauration d'un traitement spécifique doit systématiquement faire l'objet d'une prise en charge à 100%.

Les patients sous inhibiteurs du complément sont à risque accru d'infections à méningocoques (Socié et al. 2019).

L'initiation du traitement doit être précédée de 15 à 21 jours au minimum par le vaccin conjugué tétravalent contre les sérotypes ACWY135 du méningocoque et le vaccin contre le méningocoque B. Un rappel de ce dernier doit être réalisé à 1 mois de la première injection. Le CRMR recommande de réaliser des rappels des 2 vaccins tous les 5 ans par la suite pendant toute la durée du traitement.

En cas d'urgence à débuter le traitement par anti-C5, notamment dans les situations de thromboses menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, un traitement efficace de l'infection à méningocoque doit être débuté (par béta-lactamines ou quinolones) et poursuivi jusqu'à 14 jours après les premiers vaccins.

Un traitement préventif quotidien par pénicilline est recommandé pendant toute la durée du traitement (oracilline ou amoxicilline, ou en cas d'allergie macrolides) du fait de la persistance d'un risque d'infection à méningocoque sous anti-C5.

Les vaccinations contre le pneumocoque et Haemophilus influenzae sont également recommandées de même que la vaccination contre la grippe saisonnière, cette dernière étant un facteur de risque d'infection à méningocoque et pourvoyeuse de poussées d'hémolyse. Il n'est cependant pas recommandé de les faire avant le début de l'anti-C5 pour éviter d'induire une poussée d'hémolyse.

Une carte d'urgence doit être remise au patient et ce dernier doit être informé des risques et des situations nécessitant une consultation en urgence (fièvre, frissons, céphalées inhabituelles, malaise, etc).

Il n'y a pas de données publiées rapportant l'utilisation du ravulizumab à la phase aiguë des thromboses des veines sus-hépatiques : le syndrome de Budd Chiari à la phase aiguë nécessite un monitoring rapproché de l'efficacité des inhibiteurs du C5 (CH50) compte tenu vraisemblablement d'une augmentation du volume de distribution (Plessier et al. 2022). Ce monitoring n'étant pas actuellement possible avec le ravulizumab, le CRMR est en faveur de l'utilisation de l'eculizumab à la phase initiale dans cette situation. Un avis hépatologique auprès du CRMR maladies vasculaires hépatiques est recommandé.

<u>L'efficacité du traitement</u> ne peut être évaluée avant 6 mois : en cas de persistance d'une anémie hémolytique pendant cette période, une surveillance simple et des transfusions à un seuil adapté à la tolérance clinique du patient sont recommandées (P.-E. Debureaux et al. 2021; A. Kulasekararaj, Brodsky, et al. 2025).

Chez de rares patients, jusqu'à présent tous originaires d'Asie du Sud-Est, un polymorphisme du C5 est à l'origine d'une résistance primaire aux 2 anti-C5 disponibles en France : chez ces patients, contrairement aux patients présentant une hémolyse extravasculaire, aucune diminution des LDH et des autres signes d'hémolyse n'est observée sous traitement (Nishimura et al. 2014). La recherche du polymorphisme du C5 peut être réalisée au LBMR de l'HEGP. Ces cas doivent être discutés en RCP.

<u>La persistance d'une anémie hémolytique</u> symptomatique après 6 mois de traitement nécessite de vérifier

1) l'absence d'inflammation chronique responsable d'une augmentation de la synthèse des protéines du complément et d'un blocage incomplet de ce dernier
2) l'absence de causes additionnelles d'hémolyse (autre hémolyse corpusculaire associée, médicaments…)
3) Sous eculizumab, l'évaluation du CH50 qui doit théoriquement être inférieur à 10% peut permettre d'identifier des patients sous dosés chez qui une augmentation de dose à 1200 mg ou un passage

au ravulizumab pourrait améliorer la réponse (Régis Peffault de Latour et al. 2015). Ce marqueur ne permet pas d'évaluer l'efficacité du ravulizumab.

Le ravulizumab aux doses proposées en entretien est équivalent à la dose de 1200 mg d'eculizumab, des augmentations de dose ne sont donc pas proposées.

c) Inhibiteurs proximaux du complément

Les inhibiteurs proximaux n'ont actuellement pas de place en 1ère ligne dans l'HPN en France.

En cas d'efficacité incomplète des anti-C5 (anémie régénérative symptomatique après 6 mois d'anti-C5), un inhibiteur proximal peut être proposé. La situation classique associe des réticulocytes >100 G/L une hyperbilirubinémie et des LDH à 1,5N témoignant de l'hémolyse extra vasculaire (les LDH plus élevées 3-5 N sont des marqueurs de l'hémolyse intra vasculaire) (P.-E. Debureaux et al. 2021; Notaro et Luzzatto 2022; Kelly et al. 2024). Si l'anémie persiste sous anti-C5 mais que les réticulocytes sont <100G/L, il faut savoir rechercher une autre cause (hypothyroïdie, insuffisance rénale, carence martiale…). Au vu de la rareté de cette pathologie et des spécificités de leur prise en charge, il est nécessaire que ces patients soient discutés en RCP nationale.

Les inhibiteurs proximaux du complément ayant obtenu leur AMM sont :

- **l'anti-C3 ou pegcecatoplan (ASPAVELI®)** en perfusion sous-cutanée 2 fois par semaine (délivrance en officine ; AMM : traitement de l'HPN chez les patients adultes anémiques après un traitement par un inhibiteur de complément C5 pendant au moins 3 mois, uniquement en cas d'anémie symptomatique (le CRMR retient souvent une hémoglobine à 10,5g/dL ou moins) (de Latour et al. 2022).

- **l'anti-facteur D ou danicopan (VOYDEYA®)** formulation orale en association à un anti-C5 (délivrance en officine ; AMM : traitement des patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique symptomatique après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois) (Risitano et al. 2025).

- **l'anti-facteur B ou iptacopan (FABHALTA ®)** en monothérapie orale (en accès contrôlé, délivrance en officine ; AMM : traitement des patients adultes atteints d'HPN et présentant une anémie hémolytique symptomatique après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois) (A. Kulasekararaj, Griffin, et al. 2025).

Le choix de l'inhibiteur proximal sera réalisé en fonction du profil d'observance du patient, de l'adhérence à la voie d'administration, d'éventuelles interactions médicamenteuses et enfin des préférences du patient. **Une validation en RCP nationale est recommandée pour tous les inhibiteurs proximaux.**

L'inihibiteur du C3, pegcetacoplan (Aspaveli®) : une étude de phase 3 randomisant pegcetacoplan et eculizumab chez des patients ayant une hémolyse persistante responsable d'une anémie a démontré la supériorité de ce traitement chez ces patients (augmentation de près de 4 points d'hémoglobine dans le bras pegcetacoplan par rapport au groupe contrôle avec obtention d'une indépendance transfusionnelle chez près de 85% des patients versus 15% pour le groupe contrôle, après 16 semaines de traitement) (de Latour et al. 2022). Ce traitement a cependant été associé d'une part, à la survenue d'épisodes hémolytiques sévères compliqués de défaillance d'organe parfois à l'occasion d'épisodes infectieux ou de vaccination justifiant que la prescription soit soumise à la validation du CRMR et d'autre part, à la survenue de pneumopathies interstitielles qui nécessitent une surveillance particulière. L'instauration du traitement nécessite des vaccinations préalables contre le pneumocoque et l'Haemophilus influenzae puis un rappel des vaccins anti méningococciques habituels tous les 5 ans. Les deux premiers mois de traitement devront être réalisés en milieu hospitalier : en effet le premier mois de

traitement consiste en une bithérapie associant inhibiteurs du C5 et du C3 suivi de l'arrêt de l'inhibiteur du C5 : cet arrêt peut être associé à un rebond d'hémolyse. Une surveillance attentive des signes cliniques et biologiques d'hémolyse est nécessaire afin d'adapter la fréquence des injections. En cas de thrombose sous anti-C3, une hospitalisation pour mise en place du traitement anticoagulant curatif et une injection d'anti-C5 sont recommandés (Griffin et al. 2024). En cas de chute de plus de 2 points du taux d'hémoglobine, d'hémolyse avec LDH > 2N et/ou d'apparition de symptômes cliniques, des injections quotidiennes d'anti-C3 sont recommandées pendant 3 jours et l'augmentation de la fréquence d'injections à 3/Sem pendant 1 mois. Si le patient a besoin d'une transfusion, il faut alors hospitaliser le patient et réaliser une dose unique d'eculizumab. En présence d'une insuffisance rénale aiguë, une hospitalisation est également recommandée avec injection d'anti-C5. En cas d'infection, une antibiothérapie doit être mise en place. Pour les patients ayant des épisodes hémolytiques récurrents, une augmentation de la fréquence des injections à 3 par semaine ou le passage à un autre inhibiteur proximal peuvent être proposés. Des conseils pour la mise en place et le suivi de ce traitement ont été édités en Juin 2026 par le CRMR (guide de prescription traitements).

L'inhibiteur du facteur B, l'iptacopan (Fabalta®) : une étude randomisée a montré son efficacité chez les patients ayant une anémie hémolytique persistante sous anti-C5 en comparaison à l'anti-C5 (augmentation de plus de 3 points de l'hémoglobine par rapport au groupe contrôle et indépendance transfusionnelle dans plus de 95% des cas à 24 semaines (vs 40% dans le bras contrôle) ; 68% des patients avaient une hémoglobine supérieure à 12 g/dL dans le bras iptacopan) (Régis Peffault de Latour et al. 2024). Les données à long terme des études protocolaires et les données de vraie vie présentées à l'ASH 2025 confirme cette efficacité et sont rassurantes en termes de sécurité : peu d'épisodes hémolytiques intercurrents ont été rapportés et aucun surrisque infectieux ne se dessine par rapport aux anti-C5 (Risitano et al. 2025). Le principal effet secondaire rapporté est, comme avec les autres anti-compléments, les céphalées. La durée de vie courte du médicament nécessite une vigilance particulière sur l'adhérence au traitement. En cas d'incapacité à prendre le traitement par voie orale pendant plus de 24 heures, une perfusion d'anti-C5 doit être réalisée si le traitement ne peut être repris ; de même en cas d'hémolyse aigue, une hospitalisation en urgence est nécessaire pour mise en place d'un traitement anti-C5 et des mesures symptomatiques. Ce traitement comme les autres anti-complément ne doit pas être arrêté en cas d'infection. Ce traitement nécessite une vaccination préalable contre le pneumocoque et un rappel des vaccins anti méningococciques habituels tous les 5 ans.

L'inhibiteur du facteur D, le danicopan (Voydeya®) à la dose de 150 à 200 mg 3 fois par jour en association à un anti-C5 a montré son efficacité dans une étude randomisée versus anti-C5 seul chez les patients présentant une anémie hémolytique sous anti-C5 avec une augmentation médiane de 2.8 points d'hémoglobine, une réduction significative des besoins transfusionnels et une amélioration de la qualité de vie. Peu d'épisodes hémolytiques ont été rapportés et la fréquence des infections n'est pas différente des autres inhibiteurs du complément (A. Kulasekararaj, Griffin, et al. 2025).

Les inhibiteurs proximaux en monothérapie du fait de leur demi vie courte exposent en cas d'arrêt brutal ou de diminution d'efficacité (infection notamment) à des épisodes hémolytiques sévères et brutaux et nécessitent une surveillance et une compliance stricte (Fattizzo et al. 2025).

L'inhibiteur du facteur D étant utilisé en association aux anti-C5 ce risque est théoriquement réduit. Il est important d'informer les patients sur l'importance d'anticiper leurs déplacements en particulier à l'étranger où ces médicaments ne seront pas disponibles.

Les données de pharmacovigilance chez la femme enceinte et allaitante concernant les inhibiteurs proximaux sont insuffisantes à l'heure actuelle pour poursuivre ces traitements pendant la grossesse, un passage aux anti-C5 est recommandé dès la grossesse confirmée, avec un arrêt progressif de l'inhibiteur proximal. Ce point doit être discuté avec les patientes en âge de procréer avant l'instauration du traitement.

En cas de passage d'un inhibiteur proximal à un autre, le dossier sera discuté en RCP pour proposer le schéma le plus adéquat en fonction de chaque situation.

3-Suivi du patient HPN

L'apparition d'une anémie non hémolytique, d'une neutropénie et/ou d'une thrombopénie doit faire réaliser une évaluation médullaire pour rechercher une aplasie médullaire ou une évolution vers une hémopathie myéloïde (SMD ou LAM) (Loschi et al. 2016). La prise en charge d'une AM survenant chez un patient ayant une HPN rejoint point par point celle d'une AM acquise et dépend ainsi de sa sévérité, des besoins transfusionnels éventuels, de l'âge du patient et de l'existence d'un donneur génoidentique.

Chez les sujets de moins de 40 ans, un typage HLA du patient et de la fratrie est recommandé.

Une chirurgie programmée doit être réalisée si possible dans les 48 à 72h après l'injection d'eculizumab, dans les quatre semaines qui suivent l'injection de ravulizumab, et sans modifier l'administration des autres anti-complément. La NFS et les LDH doivent être surveillées pendant les 2 semaines suivantes ; une intensification du schéma posologique de l'inhibiteur ou une injection supplémentaire d'eculizumab doivent être discutés en cas d'hémolyse active (LDH > 3N ou anémie hémolytique nécessitant une transfusion en présence de stigmate d'hémolyse). En cas de chirurgie d'urgence, la réalisation d'une injection d'eculizumab supplémentaire en pré ou post opératoire sera réalisée en fonction du délai depuis la dernière injection d'eculizumab ou de ravulizumab, de la possibilité de poursuivre les inhibiteurs proximaux, du risque thrombotique et des marqueurs d'hémolyse. Une prophylaxie des thromboses par HBPM doit être instaurée. Pour les inhibiteurs proximaux, un avis auprès du CRMR est recommandé.

Arrêt définitif du traitement : l'arrêt du traitement ne doit être envisagé qu'après une allogreffe de CSH (arrêt à la fin du conditionnement sauf si les réticulocytes restent > 80 G/L) ou dans les rares cas de diminution du clone en deçà de 10 % (à confirmer sur 2 prélèvements à 6 mois d'intervalle). Dans tous les autres cas, l'arrêt définitif des traitements anti-complément expose à une hémolyse aiguë sévère et des complications potentiellement graves.

La prise en charge médicale doit s'associer à :

- une prise en charge psychologique si le patient le souhaite,
- une prise en charge sociale du fait des difficultés inhérentes à la pathologie et au retentissement du traitement sur la vie professionnelle et sociale du patient : un temps partiel thérapeutique et une allocation MDPH peuvent être justifiés,
- une information quant à l'existence d'associations de patients et de journées de rencontre professionnels/patients dans le cadre du centre de référence et de la filière de santé maladie rare MaRIH,

Des programmes d'éducation thérapeutiques (ETP) sont en cours de développement en France, à l'ère des traitements oraux qui réduisent les passages en milieu hospitalier. Leur importance dans la prise en charge des patients est croissante afin d'améliorer la connaissance des patients, leur capacité d'autogestion et ainsi de réduire les risques de complications.

4-Infections : prévention et prise en charge

Le risque d'infection à méningocoque n'est pas nul malgré le vaccin et la prophylaxie antibiotique. Toute fièvre doit faire considérer cette infection (Socié et al. 2019; Kelly et al. 2024).

Le bilan étiologique inclut un examen clinique complet et des hémocultures systématiques. En cas de céphalées fébriles, une ponction lombaire doit être réalisée. Si impossible (patient sous anti-coagulant par exemple), un traitement par C3G à dose méningée IV doit être débuté. De même, en cas de signes de sepsis sévère, une injection de C3G doit être réalisée au moindre doute dans l'attente des résultats des hémocultures. En cas de contact avec une personne infectée par le méningocoque, un traitement prophylactique par rifampicine ou ciprofloxacine est obligatoire.

En dehors des vaccinations obligatoires contre les sérotypes ACWY135 et B du méningocoque avant traitement puis tous les 5 ans, la vaccination contre le pneumocoque est obligatoire avant traitement par anti-C3 et anti facteur B et recommandée sous anti-C5 et bithérapie anti-C5 et danicopan.

La vaccination contre Haemophilus influenzae est obligatoire avant traitement par anti-C3, et recommandée sous anti-C5, anti-facteur D et anti facteur B.

La vaccination annuelle contre la grippe et selon les recommandations nationales pour la covid19 est également recommandée pour tous.

Les vaccins vivants atténués (fièvre jaune, ROR, etc) ne sont pas contre-indiqués sous eculizumab ou ravulizumab mais sont contre-indiqués sous immunosuppresseurs (ciclosporine, et après ATG pendant au moins 1 an). Il n'y a pas de contrindication théorique sous inhibiteurs proximaux mais il n'y a pas de données à l'heure actuelle permettant d'affirmer leur innocuité. Un avis auprès d'un spécialiste est recommandé pour évaluer au mieux la balance bénéfice risque.

Les autres vaccins sont autorisés.

5-Thrombose : prévention et prise en charge

Les thromboses artérielles et veineuses font la gravité de l'HPN et étaient la principale cause de morbi-mortalité avant que les anti-C5 soient disponibles. Si ce traitement, a permis de réduire de façon significative la fréquence des thromboses (réduction de plus de 80% du nombre d'évènements thrombotiques) confirmée sur des études de vraies vies (Kelly et al. 2011; Hillmen et al. 2013; Loschi et al. 2016), ces dernières restent une complication de l'HPN à prévenir et dépister en particulier à la phase inaugurale de la maladie ou dans un contexte pro-inflammatoire responsable d'une augmentation de la synthèse du complément et d'une diminution de l'activité des anti-compléments.

a) Prophylaxie primaire

- une prophylaxie par bas de contention doit être proposée systématiquement lors des voyages en avion, en cas d'immobilisation et chez la femme enceinte
- une prophylaxie par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) doit être proposée en cas de voyage en avion > 3h, d'immobilisation prolongée, d'intervention chirurgicale, pendant la grossesse à partir de la fin du 2ème trimestre et jusqu'à 6 semaines post partum
- aucune prophylaxie primaire au long cours n'est justifiée que ce soit par AVK ou HBPM

b) Traitement curatif

La survenue d'une thrombose chez un patient présentant une HPN hémolytique impose :

- de débuter une anticoagulation curative efficace par HBPM puis AVK. Cette anticoagulation était jusqu'à présent poursuivie à vie : en effet, un antécédent de thrombose est un facteur de risque de survenue d'une nouvelle thrombose. En cas de risque hémorragique élevé (thrombopénie sévère par exemple), la balance bénéfice/risque doit être évaluée au cas par cas et selon l'inhibition du complément. Chez un patient qui n'a plus aucune séquelle thrombotique à distance de l'épisode aigu et qui a une hémolyse parfaitement contrôlée sous anti complément, la balance bénéfice risque à poursuivre une anticoagulation au long cours doit être réévaluée.

- de débuter un traitement par un inhibiteur du C5 (eculizumab ou ravulizumab) si le patient n'est pas traité, d'intensifier le traitement par eculizumab si le patient est déjà traité mais que le complément est mal bloqué ou dans une situation inflammatoire aiguë (infection, chirurgie, post partum par exemple). Ces situations peuvent nécessiter la réalisation d'une perfusion anticipée d'eculizumab à 900 mg ou d'augmenter les doses à 1200 mg) (Plessier et al. 2022).

Les thrombophlébites cérébrales et les thromboses splanchniques sont particulièrement fréquentes chez les patients atteints d'HPN. Ces patients doivent être adressés dans des centres spécialisés (hématologie et neurologie, hématologie et hépatologie).

Les données concernant l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux sont limitées dans l'HPN, cependant il n'y a pas d'éléments suggérant une moindre efficacité. Un avis après d'un médecin spécialiste en hémostase sera utile.

6-Contraception et grossesse

Chez la femme, **les contraceptifs** oestro-progestatifs sont contre-indiqués du fait du risque de thrombose.

Les contraceptions autorisées sont :

- les stérilets si risque hémorragique faible et pas de neutropénie
- les préservatifs féminin et masculin
- la pilule micro-progestative (sauf si thrombopénie car risque de spotting) ou macro-progestative (la prescription doit être réévaluée régulièrement en raison du risque de méningiome et réduite au maximum dans sa durée)
- les agonistes de la LHRH

La contraception d'urgence à base de progestatifs oraux prise dans les 72h est autorisée.

La grossesse est une situation à haut risque chez les patientes atteintes d'HPN et cette situation doit être évoquée de façon anticipée avec les patientes en âge de procréer (Guibert et al. 2011; Tichelli et al. 2002). Les risques sont multiples :

- Aggravation de l'aplasie au cours de la grossesse qui peut nécessiter des transfusions en culots globulaires et plaquettaires pour maintenir un seuil d'hémoglobine supérieur à 10 g/dl et un seuil de plaquettes supérieur à 20 G/L. Elle peut être réversible après l'accouchement ou non et nécessiter un traitement de l'aplasie après l'accouchement

- Risque de complications thrombotiques et hémorragiques pour la mère en particulier pendant le dernier trimestre de grossesse et les 6 semaines du post partum
- Risque de complications fœtales avec une augmentation du risque de retard de croissance intra utérin, d'accouchement prématuré et de perte fœtale.

La prise en charge d'une grossesse chez une patiente ayant une HPN hémolytique nécessite :

1- La mise en place d'un traitement par eculizumab (Kelly et al. 2015) ou ravulizumab (Höchsmann et al. 2026) si la patiente n'est pas traitée selon les paramètres d'hémolyse (i.e. LDH) et la taille du clone HPN (à discuter au cas par cas en RCP)

2- L'augmentation de la dose à 1200 mg pour les patientes sous eculizumab à la fin du deuxième trimestre de grossesse et jusqu'à l'accouchement

3- L'adaptation de la dose au poids chez les patientes sous ravulizumab et en cas de stigmates biologiques d'hémolyse un rapprochement des injections à 7 semaines

4- L'instauration d'une prophylaxie anti-thrombique par HBPM à la fin du 2ème trimestre de grossesse et jusqu'à 6 semaines après l'accouchement

5- La prise en charge dans une maternité de niveau 3 et l'information de l'équipe obstétricale

6- La réalisation d'une perfusion anticipée de 600 mg d'eculizumab avant la délivrance si la dernière perfusion date de plus de 7 jours ; et la réalisation d'une perfusion anticipée de ravulizumab si cette dernière date de plus de 7 semaines.

Après l'accouchement, la fréquence et la dose des anti-C5 sont identiques aux autres patients.

L'allaitement n'est pas contre indiqué sous eculizumab ou ravulizumab.

Les données concernant l'utilisation du ravulizumab chez la femme enceinte, sont limitées (Höchsmann et al. 2026) mais suffisamment rassurantes pour autoriser son utilisation. Il faut être cependant vigilant aux variations de poids pendant la grossesse qui nécessitent des adaptations de posologie.

Il n'y pas de données concernant l'utilisation des inhibiteurs proximaux chez les femmes enceintes en particulier en termes de tératogénicité, il est donc recommandé de les interrompre pendant la grossesse. Chez les patientes ayant un désir de grossesse, la balance bénéfice risque à poursuivre jusqu'au début de grossesse doit être discutée.

Chez l'homme, les inhibiteurs proximaux peuvent être poursuivis en cas de grossesse chez la conjointe.

D'un point de vue réglementaire, il n'existe pas d'étude permettant de conclure à l'innocuité d'un traitement par eculizumab ou ravulizumab durant la grossesse même si aucun surrisque de malformations pour l'enfant à naître ou de complications pour la future mère n'a été rapporté à ce jour. (https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/soliris-epar-product-information_fr.pdf). Pour le centre de référence, la balance bénéfice/risque est en faveur du traitement par anti-C5 (Kelly et al., 2015 ; Socié et al, 2021 ; Hochsmann et al., 2026).

7-Carence et surcharge martiale

Classiquement l'HPN non traitée est associée à un risque de carence martiale liée à l'hémoglobinurie.

Chez les patients présentant une carence en fer, il est important de réaliser une supplémentation par voie orale ou intraveineuse en fonction des possibilités et après avoir explorer les autres causes de carence en fer en fonction de l'âge et du sexe de chaque patient.

Sous anti-C5, l'hémolyse extravasculaire peut favoriser une surcharge martiale en particulier chez les patients transfusés qu'il faudra surveiller afin de débuter des chélateurs selon les recommandations habituelles (Chapitre 9).

Chapitre 5 - Prise en charge des aplasies médullaires constitutionnelles

Les aplasies médullaires constitutionnelles (AMC) sont des pathologies rares mais concernent jusqu'à 25% des patients avant l'âge de 6 ans. Les progrès de la génétique moléculaire au cours de la dernière décennie ont conduit à une augmentation importante du nombre de syndromes identifiés et du nombre de patients identifiés comme atteints de ces syndromes y compris à l'âge adulte.

Les principales AMC sont :

- la maladie de Fanconi
- les téloméropathies (anciennement nommées dyskératoses congénitales)
- le syndrome SAMD9/SAMD9L
- l'amégacaryocytose congénitale (mutations de *MPL*) qui évolue fréquemment vers une AM et les plus rares mutations constitutionnelles de *THPO*
- Les autres pathologies constitutionnelles responsables de pancytopénies centrales et pouvant occasionnellement se présenter comme des aplasies médullaires sont :
- le syndrome de Shwachman Diamond (non évoqué ici car traité dans le PNDS neutropénie)
- le syndrome GATA2 (non évoqué ici car fera l'objet d'un PNDS à part)
- le syndrome de l'anémie de Blackfan-Diamond (aplasie rarement sévère si on considère les données de l'hémogramme)
- enfin, de nombreuses autres entités génétiques rares récemment identifiées (*MECOM, ERCC6L2, LIG4*, ..)

Les **éléments communs de la prise en charge des patients atteints de ces pathologies** sont :

1) l'absence d'indication à un traitement immunosuppresseur

2) l'adaptation des modalités de réalisation ou d'indication à une allogreffe de CSH : certains diagnostics doivent être réalisés en urgence en raison d'une part de la nécessité d'adapter les modalités de réalisation de l'allogreffe dans la maladie de Fanconi et les téloméropathies et d'autre part de l'absence d'indication systématique d'allogreffe dans certaines situations comme les syndromes SAMD9/SAMD9L, les mutations bi alléliques de THPO ou le syndrome de Ghosal et certaines téloméropathies (pour d'autres diagnostics constitutionnels, le diagnostic génétique n'est pas nécessaire pour choisir le conditionnement)

3) les aspects génétiques : conseil génétique et enquête familiale (dont sélection du donneur en particulier)

4) la prise en charge des atteintes extra-hématologiques initiales et apparaissant au cours de l'évolution nécessitant une prise en charge multidisciplinaire coordonnée

5) le risque d'évolution clonale médullaire (syndrome myélodysplasique ou leucémie aiguë) justifiant une surveillance médullaire et aussi de tumeurs solides dans certaines pathologies justifiant un dépistage adapté à la pathologie génétique

Les spécificités cliniques, biologiques et la prise en charge de chaque type d'AMC sont détaillées dans le chapitre 5.

Parmi les formes constitutionnelles, certaines doivent impérativement être identifiées avant une allogreffe indépendamment d'un donneur familial :

a. soit parce que la greffe n'est jamais indiquée : il s'agit du syndrome *THPO*, du syndrome de Ghosal et d'exceptionnelles mutations constitutionnelles du gène de l'EPO,

b. soit parce des phénomènes de « somatic genetic rescue » peuvent survenir (syndromes *SAMD9/9L*, *ERG* au stade d'insuffisance médullaire) ou car d'autres stratégies moins toxiques sont à privilégier (androgènes dans les téloméropathies),

c. soit d'une nécessité d'adapter le conditionnement du fait d'une susceptibilité particulière (maladie de Fanconi et autres maladies cassantes, téloméropathies, syndrome *ERCC6L2*) ou d'un risque de rejet particulier (amegacaryocytose lié au gène *MPL*).

Si ces pathologies ont été éliminées, une allogreffe avec un donneur phéno-identique ou familial non susceptible d'être porteur, peut être proposée sans attendre les résultats des analyses génétiques si la situation hématologique le nécessite. Une validation en RCP nationale est recommandée.

1- La Maladie de Fanconi

La prise en charge de la maladie de Fanconi, est dominée par la surveillance hématologique (apparition des cytopénies et anomalies clonales) et par le dépistage des cancers solides (carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, des voies aéro-digestives, et du périnée et des tumeurs hépatiques). L'apparition de cytopénies sévères (proches des seuils transfusionnels) ou d'anomalies clonales de mauvais pronostic doit faire discuter l'allogreffe de moelle. Les allogreffes alternatives doivent faire l'objet d'une discussion en RCP aplasie nationale. Un protocole prospectif évalue actuellement les greffes haplo-identiques dans cette pathologie.

En l'absence de possibilité de greffe, les soins de supports ou les androgènes peuvent être proposés.

L'existence d'un retard de croissance et de malformations doit faire l'objet d'un suivi multidisciplinaire spécifique dès l'enfance, adapté au cas par cas. Un suivi régulier est nécessaire pour assurer un dépistage précoce des néoplasies solides (en particulier stomatologique et ORL) dont le seul traitement curatif est la chirurgie.

Épidémiologie

La maladie de Fanconi est considérée comme la plus fréquente des AM constitutionnelles. La fréquence des sujets hétérozygotes a été estimée à 1/300 aux États-Unis et en Europe. La transmission est autosomique récessive à l'exception des très rares formes liées à l'X. Toutes les ethnies sont concernées.

Génétique

Vingt-trois gènes Fanconi ont été identifiés (Bluteau et al. 2018). En France, les gènes les plus fréquemment mutés (90%) sont *FANCA* (2/3 des cas), puis *FANCG, FANCD2* et *FANCC.* Les produits de ces 23 gènes interagissent dans une voie biologique unique dite FA/BRCA, impliquée dans le maintien de l'intégrité du génome, à travers le contrôle de la réparation des erreurs de transcription et des lésions de l'ADN en phase S. Lorsque l'un des gènes *FANC* est muté sur ses deux allèles, la voie FA/BRCA est inactivée.

Parmi les groupes de gènes décrits ci-dessus, il faut noter un groupe particulier de gènes dit « gènes d'aval » : groupe de gènes codant pour des protéines FANC agissant en aval de la mono-ubiquitination de FANCD2, au niveau des foyers nucléaires de réparation de l'ADN. Ces gènes (dont *BRCA2, BRCA1* et *PALB2*, initialement identifiés comme des gènes associés à des formes familiales de cancers du sein) sont mutés de façon bi-allélique chez moins de 5% des patients Fanconi mais sont associés à un risque très élevé de cancer (et de leucémies) qui peuvent survenir de façon très précoce, avant l'âge de 5 ans.

Dix à 20% des patients atteints de MF présenteraient un état de mosaïcisme somatique (correction d'une mutation sur un des 2 allèles du gène *FANC* en cause). Si cette correction survient dans une CSH, la mise en place d'une hématopoïèse clonale permet une amélioration voire une normalisation des cytopénies. Seuls les tests sur fibroblastes seront alors caractéristiques d'une maladie de Fanconi.

a) Manifestations Cliniques

L'expression clinique d'une maladie de Fanconi reflète l'hétérogénéité génétique et une expressivité variable (Hoover et al. 2024; Soulier 2011). Le tableau classique associe :

- un retard staturo-pondéral harmonieux (présent à la naissance et presque constant), mais le plus souvent non sévère (courbe à -2 DS),
- une dysmorphie faciale caractéristique (aspect triangulaire du visage, ensellure nasale marquée, microphtalmie avec pseudo hypertélorisme, et traits fins)
- des anomalies cutanées associant des taches pigmentées dites « café-au-lait », des taches achromiques et des zones de mélanodermie s'accentuant avec l'âge, siégeant préférentiellement au tronc et au cou,
- des anomalies des pouces (50% des cas)
- une pancytopénie d'apparition secondaire s'aggravant avec l'âge

Les malformations associées sont inconstantes et très variables et reportées ci-après.

Localisation	**Signes cliniques**
Peau	- > 3 taches café au lait - hypopigmentation - hyperpigmentation, mélanodermie
Morphotype et croissance	- retard de croissance intra-utérin - petite taille - anomalies endocriniennes - faciès Fanconi typique

Ophtalmique	- fentes palpébrales courtes - ptosis - hypertélorisme - hypotélorisme - strabisme - cataracte - microphtalmie
Pouce / radius	- hypoplasie éminence thénar - agénésie ou hypoplasie radiale - agénésie ou hypoplasie pouce - pouce flottant - pouce bifide
Squelette, autres	- agénésie ou dysplasie ulnaire - micrognathie - front bombé - spina bifida - fusion des vertèbres cervicales - anomalies vertébrales autres - agénésie clavicule - dysplasie / malposition scapula - ostéonécrose - dysplasie / dislocation hanches - anomalies côtes - pied bot - agénésie/hypoplasie sacrum - asymétrie longueur des jambes - cyphose - brachydactylie - arachnodactylie - anomalies humérales - craniosynostose
Rein et tractus urinaire	- rein ectopique

	- rein en fer à cheval - malrotation rénale - agénésie ou hypoplasie rénale - dysplasie rénale - hydronéphrose - hydrouretère - sténose uréthrale - reflux vésico-uréthral
Oreilles et surdité (conduction)	- agénésie ou anomalies du pavillon - oreilles proéminentes - malposition des oreilles (basses ou postérieures) - agénésie ou atrophie conduit auditif - agénésie tympan - fusion des osselets - microtie
Génitale	- micropénis - hypospadias - atrophie ou agénésie testicules - ectopie testiculaire - chordée - phimosis - azoospermie - utérus bicorne - aplasie ou hypoplasie du vagin et de__l'utérus - atrésie vaginale - utérus hypoplasique - agénésie ou hypoplasie des ovaires - lèvres hypoplasiques ou fusionnées
Cardio-pulmonaire	- persistance du canal artériel - agénésie du septum ventriculaire - sténose aortique ou pulmonaire - coarctation de l'aorte

	- arc aortique double - cardiomyopathie - tétralogie de Fallot - atrésie pulmonaire
Gastro-intestinale	- atrésie de l'oesophage - atrésie duodénale - atrésie anale - fistule trachéo-oesophagienne - pancréas annulaire - malrotation intestinale - obstruction intestinale - atrésie biliaire - dilatation kystique intestinale
Système nerveux central	- microcéphalie - hydrocéphalie - paralysie faciale - malformation artérielle - anomalie de la tige pituitaire - agénésie du septum pellucidum/corps calleux - hyperréflexie - anomalie du tube neural - malformation d'Arnold Chiari - Moya Moya - ventricule unique

Les anomalies hématologiques sont pratiquement constantes : l'âge médian des cytopénies est de 7 ans (0-36 ans). A 40 ans, l'incidence cumulative atteint 98% (Sebert et al. 2023).

Elles associent anémie normo ou macrocytaire arégénérative, neutropénie, et thrombopénie mais peuvent débuter par une macrocytose isolée. L'évolution se fait progressivement vers un tableau d'insuffisance médullaire sévère. Le myélogramme montre une moelle pauvre, érythroblastique ou hypoplasique. Une dysplasie érythroïde isolée n'a pas de valeur pronostique. Des dysplasies sur la lignée granuleuse et surtout sur la lignée mégacaryocytaire sont plus inquiétantes et doivent évoquer un SMD.

Le caryotype médullaire peut révéler la présence d'anomalies clonales dont la valeur pronostique est variable :

- Le gain de 1q (1q+) est l'anomalie chromosomique la plus fréquente au caryotype (52%). Les anomalies 1q isolées n'ont pas de valeurs pronostiques et peuvent se voir à tous les stades de la maladie. Elles sont associées à un phénomène de « compensation » et une amélioration partielle de l'hématopoïèse

- Le gain du 3q (3q+) a aussi une incidence élevée (40 %). L'oncogène candidat de la région minimale est *MECOM*. Cette anomalie est un indicateur fort de mauvais pronostic. Elle peut être cryptique et nécessite une recherche par FISH avec une sonde spécifique

- Les autres anomalies du caryotype sont la délétion 7q/monosomie 7 ou les altérations cryptiques du locus *RUNX1* et sont principalement retrouvées dans les SMD/LAM , ils sont détectables en FISH (Quentin et al. 2011; Sebert et al. 2023).

Ces anomalies doivent faire craindre une évolution leucémique rapide. Un avis spécialisé auprès du LBMR aplasie médullaire (Hôpital Saint-Louis) est recommandé de façon générale en cas d'évolution clonale. Le caryotype classique doit être couplé à une étude par FISH et des études moléculaires (CGH, NGS) ; des translocations ou mutations de *MECOM* ou de *RUNX1* sont rapportées et sont de mauvais pronostic. Le risque d'évolution vers un SMD ou vers une leucémie aiguë myéloblastique augmente également avec l'âge : 7% à 10 ans, 27% à 20 ans, 43% à 30 ans. Leur pronostic est mauvais (Giardino et al. 2020; Hoover et al. 2024; Régis Peffault de Latour et Soulier 2016). Cette évolution survient typiquement lors de la 2ème décennie chez des patients non allogreffés ; plus rarement le diagnostic sera plus tardif (parfois à l'âge adulte) chez un patient qui a fait un mosaïcisme somatique, associé à des NFS normales, mais chez qui des cellules non-corrigées persistantes peuvent être à l'origine d'une évolution clonale.

b) Diagnostic

Test de cassures chromosomiques ou test à la mitomycine

Le test de référence est l'étude, sur les lymphocytes du sang périphérique, du nombre de cassures chromosomiques par cellule après exposition à des agents pontant l'ADN (Auerbach 2015). Les cellules présentent une augmentation du nombre de cassures traduisant une hypersensibilité aux alkylants tels que le di-époxybutane (DEB), ou la mitomycine C (MMC) ; peuvent s'associer aux cassures des figures radiales qui sont très évocatrices. Le test doit être réalisé dans un laboratoire de référence (Laboratoires de Cytogénétique du réseau national : Hôpital Saint-Louis à Paris, Institut Gustave-Roussy à Villejuif, Hôpital Saint-Vincent à Lille, Hôpital La Timone à Marseille, Hôpital Pellegrin à Bordeaux, Hôpitaux Civils de Lyon).

Le caryotype standard peut être normal ou montrer spontanément des cassures chromosomiques dont le nombre est significativement plus élevé après exposition aux agents pontant l'ADN (alkylants et apparentés). Il est normal chez les sujets hétérozygotes (qui d'ailleurs ne présentent aucun signe de la maladie ni prédisposition aux hémopathies ou cancers solides en dehors des mutations des rares groupes d'aval comme *FANCD1/BRCA2*).

Les autres tests réalisables sur le sang ou sur les fibroblastes sont :

• l'étude du cycle cellulaire par cytométrie de flux (augmentation significative du taux de cellules bloquées en phase G2/M après adjonction d'un agent pontant).

• l'étude de la mono-ubiquitination de FANCD2 par Western blot réalisée uniquement au LBMR de l'hôpital Saint-Louis : ce test permet d'identifier plus de 90% des patients atteints (mutation des gènes d'amont).Limites du test FANCD2 : le test FANCD2 ne détecte pas les génotypes Fanconi liés à des gènes agissant en aval de la mono-ubiquitination de FANCD2 : SLX4/FANCP, ERCC4/FANCQ, BRCA1/FANCS, PALB2/FANCN, BRCA2/FANCD1, RAD51/FANCR, RAD51C/FANCO,

XRCC2/FANCU, MAD2L2/FANCV, RFWD3/FANCW, BRIP1/FANCJ. Plus rarement, le test peut être faussement rassurant dans certains génotypes du complexe ID2 associés à des mutations bialléliques hypomorphes de FANCD2 ou FANCI. Certaines mutations bialléliques de FANCM peuvent également préserver une mono-ubiquitination résiduelle de FANCD2 et ne sont donc pas systématiquement identifiées par ce test seul.

Les tests sanguins peuvent être normaux dans le sang de patients Fanconi du groupe FA-core présentant une réversion somatique hématopoïétique. Dans ce contexte, les tests restent anormaux dans les fibroblastes cutanés.

L'association de ces différents tests permet à la fois d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic y compris pour les formes avec mosaïcisme somatique quand ils sont pratiqués à partir des fibroblastes cutanés. En effet une réversion spontanée de la mutation par recombinaison homologue ou mutation additionnelle peut corriger une mutation constitutionnelle. Les progéniteurs ainsi corrigés acquièrent un avantage sélectif et peuvent repeupler la moelle osseuse. On parle alors de mosaïsme somatique et les tests dans le sang peuvent être ambigus ou négatifs. Le diagnostic peut être fait dans ces situations sur des cellules non hématopoïétiques en culture, les fibroblastes cutanés.

Pour le propositus, les tests génétiques ne sont pas pratiqués d'emblée (trop de gènes et de variants de signification inconnue, problème des réversions) mais une fois le diagnostic affirmé sur les tests phénotypiques (test de cassures et test FANCD2).

Le diagnostic génétique moléculaire de la maladie de Fanconi est désormais fait de façon standard en France, au laboratoire de génétique de l'Institut Curie. Ce test peut être réalisé sur le sang ou idéalement sur l'ADN de fibroblastes afin d'éviter les dérives clonales fréquentes dans le sang ou la moelle même d'apparence normale : son principal intérêt clinique est de permettre la réalisation de tests génétiques dans le cadre d'une enquête familiale notamment en vue d'une allogreffe intra-familiale ou d'un conseil génétique pour éventuelle PMA avec diagnostic préimplantatoire ou prénatal. En pratique clinique, connaître le gène d'un patient ne va pas modifier sa prise en charge en dehors des rares (< 5%) patients mutés pour les gènes d'aval qui ont un risque très élevé de cancer avec, dans ce cas, un risque également présent chez les parents devant conduire à une consultation d'oncogénétique. Les corrélations génotype/phénotype sont actuellement évaluées dans le cadre de la recherche.

c) Suivi et Prise en Charge

La prise en charge est pluridisciplinaire. L'association américaine de patients atteints de maladie de Fanconi (FCF) a fait des propositions pour le suivi des différentes atteintes d'organes. Ce document a été traduit et adapté par le CRMR sous l'égide de l'AFMF et peut être consulté à titre informatif en ligne sur le site de l'association AFMF (Guide Fanconi), également sur le site de la FCF. Un livret rédigé par le CRMR plus synthétique destiné aux patients est également disponible.

i Suivi et Prise en charge des aspects hématologiques

Une **surveillance de l'hémogramme** avec compte des réticulocytes doit être réalisée tous les 3 mois. Dès modification significative de celui-ci, un myélogramme est réalisé ou bien annuellement de principe. Un caryotype médullaire est systématiquement associé afin de dépister des évolutions clonales principalement médiées par des anomalies chromosomiques de grande taille dans l'histoire naturelle de la maladie de Fanconi (1q+, 3q+,del(7q) et RUNX1)(Quentin et al. 2011; Sebert et al. 2023). De par leur pronostic défavorable, les anomalies 7q, 3q (*MECOM*) et de *RUNX1* sont systématiquement recherchées par FISH. Même si les évolutions clonales liées à des mutations somatiques ponctuelles sont moins fréquentes et de pronostic non toujours connu, la réalisation d'un NGS ciblé est utile. Ce type d'analyse,

basé sur une capture de gènes dédiée, permet d'identifier à la fois des mutations myéloïdes pathogènes et des évolutions favorables de type « somatic genetic rescue », comme les réversions. Il est donc recommandé dans le contexte de cette pathologie que des échantillons de moelle soient adressés au LBMR.

Les **transfusions** doivent être parcimonieuses afin de réduire le risque d'allo-immunisation. L'apparition de besoins transfusionnels est une indication à une greffe de CSH si un donneur HLA compatible géno ou phéno-identique est disponible. En l'absence de donneur HLA compatible 10/10, il est recommandé de discuter les dossiers en RCP aplasies médullaires nationale. L'apparition d'anomalies cytogénétique ou moléculaire de mauvais pronostic doit impérativement faire discuter l'allogreffe de CSH.

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allogreffe de CSH est le seul traitement curatif des troubles hématologiques mais elle ne corrige pas les autres anomalies ou malformations.

- Indications

L'allogreffe est indiquée en cas de cytopénies sévères faisant envisager la nécessité d'un support transfusionnel systématique ou en cas d'évolution clonale (apparition d'un clone cytogénétique avec anomalie de mauvais pronostic ou aspect de SMD/LAM) et en cas d'évolution clonale (apparition d'un clone cytogénétique avec anomalie de mauvais pronostic ou aspect de SMD/LAM) (Régis Peffault de Latour et Soulier 2016; Giardino et al. 2020). Chez un patient ne présentant pas de contre-indication à la greffe et en l'absence de donneur HLA identique, une allogreffe alternative (haploidentique, 9/10, ou USP) doit être discutée idéalement dans un protocole.

- Conditionnements

Le conditionnement de greffe doit tenir compte de la grande sensibilité aux agents cassants et oxydatifs qui contre-indiquent certaines chimiothérapies. La plupart des équipes s'accordent sur l'abandon de toute radiothérapie dans le conditionnement. Les faibles doses (2 à 4 Gy) n'ont d'intérêt que dans le cadre des conditionnements d'allogreffe non apparentées chez l'adulte.

Les différents types de conditionnement sont décrits dans le chapitre 6.

En situation géno-identique, la survie globale atteint 80% à 2 ans dans les séries les plus récentes.

A partir d'un donneur alternatif, les résultats récents ont mis en évidence une amélioration nette de la survie après ces greffes en comparaison aux données historiques (survie globale à 40% après greffe mismatch dans les années 1990-2000) (Ayas et al. 2014; Franco Locatelli et al. 2007). Ainsi au cours de la dernière décennie, plusieurs publications de cohortes de patients allogreffés avec de nouveaux protocoles de greffe haplo-identique ou phéno-identique 9/10 avec des greffons non modifiés et une prophylaxie de la GVH par cyclosphosphamide post greffe adaptée à la sensibilité particulière des patients atteints de maladie de Fanconi, ou T déplétion ex vivo, ont rapporté une diminution l'incidence de ces complications sévères. La survie globale dans les études récentes varie de 65% à 85% en fonction de l'âge des patients et du statut hématologique. Une étude européenne rétrospective qui a comparé les greffes phéno-identiques 9/10 et haplo-identiques dans cette indication montre un bénéfice de survie chez les patients greffés avec un donneur haplo-identique. Les résultats des greffes haplo-identiques récemment publiés par différentes équipes utilisant une stratégie de T déplétion in vivo (Bonfim et al. 2022) ou ex vivo (Strocchio et al. 2021) sont en faveur de ces stratégies de greffe haplo-identique ; la comparaison stricte de ces différentes modalités de greffe est cependant rendue difficile du fait de l'hétérogénéité des patients inclus dans les différentes cohortes (âge, pathologie sous-jacente). En parallèle, les données de l'équipe anglaise (Bernard et al. 2021) sont favorables à l'utilisation d'alemtuzumab pour réduire l'incidence de GVHD.

Ces greffes alternatives restent des indications difficiles au cas par cas et doivent faire l'objet dediscussions en RCP. Un protocole observationnel prospectif d'évaluation des greffes haplo-identiques chez les patients ayant une évolution vers une hémopathie myéloïde ou une pancytopénie sévère est en cours en France (HaploFanconi, NCT 05126849).

- Maladie du greffon contre l'hôte (GVH)

A degré de compatibilité comparable, les patients Fanconi présentent des lésions de GVH aiguë ou chronique plus sévères que les autres. Les greffons de moelle osseuse sont recommandés par rapport aux greffons de cellules souches périphériques. La fludarabine qui induit une importante déplétion lymphocytaire T, diminuant le risque de GVH au prix d'une toxicité moindre que les agents alkylants pour ces patients, est recommandée.

La GVH est responsable d'une augmentation de la fréquence des tumeurs secondaires qui surviennent en moyenne à partir de 10 ans après allogreffe (Rosenberg et al. 2005; Deeg et al. 1996).

Les autres traitements

Les facteurs de croissance hématopoïétiques n'ont pas de place pour la correction des cytopénies mais peuvent être utilisés ponctuellement en l'absence d'alternative thérapeutique (G-CSF pour les infections menaçantes). La place des ARTPO n'est pas établie ne permettant pas de les recommander.

En l'absence de possibilité de greffe, les androgènes sont régulièrement efficaces et peuvent éviter le recours aux transfusions. Les effets secondaires (virilisation et avance de l'âge osseux, anomalies lipidiques et hépatiques, et tumeurs hépatiques - adénomes et adénocarcinomes) doivent être surveillés étroitement (IRM ou scanner faible dose injectés annuellement pour la surveillance des tumeurs hépatiques). Le danazol® est utilisé en priorité car moins virilisant à la dose de 5 mg/kg chez l'enfant (sans dépasser la dose adulte) et de 800 mg par jour chez l'adulte : une fois la réponse obtenue, la dose minimale efficace doit être recherchée. Chez certains patients, il est *in fine* possible d'arrêter les androgènes. Dans tous les cas, même après l'arrêt du traitement, il faut poursuivre la surveillance hépatique et médullaire, ces patients restant à risque d'évolution clonale.

Les données concernant l'eltrombopag restent très limitées et ne sont pas en faveur d'une réponse hématologique significative (Gupta et al. 2019; Iriondo et al. 2025). Un bénéfice clinique a pu être noté chez de rares enfants en attente de greffe, ou des enfants avec mosaïcisme ou ayant été traités par thérapie génique (augmentation du nombre de cellules corrigées) (Zubicaray et al. 2025). Une potentielle augmentation du risque d'évolution clonale ne peut être évaluée. Ces données ne permettent pas de recommander l'utilisation de l'eltrombopag.

Plusieurs équipes mènent des essais de thérapie génique, dans un cadre de recherche, sur des patients *FANCA* nouvellement diagnostiqués mais 1 seule équipe a publié des résultats à ce jour. La difficulté est de prélever une quantité suffisante de CSH et de transduire efficacement les cellules souches du patient en nombre suffisant pour permettre leur expansion. Des résultats encourageants ont été publiés pour une équipe, ayant fait le choix d'une réinjection des cellules corrigées sans conditionnement, chez 4 patients (Río et al. 2018) et la durabilité de la réponse a été confirmée pour ces patients dans un second article plus récemment (Río et al. 2025).

Cette approche reste néanmoins du domaine de la recherche, et à ce jour ce traitement n'a pas été mis sur le marché et ne le sera pas à court terme. Il ne s'adresse qu'aux patients *FANCA* et le recueil d'un nombre suffisant de CSH est difficile et doit être fait idéalement avant l'âge de 3 ans ce qui implique un diagnostic précoce. Enfin, les rares patients traités n'ont pas obtenu à ce jour une rémission complète (numérations normales), même si la réponse semble s'améliorer de façon continue et très progressive, et restent potentiellement à risque d'évolution clonale.

ii Suivi et prise en charge des aspects extra-hématologiques

Le suivi de ces patients est le plus souvent multidisciplinaire et va impliquer des pédiatres et des médecins d'adultes de différentes spécialités ainsi que des membres de professions para-médicales. A l'âge pédiatrique, ce suivi est dominé par la prise en charge des malformations congénitales, de la croissance et des aspects neurosensoriels et de développement. A l'âge adulte, il est dominé par le dépistage des tumeurs solides. Ces patients doivent être suivis toute leur vie, y compris pour les rares patients non allogreffés.

Suivi génétique

1. Diagnostic génétique

Le diagnostic génétique permet d'affirmer le diagnostic, de vérifier que les 2 parents sont porteurs chacun d'une mutation (ce qui permet de confirmer que les 2 mutations identifiées chez le patient sont bien *en trans*) et ainsi de préciser le risque de récurrence dans la famille, de dépister une forme encore silencieuse chez un membre de la fratrie dans le cadre de la recherche de donneur, et de permettre de proposer un diagnostic pré-natal (DPN) ou pré-implantatoire (DPI) en cas de désir de nouvel enfant.

2. Conseil génétique

Il peut être proposé à tous les parents et patients adultes s'ils le souhaitent. Il est indispensable si les parents souhaitent avoir un autre enfant par procréation médicale assistée. Ceci implique que la ou les mutations aient été identifiées et que celles-ci permettent une analyse sur l'ADN extrait d'une seule cellule de l'embryon. La sélection d'un embryon, à la fois non atteint et HLA identique, avec un frère ou une sœur malade (double sélection) n'est plus pratiquée actuellement en France contrairement à d'autres pays.

Malformations et autres atteintes congénitales : diagnostic et suivi

Leur recherche doit être systématique, au moins pour les plus fréquentes et pour celles qui peuvent avoir un impact sur le développement de l'enfant. Le bilan au diagnostic sera orienté par la clinique. Au minimum et afin d'éviter toute irradiation inutile, il doit comporter :

- une échographie abdomino-pelvienne
- une échocardiographie, un bilan neurosensoriel avec évaluation neurologique, ophtalmologique et ORL (dont audiogramme), et si besoin un bilan psychomoteur
- une évaluation par une psychologue

La prise en charge des malformations et des atteintes initiales sera assurée par les spécialistes d'organe. Elle devra anticiper le développement de l'insuffisance médullaire ; en particulier si des interventions chirurgicales sont nécessaires, il est logique de les effectuer avant la survenue d'une thrombopénie sévère.

Atteintes sensorielles et neurologiques, développement psychomoteur

Les enfants atteints de MF peuvent présenter :

- des atteintes neurosensorielles : troubles de la vue ou de l'audition
- des difficultés motrices du fait des malformations congénitales des avant-bras et des mains
- des difficultés scolaires qui peuvent être liées aux atteintes spécifiques et au poids de la maladie mais peuvent aussi révéler des troubles spécifiques des apprentissages.

Ceci justifie une évaluation neurologique, ophtalmologique et auditive systématique.

Le neuropédiatre (ou neurologue) évaluera le retentissement des anomalies musculo-squelettiques du rayon radial (anomalies du pouce et du radius, hypoplasie de l'éminence thénar) sur la motricité fine. En effet, un certain nombre d'enfants ont des difficultés en graphisme, une fatigabilité et une lenteur à l'écriture qui pénalise leur production écrite à l'école et ne permet pas de rendre compte de leur bon niveau de connaissance et de compréhension du sujet. Le neuropédiatre préconisera une évaluation neuropsychologique, psychomotrice voire en ergothérapie (dépendant de l'âge de l'enfant) pour identifier les troubles spécifiques, qui ouvreront droit à une reconnaissance spécifique auprès de la MDPH, et prescrira la prise en charge adaptée, ainsi que des recommandations scolaires.

Des atteintes neurologiques sévères, appelées FANS pour « Fanconi Anemia Neuroinflammatory Syndrome », évoluant sur plusieurs années ont été décrites récemment chez un nombre réduit de patients : la ou les causes exactes de ces dernières restent inconnues (Bartlett et al. 2024). Les traitements immunosuppresseurs semblent inconstamment efficaces et leur efficacité n'est jamais complète. Leur dépistage semble inutile mais une IRM est recommandée en cas de manifestations évocatrices : comitialité, troubles neurologiques focaux, aphasie.

Suivi de la croissance et de la puberté

Les patients atteints de MF ont un risque de petite taille à l'âge adulte. Les causes en sont multiples :

- lié à la maladie (petite taille syndromique) et associé à un RCIU
- déficit endocrinien dont un déficit en hormone de croissance, habituellement dû à une malformation de la région hypophysaire avec posthypophyse ectopique
- anémie chronique
- séquelles des traitements (corticoïdes, conditionnement de greffe)

Ceci justifie un suivi systématique de la croissance de ces enfants et des consultations systématiques en endocrinologie pédiatrique dès le diagnostic, pendant les périodes pré-pubertaire et pubertaire.

Des retards pubertaires sont possibles qu'il faudra dépister et éventuellement traiter par un traitement hormonal substitutif.

En accord avec la famille, un traitement par hormone de croissance est habituellement indiqué en cas de déficit en hormone de croissance avec malformation de la région hypophysaire. Il est plus discuté dans les autres situations, du fait de l'efficacité moindre et du rapport bénéfice/risque moins documenté. Il n'y a pas de données en faveur d'une augmentation du risque de tumeurs sous hormone de croissance. En cas de malformation hypophysaire, il existe aussi un risque d'autres déficits hypophysaires, en particulier en ACTH (risque d'insuffisance surrénale aiguë).

Reproduction et grossesse

Les patients atteints de MF ont une fertilité réduite du fait de l'association éventuelle de malformations uro-génitales, de l'hypogonadisme, risque de ménopause précoce et de la stérilité induite par l'allogreffe de moelle. La MF expose par elle-même à une azoospermie et une insuffisance ovarienne prématurée (Nabhan et al. 2010); une cryoconservation de gamètes doit être proposée dès l'adolescence (même si une allogreffe n'est pas envisagée à court terme).

Des grossesses spontanées ne sont cependant pas exceptionnelles y compris après allogreffe de moelle. Les patients doivent pouvoir bénéficier de consultations d'assistance à la procréation.

Suivi immunologique

Les rares patients atteints de MF non allogreffés, y compris les patients révertants, peuvent développer à l'âge adulte un déficit immunitaire essentiellement B. Ceci justifie la surveillance annuelle des taux d'immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) et de les vacciner contre le pneumocoque et le méningocoque.

d) Prédisposition aux Cancers Solides

La MF est un authentique syndrome de prédisposition aux cancers solides. Les cancers les plus fréquents sont les cancers de la tête et du cou, de l'œsophage, et de la vulve (Alter 2003; Deeg et al. 1996; Rosenberg et al. 2005; Masserot et al. 2008). Il s'agit de carcinomes épidermoïdes parfois précédés par des leucoplasies qu'il faut savoir suivre et traiter avant une évolution agressive. L'incidence cumulée à 40 ans est de 46% (Sebert et al. 2023). L'allogreffe surtout suivie de GVH chronique augmente le risque de survenue d'un cancer et la précocité de survenue.

Plus rarement, même si ces cas sont identifiés avec une fréquence croissante, le diagnostic est fait à l'occasion d'un cancer solide chez un patient adulte ayant des cytopénies modérées non explorées auparavant, ou révertant ayant une hématopoïèse normale, et chez qui le diagnostic de MF n'avait jamais été porté. La très mauvaise tolérance des traitements oncologiques permet alors le diagnostic de MF.

Le risque de tumeur solide est particulièrement augmenté (Altintas et al. 2023) :

- pour les patients atteints de MF par atteinte des gènes dits d'aval c'est à dire ceux codant pour des protéines FANC agissant en aval de la mono-ubiquitination de FANCD2, au niveau des foyers nucléaires de réparation de l'ADN. Ces gènes (dont BRCA2 et PALB2, initialement identifiés comme des gènes associés aux cancers du sein) sont mutés de façon bi-allélique chez moins de 5% des patients mais sont associés à un risque très élevé de cancer (et de leucémie) avant l'âge de 5 ans. Pour les patients mutés BRCA2, les cancers observés sont des leucémies aigues (LAM, LAL-T) et des tumeurs embryonnaires (néphroblastome, neuroblastome, médulloblastome),
- en cas de GVH chronique après allogreffe de moelle,
- chez les patients ayant reçu des androgènes de façon prolongée (tumeurs hépatiques).

Dans la cohorte française, une étude portant sur 47 patients ayant développé 122 tumeurs solides (1 à 13 tumeurs solides par patients) a montré que l'âge médian de survenue était de 29 ans, avec une différence significative entre les patients allogreffés (âge médian 26 ans) et les autres (âge médian 36 ans). Les patients allogreffés étaient cependant diagnostiqués à des stades plus précoces ce qui peut être lié à un suivi plus régulier après allogreffe. Dans cette étude, les carcinomes hépatocellulaires sont

apparus comme fréquents (7% des tumeurs solides), après les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (46% des tumeurs), les tumeurs cutanées non basocellulaires (26%) et les cancers ano-génitaux (14%).

La GVH aiguë et la GVH chronique sont des facteurs de risque de cancers solides chez les patients allogreffés (Rosenberg et al. 2005).

Bien que de nombreuses tumeurs touchant divers organes soient décrites, l'immense majorité sont des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (Rosenberg et al. 2008; Masserot et al. 2008). Une revue récente de la littérature concernant les cancers de la cavité orale chez les patients atteints de maladie de Fanconi montre que toutes les zones sont susceptibles d'être atteintes bien que la langue soit le site le plus fréquemment touché (Furquim et al. 2018).

Les cancers ano-génitaux sont les seuls décrits comme induits par le virus du papillome humain (HPV) dans la maladie de Fanconi (van Zeeburg et al. 2008).

Un cancer de ces régions apparaissant chez un sujet inhabituellement jeune et/ou sans facteurs de risque et particulièrement quand il est associé à une toxicité inhabituelle de la radiothérapie et/ou de la chimiothérapie doit faire rechercher une maladie de Fanconi (patients révertant en particulier).

- **Prévention**

Les patients doivent être informés de ce risque et doivent être encouragés à apprendre à s'examiner : toute lésion suspecte dans la bouche ne disparaissant pas dans les 3 semaines doit conduire à consulter un spécialiste. Les mesures préventives actuellement consensuelles sont :

- avoir une bonne hygiène bucco-dentaire
- réduire l'exposition à l'alcool, en particulier les alcools forts. Il faut aussi éviter les bains de bouche contenant de l'alcool
- éviter l'usage du tabac, du cannabis et l'exposition passive à la fumée
- se faire vacciner contre l'HPV à partir de 9 ans pour les garçons et les filles, selon la recommandation de sociétés pédiatriques à travers le monde, afin d'éviter la survenue de carcinome épidermoïde associé au HPV.

Des outils d'autosurveillance (cartographie de la bouche, application FA Exam vidéos …) sont consultables sur le site internet de l'AFMF (https://www.fanconi.com/prevention-et-suivi-des-cancers-de-la-tete-et-du-cou/)

En pratique néanmoins, le dépistage des tumeurs solides doit concerner tous les patients, qu'ils aient été greffés ou non. Il doit débuter à la préadolescence pour les types de cancer pouvant s'exprimer chez l'enfant (cf. infra) et être poursuivi à vie.

Les mesures générales sont d'éviter les carcinogènes connus (tabac, alcool, exposition aux UV et expositions à des carcinogènes professionnels). D'une manière générale, les patients Fanconi doivent au minimum suivre les recommandations faites pour la population générale. Parce que les patients Fanconi ont une sensibilité accrue aux radiations, le médecin référent doit par ailleurs limiter au maximum leur exposition en privilégiant, chaque fois que possible, des examens non irradiants (échographie, IRM).

Les modalités de suivi sont à adapter à chaque organe ou localisation :

1. Sphère ORL

A partir de 10 ans, le patient doit bénéficier d'un examen approfondi tous les 6 à 12 mois auprès d'un ORL, d'un chirurgien maxillo-facial, ou de tout autre médecin expérimenté dans la détection du cancer de la tête et du cou et qui est familier avec la maladie de Fanconi. L'examen doit inclure une exploration minutieuse du nasopharynx et de l'oropharynx. Au moindre doute, une biopsie doit être réalisée (Beddok et al. 2025).

A ce jour, il n'est pas recommandé de faire systématiquement un dépistage des cancers de l'œsophage par fibroscopie et de l'hypopharynx ou du larynx par nasofibroscopie. Par ailleurs, dans l'expérience du CR aplasies médullaires, ces cancers surviennent après un premier cancer siégeant lui dans la cavité buccale : dès lors un suivi endoscopique est recommandé incluant l'hypopharynx, le larynx et l'œsophage. En cas de dysphagie, une consultation pour endoscopie est indiquée sans délai.

2. Gynécologique

Les patientes ont un risque augmenté de cancers épidermoïdes de l'appareil génital inférieur : col de l'utérus, vagin et vulve.

La vaccination contre l'HPV doit être systématique et répétée après la greffe.

A partir de 13 ans, les patientes doivent être suivies par un gynécologue pour l'inspection visuelle des organes génitaux externes. À partir de 18 ans, les femmes doivent bénéficier d'un examen gynécologique annuel complet avec frottis du col utérin. Une colposcopie et une biopsie doivent être faites si des lésions sont identifiées pendant l'examen ou si le frottis est anormal. L'examen doit associer la recherche de lésions dysplasiques de la région ano-génitale.

3. Dermatologique

Les patients doivent être informés du risque de cancer cutané. Les mesures générales sont la limitation de l'exposition aux UV et l'utilisation d'écrans solaires de haut grade (indices 30 à 50). L'examen dermatologique doit être fait une fois par an. Chez l'homme, il doit être associé à un examen approfondi de la région ano-génitale (dermatologue ou proctologue).

4. Hépatique

Le risque de tumeurs hépatiques est plus élevé chez les patients qui ont reçu des androgènes, y compris après l'arrêt de ces derniers, mais n'est pas limité à ces patients (Paustian et al. 2016). Elles doivent être systématiquement recherchées annuellement par échographie, ou au mieux par IRM, chez tout patient ayant été traité par androgènes et tous les 2 ans chez les autres après 20 ans (l'âge de survenue des tumeurs hépatiques étant plus élevé). La distinction adénome versus hépatocarcinome n'est pas facile radiologiquement et toute lésion doit être biopsiée.

Les traitements

1. La chirurgie

Le seul traitement curateur des cancers solides chez les patients atteints de maladie de Fanconi est la chirurgie. Plus la lésion est prise en charge précocement, plus la probabilité que la chirurgie d'exérèse soit complète est élevée ce qui justifie un suivi rapproché à vie.

Les marges de la pièce d'exérèse doivent être saines histologiquement : une marge d'1 cm macroscopiquement est recommandée lors de la chirurgie avec des reprises itératives si nécessaires si l'histologie ne le confirme pas.

L'examen doit être répété régulièrement compte tenu du risque de récidive ou de survenue d'un nouveau cancer.

Des biopsies itératives sont nécessaires en cas de lésions superficielles diffuses.

Un curage ganglionnaire systématique est réalisé dans cette indication. Il doit être bilatéral si la lésion est proche de la ligne médiane.

En l'absence de possibilité d'exérèse carcinologique, la prise en charge thérapeutique doit faire l'objet d'une discussion collégiale.

2. La chimiothérapie

Un avis hématologique spécialisé est nécessaire avant toute chimiothérapie chez un patient atteint de MF.

Les chimiothérapies ciblant l'ADN ou ses enzymes de réparation sont théoriquement contre-indiquées en première intention (Masserot et al. 2008; Engel et al. 2019).

Par ailleurs, les autres familles de chimiothérapies cytotoxiques, y compris à des doses réduites, peuvent dans le contexte de la MF (patient allogreffé ou non) être responsables :

- d'une toxicité hématologique inhabituelle ou sévère du fait de la faible capacité de régénération médullaire et du conditionnement antérieur si allogreffe

- d'une toxicité extra-hématologique inhabituelle en particulier muqueuse et hépatique (élévation cumulative des transaminases).

Si une chimiothérapie non formellement contre indiquée est envisagée, cette dernière doit se faire sous surveillance biologique rapprochée (hémogramme et bilan hépatique avec transaminases x 1/ semaine au moins) et sous couvert d'une hospitalisation si une neutropénie ou une thrombopénie importante sont observées. En effet, chez ces patients, les complications hémorragiques et infectieuses sont une cause fréquente de décès après le diagnostic d'un cancer solide. Des associations d'anticorps anti EGFR et de chimiothérapie par taxanes (notamment PACLITAXEL en fractionnement hebdomadaire) avec des modalités d'administration adaptées à la toxicité hématologique sont en cours d'évaluation. Un avis auprès du CRMR qui fera le lien avec un oncologue habitué à la prise en charge des patients atteints de MF est recommandé.

D'autres thérapies ciblées peuvent être discutées au cas par cas (anti-HER2 dans le cancer du sein par exemple).

Chez les patients allogreffés, l'immunothérapie doit faire l'objet d'une évaluation de la balance bénéfice/risque au cas par cas compte tenu du risque de GVH.

3. La radiothérapie

La radiothérapie curative conventionnelle est de façon générale contre-indiquée chez les patients atteints de MF dans le cadre du traitement des cancers solides : en effet, à dose oncologique, cette dernière est associée à une toxicité inacceptable. Les doses réduites sont associées à des toxicités muqueuses importantes sans efficacité.

Les faibles doses (2 à 4 Gy) n'ont d'intérêt que dans le cadre des conditionnements d'allogreffe non apparenté chez l'adulte (Régis Peffault de Latour et Soulier 2016).

e) Vie quotidienne

La MF, comme toute maladie chronique entraîne des répercussions dans la vie quotidienne, qu'elle soit familiale, sociale, scolaire ou professionnelle.

Cet impact doit être considéré dès l'annonce du diagnostic et sur le long terme.

Les personnes malades et leur famille peuvent être confrontées à diverses difficultés :

- Accepter le diagnostic, faire le deuil d'un enfant en bonne santé
- Apprendre à gérer des périodes délicates : greffe de moelle, attente de résultats, angoisse, isolement…
- Gérer les divers impacts générés par la maladie dans la famille (frères et sœurs, couple, …), dans la vie professionnelle, sur la scolarité de l'enfant…
- Construire un projet de vie malgré les incertitudes sur l'espérance de vie

Pour toutes ces raisons, il est important pour les familles de trouver un espace de parole pour exprimer leurs émotions, leurs doutes, leurs espoirs. Cet espace peut se trouver auprès de son entourage, mais aussi et surtout auprès d'un professionnel ou au sein de l'Association Française de la MF (https://www.fanconi.com/la-maladie-de-fanconi/la-vie-au-quotidien/).

2-Les téloméropathies ("telomere biology disorders" en anglais)

Les téloméropathies sont un ensemble hétérogène de pathologies caractérisées par un déficit de la maintenance des télomères, responsable d'une atteinte clinique polymorphe mais principalement hématologique, respiratoire, hépatique, cutanéomuqueuse, immunologique, osseuse, digestive, neurologique et ophtalmologique. Longtemps appelées « dyskératose congénitale », l'existence d'un raccourcissement des télomères dans les cellules du sang, l'identification d'un nombre croissant de gènes impliqués dans cette pathologie et la grande variabilité du phénotype clinique ont fait préférer le terme « téloméropathies » en français et « telomere biology disorders » en anglais (Revy et al. 2023; de Tocqueville et al. 2026; Schratz 2020).

Les manifestations hématologiques sont variables : thrombopénie isolée ou associée à une macrocytose, hypoplasie médullaire, AM ou SMD, déficit immunitaire (Maillet et al. 2024; Niewisch et al. 2022; Rodrigo T. Calado et Young 2009; Schratz 2020; Schratz et al. 2020).

Les atteintes respiratoires sont le plus souvent de type fibrose pulmonaire.

Les atteintes hépatiques sont variables et souvent sous-estimées du fait d'un bilan biologique hépatique peu perturbé malgré leur sévérité. L'hypertension portale est souvent la première manifestation (Rodrigo T. Calado et al. 2009; Sidali et al. 2024).

L'ostéoporose est fréquente, souvent associée à des fractures et doit être dépistée systématiquement.

Les androgènes peuvent être proposés en 1ère ligne en cas d'atteinte hématologique sévère (Khincha et al. 2014; Townsley et al. 2016; Sicre de Fontbrune et al. 2026). L'allogreffe peut être proposée en cas

d'échec, si un donneur 10/10 non porteur est identifié, ou en cas d'évolution vers une hémopathie maligne avec des conditionnements adaptés et après avoir éliminé une contre-indication liée aux autres atteintes d'organe (Gadalla et al. 2013; Hussein-Agha et al. 2024; Barbaro et Vedi 2016). Les atteintes extra-hématologiques doivent être dépistées régulièrement.

La présentation clinique (nombre, nature et sévérité des atteintes d'organe, âge de survenue) dépend de plusieurs facteurs : gène impliqué, nature de l'anomalie génétique, caractère hétéro ou homozygote de la mutation ou des mutations, génération atteinte, facteurs environnementaux (exposition à des toxiques en particulier) et potentiellement de facteurs épigénétiques ou somatiques acquis.

A ce jour, 17 gènes ont été identifiés comme responsables de téloméropathies. Il s'agit des gènes : *TERT, TERC, DKC1, RTEL1, PARN, TINF2, WRAP53, NOP10, NHP2, ACD, CTC1, NAF1, ZCCHC8, STN1, POT1, RPA1,* et *DCLRE1B/Apollo* (de Tocqueville et al. 2026). D'autres gènes sont parfois considérés par certains comme des gènes de téloméropathies, mais leur implication dans une téloméropathie est discuté *ERCC6L2, USB1, MDM4, NPM1, SON* et *SHQ1*.

Le phénotype le plus sévère, appelé syndrome d'Hoyeraal-Hreidarsson, se caractérise par une atteinte néonatale ou très précoce associant une pancytopénie, un déficit immunitaire sévère, une atteinte neurologique avec microcéphalie, une atteinte rétinienne et des atteintes d'organes variables (atteinte hépatique, digestive, osseuse) (Touzot et al. 2012). Son pronostic est extrêmement sombre. Il est le plus souvent en rapport avec des mutations bi-alléliques.

Les atteintes hématologiques de type AM surviennent le plus souvent chez des individus jeunes (enfant, adolescent et jeunes adultes) de la 2ème ou 3ème génération et sont souvent associées à des atteintes d'organes (hépatique ou pulmonaire) et à une canitie précoce (Maillet et al. 2024; Schratz et al. 2020; Niewisch et al. 2022; Gramatges et Bertuch 2013; Schratz et al. 2020; Tometten et al. 2025). Les atteintes cutanéo-muqueuses sont inconstantes et/ou d'apparition retardée. Le 1er évènement peut être un SMD, chez un patient présentant ou non des atteintes d'organes préalablement identifiées : ces formes plus récemment identifiées surviennent le plus souvent entre 30 et 60 ans, soit plus tardivement que les atteintes hématologiques classiques, mais à un âge précoce en comparaison aux SMD sans prédisposition sous-jacente. La recherche systématique de facteurs génétiques prédisposant à la survenue de ces SMD chez des sujets jeunes ou présentant des antécédents familiaux hématologiques, hépatologiques ou pulmonaires est responsable d'une augmentation rapide du nombre de cas identifiés. Un nombre croissant de patients sont diagnostiqués par le biais d'analyses génétiques somatiques réalisées dans le cadre du bilan initial d'hémopathies myéloïdes.

Les atteintes pulmonaires isolées surviennent à un âge plus tardif (entre 50 et 60 ans) et sont le plus souvent identifiées dans le cadre d'exploration de fibroses pulmonaires idiopathiques ou familiales (Raphael Borie et al. 2016; R. Borie et al. 2015; Diaz de Leon et al. 2010; Armanios et al. 2007; Cronkhite et al. 2008). Ces patients présentent, pour une part significative d'entre eux, des anomalies hématologiques (macrocytose et thrombopénie en particulier) et un certain nombre développeront au cours du suivi pulmonaire, une atteinte hématologique (cytopénies ou SMD).

Les atteintes hépatiques sont souvent de diagnostic difficile, nécessitant de combiner une surveillance systématique du bilan biologique (souvent faussement rassurant) et de l'imagerie : les maladies vasculaires porto sinusoïdales, les NASH et les cirrhoses hépatiques sont les formes les plus fréquemment retrouvées quand une biopsie hépatique est réalisée (Rodrigo T. Calado et al. 2011, 2009; Sidali et al. 2024). Elles s'associent à un risque augmenté de carcinome hépatocellulaire.

Le risque de tumeurs solides est également augmenté dans ce syndrome : les principales tumeurs décrites sont les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale, des tumeurs HPV induites et les hépatocarcinomes (Alter et al. 2009; Schratz et al. 2020; Maillet et al. 2024)(Alter, Haematologica 2018 ; Schratz, Blood 2020 ; Maillet, BJH 2024.

Les autres atteintes décrites fréquemment en association à celles décrites ci-dessus sont :

1) une ostéoporose sévère et précoce y compris chez l'homme,
2) une atteinte rétinienne,
3) des angiodysplasies digestives parfois responsables de complications hémorragiques sévères,
4) des thromboses veineuses
5) une augmentation du risque de lymphome.

L'évolution des techniques de génétique moléculaire a permis de rendre accessible en France la recherche de ces mutations constitutionnelles depuis 2010, conduisant sur la période 2010-2017 à une augmentation exponentielle du nombre de cas identifiés. Ainsi, le nombre de cas index diagnostiqués au laboratoire de référence annuellement est passé de 8 en 2010, à 90 environ en 2025. La prévalence des téloméropathies est donc à l'heure actuelle estimée à 0,6 pour 100 000 habitants, également répartie entre les formes principalement hématologiques ou pulmonaires. La prévalence des formes de présentation hépatique est également en augmentation.

a) Indications des tests diagnostiques en hématologie

L'atteinte hématologique se présente le plus souvent comme une bi- ou une pancytopénie à moelle pauvre. L'atteinte de la lignée plaquettaire est la plus constante et souvent associée à une macrocytose. L'évolution se fait vers une pancytopénie sévère ou un SMD secondaire (évoluant parfois vers une leucémie aiguë). La recherche d'une étiologie constitutionnelle (étude de la longueur des télomères et analyses génétiques) chez les sujets de moins de 18 ans présentant une AM sévère ou modérée fait désormais partie des recommandations, permettant le plus souvent d'identifier ces patients précocement.

De même, la recherche d'une cause constitutionnelle incluant les téloméropathies (au minimum TERC et TERT) chez les patients atteints de SMD de moins de 50 ans est également recommandée. En revanche, une étude isolée de la longueur des télomères chez ces patients n'est pas recommandée systématiquement.

La longueur des télomères est presque constamment inférieure au 1er percentile chez ces patients ; cependant la valeur prédictive positive n'est pas de 100% (Alter et al. 2007; Alder et al. 2018) (Alder, PNAS 2018) : en effet, des patients atteints d'autres insuffisances médullaires constitutionnelles (Maladie de Fanconi, syndrome de Shwachman Diamond, déficit en GATA2, DDX41 par exemple) ou d'AM acquises (peuvent avoir des télomères inférieurs au 1er percentile.

Au-delà de 60 ans, l'analyse ne doit pas être réalisée en France, en l'absence de données suffisantes pour rendre une interprétation du résultat chez des contrôles ; de même, après une chimiothérapie les résultats sont difficilement interprétables, notamment des télomères < au 1er percentile ne peuvent être considérés comme obligatoirement pathologiques.

L'identification d'un variant délétère d'un gène responsable de téloméropathies ou l'existence d'un phénotype clinique extra-hématologique (atteinte pulmonaire, hépatique, cutanéo-muqueuse ou canitie avant l'âge de 20 ans) sont nécessaires pour affirmer le diagnostic de téloméropathies : une longueur des télomères inférieure au 1er percentile seule ne suffit pas.

L'identification d'un variant de signification inconnue chez un sujet de moins de 65 ans, doit conduire à réaliser une étude de la longueur des télomères. Si cette dernière n'est pas réalisable, soit parce que le cas index est trop âgé, soit parce qu'il a reçu une chimiothérapie, une étude de la ségrégation du variant chez les apparentés doit être discutée. Ces cas doivent être discutés avec le LBMR du Pr Kannengiesser, une recherche de mutations de type SGR peut être utile dans ce contexte (bien que ces données soient à interpréter avec prudence en particulier chez les sujets âgés)(Schratz et al. 2021; Revy et al. 2019).

Une thrombopénie ou une macrocytose inexpliquée associée à une fibrose pulmonaire et/ou une atteinte hépatique doivent conduire aux mêmes explorations.

b) Traitement des atteintes hématologiques

Pour les patients présentant une AM sévère en rapport avec une téloméropathie - dont le mécanisme n'est pas immunologique - le traitement immunosuppresseur est inefficace et susceptible d'aggraver les cytopénies et le risque de complications infectieuses, hémorragiques ainsi qu'osseuses.

Pour ces patients, le seul traitement potentiellement curatif de l'atteinte hématologique est la greffe de moelle allogénique à partir d'un donneur intrafamilial HLA non muté ou d'un donneur non apparenté. La greffe de moelle ne corrige cependant pas le déficit génétique dans les cellules extra-hématopoïétiques et expose le patient à des complications d'organes en plus des complications infectieuses, toxiques et immunologiques inhérentes à la greffe. Le pronostic de la greffe de moelle en cas de téloméropathies est mauvais, raison pour laquelle de nombreuses équipes n'ont plus réalisé de greffes dans cette indication pendant de nombreuses années(Rocha et al. 1998). Ainsi dans une revue de la littérature, la survie globale sur une cohorte de 109 patients était estimée à 57% et 23% à 5 et 10 ans respectivement, du fait de complications hépatiques, pulmonaires et de dysfonction du greffon (Barbaro et Vedi 2016). L'amélioration de la survie précoce pour les patients transplantés après 2000 ne se traduit pas par un bénéfice de survie à long terme dans cette population du fait des complications hépatiques et pulmonaires à moyen et long terme. Des aggravations rapides d'atteintes pulmonaires et hépatiques peu ou asymptomatiques en pré-greffe ont été observées après des conditionnements non myéloablatifs, en particulier quand une irradiation corporelle totale, même à faible dose, est utilisée (Sorge et al. 2017). Une étude récente française sur une petite cohorte de patients allogreffés avec des conditionnements allégés à base de fludarabine, de cyclophosphamide et d'alemtuzumab a montré que, même avec ce type de conditionnement, le pronostic était mauvais, en particulier pour les patients d'atteints d'hémopathies myéloïdes, du fait d'un risque de rechute et de GVH majeurs (Hussein-Agha et al. 2024). De nouveaux conditionnements sont en cours d'évaluation (Fludarabine et alemtuzumab dans les AM et Fludarabine, melphalan et alemtuzumab dans les hémopathies)(Nelson et al. 2016).

Les indications de greffe de moelle sont donc actuellement limitées aux patients présentant une AM sévère (PNN < 0.5 G/L, plaquettes < 20 G/L, réticulocytes < 20 G/L et/ou besoins transfusionnels ou complications infectieuses) ne répondant pas aux androgènes ou une hémopathie myéloïde de haut risque, et ne présentant pas de dysfonction d'organe incompatible avec la greffe. Le pronostic particulier de ces greffes doit être expliqué aux patients et/ou à leurs représentants légaux.

Les androgènes sont la principale alternative thérapeutique à l'allogreffe en cas d'atteinte hématologique sévère. Dans la première étude prospective publiée (Townsley et al. 2016), une réponse hématologique a été observée chez 79% des patients à 3 mois (24 évaluables) et 83% des patients à 24 mois (12 évaluables). Douze des 13 patients transfusés avant le traitement sont devenus indépendants des transfusions sous traitement. Pour chaque lignée, l'augmentation médiane était respectivement de 3.3 g/dL pour l'hémoglobine, de 0.3 G/L pour les neutrophiles et de 14 G/L pour les plaquettes. Un patient a présenté une aggravation rapide de son AM modérée sous traitement. La réduction de la perte de longueur des télomères observée dans cette étude n'a pas été confirmée par d'autres études rétrospectives avec des périodes de suivi plus prolongées. Cette étude suggère aussi un bénéfice en termes de réduction de la perte de la capacité vitale forcée chez les patients ayant une atteinte respiratoire. Dans cette étude, 37% des patients ont arrêté précocement le traitement avant 24 mois.

Les principaux effets secondaires des androgènes rapportés étaient :

- hépatiques : élévation des transaminases dans 41% des cas, dysfonction hépatique sévère nécessitant la mise en place d'un shunt porto-systémique
- musculaires : crampes chez un tiers des patients

- endocrinologiques : anomalies du bilan lipidique chez un quart des patients
- céphalées chez 15% des patients
- prise de poids chez 15% des patients
- un patient a présenté un évènement thrombotique sévère et un hémangioblastome a été diagnostiqué sous traitement chez un autre patient.

Une étude prospective française (ANDROTELO) (Sicre de Fontbrune et al. 2026), a confirmé les bons résultats chez les patients présentant une insuffisance médullaire (réponse au moins partielle chez tous les patients présentant une atteinte hématologique sévère) mais a montré que chez des patients présentant une pneumopathie interstitielle symptomatique, le danatrol était mal toléré et/ou inefficace pour limiter la progression.

Chez l'adulte, le danatrol est en général donné à la posologie de 400 mg x2 par jour pendant au moins 3 mois avant évaluation. En cas de mauvaise tolérance, la dose peut être réduite à 200 mg x2 par jour. Chez l'enfant, le rapport bénéfice risque doit être particulièrement évalué : la posologie initiale recommandée est de 5 mg/kg, à augmenter progressivement sans dépasser les doses adultes. Une surveillance de la croissance est recommandée du fait de l'accélération potentielle de la maturation des cartilages de croissance, de même que les manifestations de virilisation. Une fois la réponse obtenue stable, la posologie est progressivement diminuée par palier d'au moins 6 mois. Une augmentation progressive des doses est également possible. Une surveillance annuelle par une IRM ou un scanner hépatique injecté est nécessaire compte tenu du sur-risque de tumeurs hépatiques.

Il n'y a pas de données dans la littérature concernant l'efficacité des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine chez ces patients. Dans l'expérience du CR aplasies médullaires, aucun des patients traités n'a obtenu une réponse hématologique même partielle (données personnelles non publiées). Le support transfusionnel pose le problème à moyen et long terme du risque d'allo-immunisation responsable d'une perte d'efficacité de ces dernières, de la surcharge en fer et de l'absence d'effet sur le risque infectieux.

c) Le Suivi

- Un hémogramme est recommandé tous les 3 à 6 mois chez les patients présentant des cytopénies modérées, et au moins annuel chez les asymptomatiques.

- Il n'y a pas d'étude permettant de valider l'intérêt du myélogramme systématique de surveillance pour dépister les évolutions clonales. Un myélogramme avec analyse cytogénétique et NGS somatique est recommandé en cas de survenue de cytopénies ou d'aggravation de ces dernières. Si une transplantation d'organe est prévue, en cas d'anomalies de l'hémogramme un myélogramme est recommandé avec caryotype et NGS.

- A l'heure actuelle, le dépistage des évolutions clonales par le NGS somatique sur sang n'est pas recommandé en l'absence de données suffisantes sur sa valeur prédictive positive et négative. Certains profils d'hématopoïèse clonale semblent être associés à un risque plus élevé d'évolution vers des SMD (les trisomies 1q+ et équivalents, les mutations *U2AF1* et du spliceosome en général, les clones *TP53* mutés), alors que d'autres (variants de *POT1*, *PPM1D* et du promoteur de TERT, pTERT) semblent ne pas être associés à ce risque (Gutierrez-Rodrigues et al. 2024). Ces données restent cependant préliminaires et doivent être confirmées sur le long terme.

- L'impact pronostic de la longueur des télomères au diagnostic sur le risque d'évolution clonale est variable en fonction des études, de la technique de mesure de cette dernière et de la sous population cellulaire analysée (Schratz et al. 2020; Maillet et al. 2024). On retrouve rarement des délétions 13q (R. T. Calado et al. 2012; Cuccuini et al. 2023). L'apparition de signes de dymyélopoïèse de peut faire envisager une FISH 7q sur un caryotype normal ou en échec (voir chapitre 1).

- La BOM n’a d’intérêt qu’en cas d’échec du myélogramme.

- Le suivi de la longueur des télomères est inutile. La longueur des télomères avec la technique utilisée en France au diagnostic n’est pas prédictive de l’âge de survenue des manifestations ni de la gravité de ces dernières (Maillet et al. 2024).

Un déficit immunitaire cellulaire est possible (Bazzo Catto et al. 2025), bien que rarement associé à des infections opportunistes telle que décrites dans les déficits immunitaires primitifs. Les prophylaxies par cotrimoxazole et valaciclovir ne sont pas proposées de façon systématique en dehors de situations où un traitement immunosuppresseur est nécessaire ou en prophylaxie secondaire. L’hypergammaglobulinémie est fréquente.

d) Dépistage et prévention des atteintes extra hématologiques

- L’atteinte pulmonaire doit faire l’objet d’une évaluation initiale par scanner et EFR à partir de 15 ans (en deçà les atteintes pulmonaires sont exceptionnelles). En l’absence d’anomalies, le scanner sera contrôlé tous les 3 à 5 ans et les EFR tous les 2 à 3 ans. Dans la majorité des atteintes respiratoires (55 à 90% selon les séries), un facteur favorisant additionnel est retrouvé : tabagisme, exposition professionnelle à des toxiques ou un contexte de pneumopathie d’hypersensibilité. L’accent doit être mis sur l’éviction des toxiques et du tabac en particulier. En l’absence d’anomalies au scanner et en présence d’une dyspnée, une recherche de syndrome hépato pulmonaire doit être réalisée (Raphael Borie et al. 2016) (Borie et al., 2016).

- L’atteinte hépatique a été longtemps mal caractérisée et nettement sous-estimée. Dans une étude multicentrique française, 72% des patients évalués avaient une atteinte hépatique (Sidali et al. 2024). Les anomalies biologiques sont souvent minimes et retardées, sous estimant la présence et la gravité des atteintes hépatiques. Ceci justifie un dépistage biologique et radiologique (IRM, échographie doppler avec idéalement un fibroscanner) au diagnostic puis tous les 3 à 5 ans et en cas d’anomalies biologiques même minimes. Les diagnostiques histologiques sont hétérogènes : maladie vasculaire porto-sinusoïdale, fibrose, hépatopathie nodulaire régénérative ou stéatose. Un tiers des patients ont une surcharge hépatique en fer à la biopsie, et un certain nombre de patients ont une histoire d’hémochromatose sans variant génétique habituel. Une hypertension portale est fréquemment retrouvée précocement et est responsable de complications hémorragiques. Les thromboses du système porte ne sont pas exceptionnelles. L’atteinte hématologique centrale est souvent méconnue chez ces patients dont les cytopénies sont rapportées à l’hypertension portale. La survenue de carcinomes hépatocellulaires et d’angiosarcomes complique l’évolution de l’hépatopathie dans un certain nombre de cas ; un suivi de l’aFP est recommandé au moins une fois par an. Un avis hépatologique spécialisé est recommandé en cas d’anomalies biologiques ou radiologiques. L’alcool doit impérativement être évité et le surpoids doit être prévenu car il semble avoir un impact défavorable sur l’évolution des atteintes hépatiques.

- L’ostéoporose fracturaire est fréquente et une ostéodensitométrie ainsi qu’une supplémentation adéquate en vitamine D sont recommandées de façon systématique au diagnostic puis tous les 3 à 5 ans selon l’âge, le sexe et le résultat initial. Il existe également un risque d’ostéonécrose aseptique de hanche et des autres articulations.

- Des angiodysplasies digestives responsables de complications hémorragiques sévères sont caractéristiques du syndrome de Coat Plus (variants biallèliques de *CTC1*) : ces dernières mettent fréquemment en jeu le pronostic vital.

- Des atteintes vasculaires rétiniennes sont rapportées, leur fréquence est mal connue, n’étant pas nécessairement toujours symptomatiques. Une consultation ophtalmologique est recommandée au diagnostic.

- Il existe un sur-risque de cancers solides (Alter et al. 2009; Niewisch et al. 2024; Maillet et al. 2024): carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale, carcinomes épidermoïdes de la région ano-génitale et carcinomes hépatocellulaires. Un suivi par un chirurgien maxillo-facial est recommandé en cas de leucoplasie afin de dépister des lésions suspectes et un suivi gynécologique annuel chez la femme est recommandé.

- Il n'y a pas a priori d'infertilité chez les patients atteints de téloméropathies quel que soit leur sexe, cependant les grossesses chez les femmes atteintes de téloméropathies sont des grossesses à risque du fait du risque d'aggravation des cytopénies mais également de complications plus fréquentes (perte fœtales précoces, éclampsies et pré-éclampsies, nécessité de césariennes notamment) (Giri et al. 2021).

e) Conseil génétique et dépistage des apparentés

Pour l'ensemble des patients atteints, la survie globale est difficile à prédire car dépendante notamment de la génération atteinte et du contexte diagnostique (dépistage familial chez un asymptomatique versus patient symptomatique). Dans une étude rétrospective incluant principalement des patients ayant une forme classique sévère, la médiane de survie était de 42 ans. Ceci ne permet pas d'extrapoler à l'ensemble des téloméropathies du fait de l'âge de survenue plus tardif des premières manifestations dans les formes principalement pulmonaires, hépatiques ou des syndromes myélodysplasiques.

Le diagnostic précoce des atteintes infra-cliniques, favorisé par l'accès des apparentés au diagnostic génétique moléculaire au stade pré-symptomatique, permet de réaliser un travail de prévention en limitant l'exposition à des substances toxiques qui contribuent au développement des atteintes d'organe. Cependant aucun traitement à ce jour ne permet d'éviter l'aggravation de la maladie. Du fait de l'impact de ce diagnostic, il est recommandé que le conseil génétique soit réalisé par un médecin qui connaisse les téloméropathies.

Le diagnostic des apparentés non symptomatiques doit être proposé à tous dans le cadre d'une consultation de génétique ou mixte. Pour les enfants mineurs, une évaluation clinique et biologique sans diagnostic génétique peut être proposée en 1ère intention jusqu'à ce que ces derniers soient en âge de choisir de faire ce test. En effet le dépistage ne doit être réalisé selon la loi de bioéthique que si un bénéfice direct est attendu. Cependant du fait d'un phénomène d'anticipation lié à l'héritabilité de la taille des télomères des formes plus sévères et plus précoces peuvent être observées chez les descendants ce qui doit être pris en compte.

Le diagnostic pré-natal ou pré-conceptionnel est difficile du fait de la double héritabilité de la mutation et de la taille des télomères. Un apparenté non porteur de la mutation peut avoir hérité de télomères courts : seul un petit nombre de cas d'individu dans cette situation ont développé des complications similaires à celles observées chez les individus porteurs de la mutation, cependant ces observations pourraient limiter la valeur prédictive négative du diagnostic génétique dans ce contexte. Cela ne contre indique pas ce dernier mais nécessite une information claire des familles. La longueur des télomères n'est pas évaluable chez le fœtus.

L'évaluation de la longueur des télomères n'est pas recommandée chez les apparentés non porteurs.

Une prise en charge psychologique est à proposer systématiquement chez les patients et les apparentés du fait de la gravité de la maladie.

Un livret a été rédigé par le CRMR pour informer les patients et leurs apparentés, mis à jour en 2026, il est disponible sur le site internet du CRMR.

3-Le syndrome de l'Anémie de Blackfan Diamond

Le syndrome de l'anémie de Blackfan-Diamond (SABD) ou érythroblastopénie congénitale est une insuffisance médullaire constitutionnelle qui concerne principalement la production des globules rouges. Si une neutropénie modérée est assez fréquente, une thrombopénie est plus rare et ces cytopénies n'ont en règle pas de signification clinique. Elle est secondaire à une anomalie de la biogenèse des ribosomes avec anomalie de la maturation des ARN ribosomiques (ARNr). L'absence d'anémie chez certains patients et des cas non liés à des anomalies des ribosomes (DBAS-like ou other) fait préférer actuellement le nom de Syndrome de Blackfan-Diamond (DBA Syndrome des anglosaxons). Les recommandations internationales ont été récemment publiées (Wlodarski et al. 2024).

Le diagnostic est le plus souvent fait tôt dans la vie, en règle générale avant 2 ans, et un diagnostic après l'âge de 4 ans est rare mais possible, y compris à l'âge adulte dans des formes avec anémie peu sévère ou sans anémie. Plus de la moitié des patients ont un retard de croissance et des malformations associées, les plus fréquentes étant des malformations de la tête (fentes labio-palatines), des pouces, du cœur et urogénitales.

A l'âge pédiatrique, la prise en charge est dominée par le traitement de l'anémie (transfusions ou corticoïdes), des malformations associées et par le suivi de la croissance. Une greffe de moelle peut être indiquée chez les patients cortico-résistants (ou dépendants de fortes doses de corticoïdes, supérieures à 0,3 mg/kg/j) ; le consensus retient les greffes avec un donneur de la fratrie (chez qui on doit exclure une forme silencieuse de la maladie) ou non apparenté 10/10. La greffe doit idéalement être faite avant l'âge de 5 ans. A l'âge adulte s'ajoute le conseil génétique en cas de désir d'enfant, le dépistage des évolutions hématologiques (perte de la réponse aux corticoïdes, survenue d'un SMD) et enfin le dépistage des tumeurs solides (en particulier ostéosarcome et cancer du côlon (Vlachos et al. 2018).

A tous les âges, la prévention des effets secondaires des corticoïdes (ostéoporose, en premier lieu) et le traitement de la surcharge en fer sont majeurs.

a) Épidémiologie & Génétique

Le SABD est une maladie rare avec une incidence estimée dans plusieurs registres européens entre 7 et 12 cas par 1.000.000 de naissances vivantes. Il est vraisemblable que ceci corresponde aux formes classiques et que l'incidence réelle soit supérieure.

A ce jour, 29 gènes ont été impliqués. La grande majorité d'entre eux (n = 25) codent pour des protéines de structure du ribosome, soit des gènes RPS (codant pour des protéines ribosomiques de la petite sous-unité), soit des gènes RPL (codant pour des protéines ribosomiques de la grande sous-unité). Le gène le plus souvent impliqué est le gène *RPS19* muté chez 25% des patients. Environ 70% des patients présentent des mutations, incluant des grandes délétions, dans 8 gènes : *RPS19, RPL5, RPL11, RPS26, RPS10, RPS24, RPL35a* et *RPS17*. Il s'agit souvent (plus de 55% des cas) de formes *de novo* ou sporadiques (aucun des deux parents n'a transmis le variant identifié chez le cas index). Dans les formes familiales (45% des cas), la transmission est le plus souvent autosomique dominante (phénomène d'haplo-insuffisance). Fonctionnellement, ces mutations sont associées à un défaut de biogenèse des ribosomes, authentifié sur un défaut de maturation des ARNr.

A ces gènes RPL et RPS, on peut ajouter 4 gènes qui sont impliqués chez de très rares patients :

Deux gènes codent pours facteurs impliqués dans la biosynthèse des ribosomes :

- *TSR2* qui code pour une protéine chaperonne de RPS26 ; le gène est situé sur le chromosome X et la transmission est liée au sexe.

- *HEATR3* qui code pour une protéine impliquée dans l'import nucléaire de RPL5 et RPL11 ; la transmission est autosomique récessive.

Deux gènes sont associés à une érythroblastopénie constitutionnelle dite DBAS-other car associée à certains traits physiopathologiques décrits dans le SABD :

- *GATA1* : qui code pour un facteur de transcription impliqué dans l'érythropoïèse (il est décrit dans la SABD une réduction particulièrement marquée de la traduction de l'ARN GAAT1) ; le gène est situé sur le chromosome X et la transmission est liée au sexe.

- *TP53* : qui code pour la protéine p53, impliquée dans la prolifération, le cycle cellulaire, l'apoptose, la sénescence. La transmission est autosomique dominante. Les mutations ici rapportées, de type gain de fonction, sont associées à un phénotype très sévère, proche d'une téloméropathie (dans le SABD classique il existe une hyperactivité TP53)

Sont recherchés également, deux gènes impliqués dans d'autres érytrhoblastopénies congénitales (diagnostic différentiel) : *EPO* et *ADA2*.

- *EPO* code pour l'érythropoïétine, (transmission autosomale récessive, mutation perte de fonction, 2 familles décrites avec une bonne réponse à l'EPO)

- *CECR1/ADA2* (transmission autosomique récessive avec des variants associés au syndrome DADA2 où est rapporté une présentation précoce avec érythroblastopénie)

Actuellement on identifie une mutation chez 80% des patients atteints d'un SABD (Da Costa et al. 2020).

Le bilan génétique peut être réalisé par des techniques de séquençages haut débit (NGS) et avec des techniques permettant la recherche de grandes délétions (LBMR, (Pr L. Da Costa, laboratoire d'Hématologie, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre). En l'absence de mutation identifiée, une étude de type exomes ou du génome (PFMG) peut être réalisée.

b) Manifestations cliniques

Le diagnostic est le plus souvent fait tôt dans la vie, en règle générale vers 2-3 mois (âge médian au diagnostic) et avant 1 an. Un diagnostic chez des enfants plus âgés voire à l'âge adulte est cependant possible ; il s'agit alors de formes avec anémie peu sévère voire absente.

Chez le petit enfant, le tableau clinique associe une pâleur isolée et une dyspnée responsable de difficultés lors des tétées.

L'anémie, le plus souvent macrocytaire avec réticulocytopénie est typiquement isolée sans splénomégalie ni signe d'hémolyse, et sans manifestations en rapport avec une atteinte des autres lignées hématopoïétiques.

Plus de la moitié des patients ont un retard de croissance et des malformations associées, les plus fréquentes étant des malformations des pouces (dont le classique pouce tri-phalangé), de l'aire céphalique (fentes labio-palatines), du cœur et des malformations urogénitales mais de très nombreuses autres malformations ont été rapportées (Willig et al. 1999).

En dehors du bilan d'une anémie, les autres circonstances du diagnostic peuvent être :

- Bilan de malformations congénitales voire d'un syndrome polymalformatif avec ou sans anémie (valeur d'une macrocytose isolée)

- Bilan d'anomalies mineures de la NFS dont une macrocytose isolée ou une neutropénie ; la lignée plaquettaire est le plus souvent conservée

- Bilan d'un déficit B avec hypogammaglobulinémie
- Syndrome myélodysplasique survenant chez un sujet « jeune » (avant 60 ans)
- Cancer inhabituel par son âge ou ses caractéristiques et intolérance hématologique inattendue à la chimiothérapie (besoins transfusionnels)
- Anasarque foeto-placentaire (hydrops foetalis) et des complications au cours de la grossesse
- Enquête familiale avec diagnostic d'une SABD chez un porteur asymptomatique au moment de l'étude

Le diagnostic de SABD repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques.

Dans un contexte clinique évocateur, les éléments biologiques en faveur d'un SABD sont surtout :

- à la numération : une anémie isolée, macrocytaire, non régénérative ; la réticulocytopénie (<20x10^9/L) peut être majeure dans les formes avec besoins transfusionnels avec une absence de tout réticulocytes en périphérie. A l'inverse certains patients auront une hémoglobine normale ou subnormale, des réticulocytes présents et simplement une macrocytose voire un hémogramme normal
- une atteinte des autres lignées, sans impact clinique, peut être présente : thrombocytose (nouveau-nés uniquement), thrombopénie modérée, neutropénie, lymphopénie (en dehors de toute corticothérapie). Exceptionnellement la neutropénie peut être sévère (gène *RPL35a* muté le plus souvent dans ces cas)
- la mise en évidence d'une érythroblastopénie au myélogramme (<5% d'érythroblastes totaux) ; dans le cas d'une anémie sévère avec besoins transfusionnels (chez un patient non anémique le myélogramme peut être normal) le SABD n'est pas associé à des signes de dysérythropoïèse au myélogramme. La richesse globale de la moelle et les autres lignées sont normales le plus souvent. Elle peut apparaître pauvre chez l'adulte. Le myélogramme reste recommandé au diagnostic
- un taux élevé d'hémoglobine fœtale au-delà de 6 mois de vie un taux élevé d'une enzyme du globule rouge chez 90% des patients : l'adénosine désaminase érythrocytaire (ADAe), qui n'est dosée que dans très peu de laboratoires (Dr S. Sanquer, Service de Biochimie B, Hôpital Necker, Paris) et qui doit être évaluée avant toute transfusion de culots érythrocytaires (ou après 3 mois sans transfusion)
- l'étude du profil des ARN ribosomiques est actuellement utilisée en recherche pour valider une mutation non préalablement rapportée
- Le diagnostic génétique permet de confirmer la présence d'une mutation chez 80% des patients. Le diagnostic est fait le plus souvent par NGS. Si celui-ci est négatif, il faut rechercher des grandes délétions (20% des cas) par une technique appropriée (type puce CGH-array à façon). En l'absence de mutation identifiée après un NGS ciblé et une CGH, il faut avoir recours au séquençage d'exomes ou de génomes (le PFMG est adapté à l'exploration de ces patients).

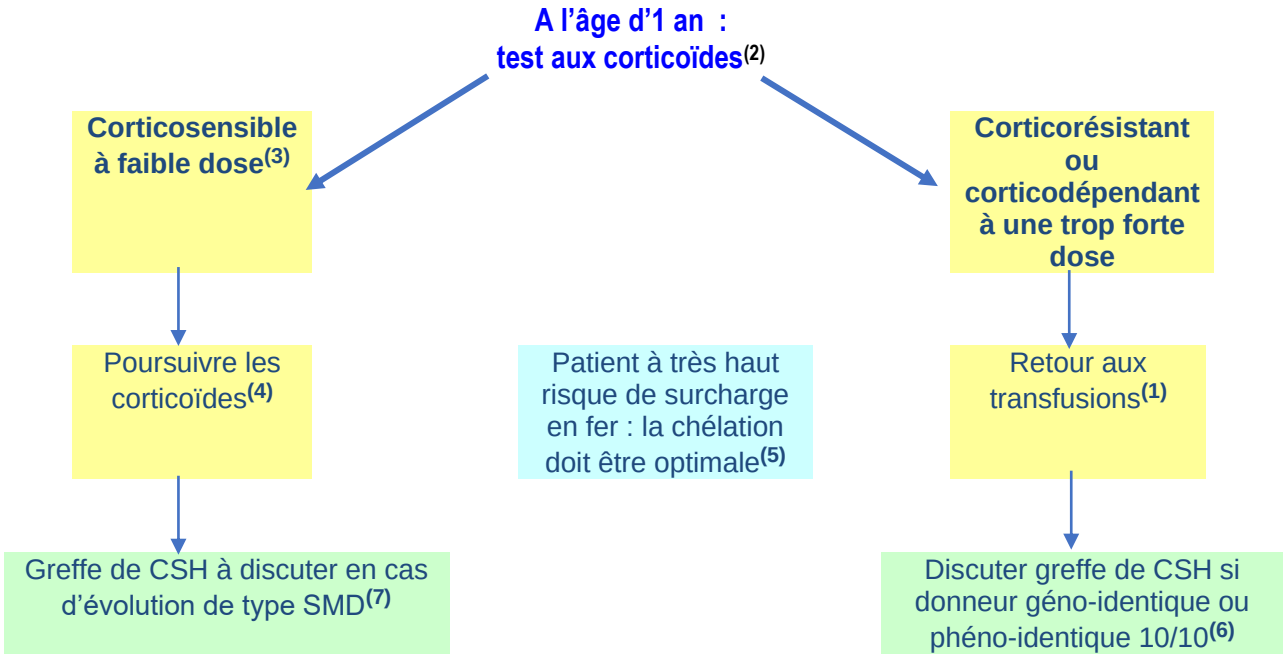
c) Prise en charge Hématologique

Modalités de prise en charge de l'anémie chez un patient atteint d'ADB

Enfant de moins de 1 an

↓

Transfusion[1]
NB : chélation ± à débuter avant 1 an



(1) : maintenir Hémoglobine > 9 g/dL
(2) : le test peut être décalé si retard de croissance important et transfusions bien tolérées sans surcharge en fer trop importante. Ce test peut être fait quel que soit l'âge en cas de diagnostic tardif et aussi à l'âge adulte chez des patients ayant eu une phase d'indépendance thérapeutique après avoir été traité dans l'enfance
(3) : posologie maximale tolérable : 0,30 mg/kg/j selon le consensus international mais l'idéal est une posologie < 0,15 mg/kg/j
(4) : la corticothérapie au long cours doit être discutée en fonction de son efficacité et de sa toxicité. Un retour aux transfusions peut être préférable pour le patient. A discuter en particulier en période pré-pubertaire, pour optimiser la croissance, et à l'âge adulte où on observe régulièrement une perte relative de corticosensibilité.
(5) : objectifs de chélation : ferritine entre 300 et 500 µg/L et absence de surcharge en fer à l'IRM hépatique (CFH < 36 µmol/g)
(6) : le consensus actuel ne considère que ces types de greffe. La greffe doit être faite idéalement avant 5 ans voire avant 3 ans.
(7) : ces patients font des SMD précoces par rapport à la population générale et sont donc des candidats potentiels à une allogreffe.

i Patient sous support transfusionnel

Le consensus actuel est de ne pas utiliser les corticoïdes chez l'enfant de moins de 1 an.

Le support transfusionnel doit permettre chez l'enfant une croissance et un développement psychomoteur normaux et assurer une qualité de vie correcte chez l'adulte. Le seuil de transfusion recommandé est de 9,0 à 9,5 g/dL ; la tolérance à l'anémie chronique diminue vite avec l'âge et certains patients adultes peuvent nécessiter un support plus important.

L'intervalle entre 2 transfusions est de 3 à 4 semaines ; certains patients, qui gardent une réticulocytose significative peuvent être transfusés moins souvent.

Comme chez tout patient régulièrement transfusé, un bilan sérologique doit être fait au moins 1 fois par an. La vaccination contre l'hépatite B, si le patient n'est pas immunisé, est recommandée.

Le suivi de la surcharge en fer doit être particulièrement rigoureux : il est établi que les patients ABD sont à risque plus élevé de surcharge en fer que d'autres patients transfusés , à support transfusionnel égal, (Porter et al. 2014). Ceci est particulièrement marqué chez les petits enfants qui peuvent constituer très rapidement une surcharge tissulaire sévère, y compris au niveau cardiaque, en sachant que les chélateurs sont de maniement difficile à cet âge.

La chélation doit donc être optimale, discutée dès que la ferritine dépasse 500 µg/L, et débutée souvent avant l'âge de 2 ans.

Les objectifs consensuels chez ces patients sont de maintenir la ferritine en dessous de 500 µg/l et la charge en fer hépatique (CHF ; déterminée par l'IRM hépatique) et cardiaque (mesure du T2* myocardique par IRM) dans les valeurs usuelles.

Pour les posologies se référer au chapitre 9.

La Déféripprone est classiquement non-recommandée chez les patients SABD du fait d'un risque avéré plus élevé d'agranulocytose (estimée à 10%) : sa prescription ne peut être envisagée qu'en 3ème intention chez un patient ayant une surcharge en fer non contrôlée, après discussion en RCP et après avoir éduqué le patient et son entourage au sujet du risque infectieux (médicalisation de tout épisode fébrile avec recommandations écrites fournies au patient) (Lecornec et al. 2022).

L'intensité de la surcharge en fer chez ces patients impose souvent de recourir à une association de 2 chélateurs.

Les intérêts d'une association de chélateurs sont multiples :

- Synergie

- Protection 24h/24 et 7j/7 contre le fer non lié à la transferrine (NTBI). Dans l'absolu, il faudrait donner un chélateur tous les jours et avoir une couverture de l'ensemble du nycthémère. Si patient sous DESFERAL, traité 5 jours sur 7, on peut par exemple donner 2 jours de déférasirox les jours sans DESFERAL. Le déférasirox permet une meilleure couverture du nycthémère s'il est donné en 2 prises (avec par ailleurs une meilleure tolérance).

- Ceci permet aussi souvent de limiter les effets secondaires de chaque médicament.

- Meilleure adhésion du patient

L'évaluation de la surcharge en fer doit se faire :

- Par le suivi des ferritinémies : celles-ci doivent être évaluées juste avant une transfusion et si possible de façon mensuelle dans le même laboratoire. Si un taux de ferritine isolé ne permet pas d'estimer la surcharge tissulaire, la prise en compte de l'évolution des taux, des chélateurs prescrits et de l'histoire du patient permet le plus souvent un suivi adéquat.

- Le suivi du coefficient de saturation de la transferrine est surtout utile en début de programme transfusionnel pour juger de la mise en place de la surcharge en fer. Un coefficient de saturation (CS) supérieur à 60-70% est associé à la présence de fer non lié à la transferrine. Il peut aussi être évalué chez un patient très bien chélaté mais il est très rare néanmoins d'arriver à faire baisser le CS dans une zone adéquate (< 60%).

- L'IRM hépatique doit être réalisée au plus tard à l'âge de 5 - 6 ans, et éventuellement plus tôt en cas de surcharge non contrôlée, et ensuite tous les 12 à 24 mois selon le degré de surcharge. L'IRM

cardiaque doit aussi être évaluée régulièrement ; au minimum lors de la première évaluation puis selon les résultats et l'évolution de la surcharge en fer.

A noter que chez les patients qui ont des taux de ferritine autour de 500 µg/L, le risque de toxicité des chélateurs est plus important. Il faut s'assurer que le contrôle est également bon au niveau tissulaire mais le plus souvent il faut baisser la posologie des chélateurs, en particulier du déférasirox, pour éviter les problèmes de toxicité.

Autres suivis systématiques chez les patients transfusés :

- Surveillance de la toxicité des chélateurs : doit être faite selon les recommandations usuelles.

- Bilan régulier (1/an) pour dépister les atteintes endocriniennes, hépatiques et cardiaques de l'hémochromatose.

ii Patient sous corticoïdes

Test aux corticoïdes : la corticosensibilité doit être évaluée après l'âge de 1 an. Ce délai permet de limiter l'impact sur la croissance et la taille définitive à l'âge adulte.

Ceci peut néanmoins être modulé : en cas de retard de croissance important et si les transfusions sont bien tolérées chez un enfant sans surcharge en fer non contrôlée, on pourra décaler le test à 18 mois ; en revanche dans un pays où le support transfusionnel n'est pas fiable, un essai plus précoce peut se discuter.

La posologie de départ chez l'enfant (comme chez l'adulte) est de 2 mg/kg/j en 2 prises sans dépasser 80 mg. Les patients répondeurs ont une crise réticulocytaire autour de J10 : si celle-ci est confirmée, on peut baisser les corticoïdes dès J15 et ensuite tous les 15 jours par paliers de 0,5 mg/kg sous réserve que les réticulocytes se maintiennent et que le taux d'hémoglobine se normalise. A partir de ce seuil, on fera des paliers plus progressifs, de 0,1 mg/kg toutes les 2 à 4 semaines, pour déterminer la posologie minimale permettant de maintenir le taux d'hémoglobine supérieur à 9 g/dL. Le consensus retient 0,30 mg/kg/j comme posologie maximale tolérable au long cours. L'idéal, souvent atteint chez les « vrais » corticosensibles, est d'avoir une posologie inférieure à 0,15 mg/kg/j en sachant que pour certains patients l'érythropoïèse peut être maintenue grâce à une posologie qui peut apparaitre comme « homéopathique ».

Une fois que la posologie minimale est définie, elle peut éventuellement être doublée et donnée 1 jour sur 2, même si le bénéfice sur la croissance lié à ceci est actuellement rediscuté et que cette modalité peut être associé à un certain degré d'insuffisance surrénale 1 jour sur 2.

En cas de rechute du taux de réticulocytes lors de la décroissance initiale, il faudra, selon les cas conclure soit qu'on a baissé en deçà de la posologie minimale et revenir en arrière, soit (si cette rechute est précoce) à une cortico-dépendance à une dose trop élevée et revenir aux transfusions.

Les patients non répondeurs à J15 devront recevoir encore 15 jours de corticoïdes à 2 mg/kg avant de conclure à une cortico-résistance primaire ; en cas de non réponse les corticoïdes seront arrêtés en 1 semaine. Un deuxième test aux corticoïdes peut être proposé à distance notamment pour confirmer une indication d'allogreffe ou à l'âge adulte, mais un résultat plus favorable est rare.

Le SABD est le seul exemple de maladie humaine où les corticoïdes peuvent être prescrits à partir de l'âge de 1 an pour une durée indéterminée (traitement « à vie ») et leurs effets secondaires doivent être

régulièrement évalués, même à très faible posologie, en particulier pour l'atteinte osseuse systématique qui justifie un suivi en ostéodensitométrie. Une supplémentation en vitamine D doit être systématique.

La poursuite de la corticothérapie doit être régulièrement discutée en fonction de son efficacité (certains patients SABD perdent leur corticosensibilité avec le temps et ne maintiennent pas un taux d'hémoglobine compatible avec une bonne qualité de vie), et de ses effets secondaires. Chez ces patients avec une « double peine » (toxicité et taux d'Hb insuffisant) il faut revenir à un support transfusionnel.

Un arrêt transitoire d'une corticothérapie efficace peut être indiqué dans différentes circonstances :

- Période pré-pubertaire : afin d'optimiser la poussée de croissance pubertaire et la taille définitive. Même de très faibles posologies (< 0,15 mg/kg/j) ne permettent pas une poussée de croissance pubertaire normale. Ceci devra être discuté entre l'endocrinopédiatre et le patient en sachant que l'arrêt des corticoïdes devra être de 2 à 3 ans.
- Traitement par hormone de croissance (cf. infra).
- Grossesse : en cas de corticothérapie à dose relativement élevée et d'autant plus que l'anémie physiologique de la grossesse peut « décompenser » l'anémie ; à discuter avec l'équipe obstétricale

Des phases d'indépendances thérapeutiques après une période de corticothérapie ou de transfusions peuvent survenir (Lecornec et al. 2026). Dans une étude du registre Français, 42 patients sur 125 ayant répondu aux corticoïdes sont en indépendance thérapeutique lors de l'analyse (Willig et al. 1999). Ces indépendances thérapeutiques s'observent le plus souvent soit chez le petit enfant (avant 2 ans), soit au moment de l'adolescence.

Dans de très rares cas une réversion somatique au niveau d'une CSH a pu être démontrée ; dans les cas rapportés il s'agit de disomie uniparentale (avec perte du locus porteur de l'allèle muté).

Les patients non traités gardent des anomalies mineures de l'hémogramme (taux d'Hb limite, macrocytose, HbF élevée, tendance à la neutropénie).

Ils doivent être régulièrement suivis car une « rechute » de l'anémie peut survenir à l'âge adulte et ils ont par ailleurs le même risque de tumeurs solides ou d'hypogammaglobulinémie que l'ensemble des patients SABD.

iii Allogreffe de moelle

- Une **indication de greffe** de moelle doit être discutée :

- <u>Chez tout enfant corticorésistant</u> et dépendant des transfusions. Les résultats de la greffe sont meilleurs chez les enfants de moins de 10 ans et les recommandations actuelles sont de faire celle-ci si possible avant 5 ans et idéalement sans surcharge en fer trop importante. Il est généralement admis que les greffes sont trop risquées pour des patients adultes, cependant chez les adolescents ou les adultes jeunes sans comorbidités, une allogreffe peut être discutée au cas par cas.

On peut considérer 2 types de donneurs :

- Soit un donneur géno-identique : ceci suppose qu'on ait exclu la maladie sur la NFS+réticulocytes+dosage eADA+screening moléculaire chez le donneur, ce qui peut être

difficile en l'absence de mutation identifiée ; au moindre doute il faudra discuter de choisir un donneur non apparenté.

- Soit un donneur non apparenté 10/10 compte tenu des bons résultats actuels (Strahm et al. 2020).

- Chez tout patient présentant une évolution clonale ; ceci bien sûr quel que soit son âge et le type de donneur.

Très rarement d'autres situations cliniques peuvent faire discuter une allogreffe : neutropénie sévère (gène *RPL35a*) ou surcharge en fer non contrôlable.

- Le recours à un donneur alternatif (donneur volontaire non apparenté de compatibilité HLA < 10/10 ou donneur haploidentique) ne doit être discuté qu'en cas d'hémopathie myéloïde (SMD ou leucémie aigüe) ou dans des situations particulières qui justifient de valider ces indications en RCP. Le recours au sang placentaire non apparenté ne conduit pas à des résultats satisfaisants et ceci a été confirmé récemment mais les études rapportant ces résultats décevants sont anciennes (Mugishima et al. 2007; Volt et al. 2026).

- **Modalités de la greffe** :

Compte-tenu des résultats rapportés dans la littérature, le recours à la greffe doit de préférence intervenir entre l'âge de 2 et 10 ans. Avant 2 ans, le risque de toxicité est majoré. Au-delà de 10 ans, les résultats de la greffe sont significativement moins bons en termes de survie sans maladie et sans GVH (GRFS).

Le conditionnement recommandé est myéloablatif puisque ces patients présentent une moelle riche :

- busulfan adapté au poids de l'enfant et conformément au RCP (associé à une pharmacocinétique avec des cibles standards d'aire sous la courbe, à savoir 900-1350µMolxMin) en 4 jours de J-5 à J-2, fludarabine 30mg/m²/j x 5 jours de J-6 à J-2 et sérothérapie (Thymoglobuline® 2.5 mg/kg/j x4 jours).

ou

- un conditionnement à toxicité réduite à base de tréosulfan et de fludarabine +/- du thiotepa et sérothérapie (Thymoglobuline® 2.5 mg/kg/j x4 jours). Le RCP du tréosulfan prévoit une adaptation de la posologie de cette molécule à la surface corporelle (SC) : 10g/kg/j pour les enfants dont la surface corporelle est inférieure à 0.5m², 12g/kg/j pour les enfants dont la surface corporelle est comprise entre 0.4 et 1m² et 14g/kg/j pour les patients dont la surface corporelle est supérieure à 1m². A noter, cette molécule n'a pas actuellement d'AMM (au12/2022) en traitement des pathologies non malignes en pédiatrie.

Il n'y a aucune indication à l'irradiation corporelle totale.

La prophylaxie de la GVH est standard, basée sur un inhibiteur de calcineurine associé à du méthotrexate « court » ou du mycophénolate mofétyl en cas de recours à un greffon de sang placentaire apparenté.

La source cellulaire à privilégier est la moelle osseuse (afin de diminuer le risque de GVH chronique).

iii Autres traitements de l'anémie

Il n'y a pas à ce jour d'autre traitement médicamenteux validé de l'anémie que les corticoïdes.

L'érythropoïétine, le sotatercept ou la ciclosporine ne sont pas actifs. Un essai clinique a confirmé l'inefficacité de l'eltrombopag (Duncan et al. 2024).

Seule la leucine, donnée à raison de 700 mg/m² x 3 par jour, a été associée à de très rares réponses hématologiques. La réponse hématologique est évaluée après 3 à 6 mois. L'impact sur la croissance staturo-pondérale est lui plus fréquent (40%) et peut justifier son emploi systématique chez l'enfant (Vlachos et al. 2020).

De très rares réponses hématologiques ont été rapportées sous metoclopramide (Abkowitz et al. 2002). La posologie est de 1 dose/poids x 3 par jour (10 mg x 2 chez l'adulte). Les effets secondaires doivent être surveillés attentivement (syndrome extrapyramidaux et syndrome malin des neuroleptiques, allongement du QT).

d) Prise en charge des autres atteintes d'organes

Le suivi de ces patients doit être multidisciplinaire et va impliquer des pédiatres et des médecins d'adulte de différentes spécialités.

- Suivi de la croissance

Les patients SABD ont un risque élevé de petite taille à l'âge adulte. Les causes sont multiples :

- Petite taille syndromique et RCIU
- Rares déficits en hormone de croissance (avec ou sans anomalie de la région hypophysaire en imagerie)
- Effets des corticoïdes
- Effets de la surcharge en fer
- Retard pubertaire
- Anémie chronique

Ceci justifie un suivi de la croissance de ces enfants et au moins une consultation systématique en endocrinologie pédiatrique.

Un traitement par hormone de croissance, démontré comme efficace sur ce terrain (Vlachos et al. 2012), pourra être proposé par un endocrinopédiatre aux enfants ayant les retards de croissance les plus sévères, dans le cadre des indications habituelles de ces traitements. A noter que la mise en route d'un traitement par GH doit être associé au mieux à un arrêt de la corticothérapie et à la mise en place d'un support transfusionnel. Plus récemment, il a été proposé un traitement par leucine qui pourrait améliorer la croissance staturo-pondérale des enfants SABD (Vlachos et al. 2020).

- Suivi immunologique

Les patients SABD ont souvent une lymphopénie et ceci peut être lié ou non à la corticothérapie. Des évolutions de type DICV (déficit immunitaire commun variable) ont été rapportées et ceci justifie le dosage annuel des IgG, IgA, et IgM. Une substitution par immunoglobulines peut s'avérer requise en cas d'hypogammaglobulinémie sévère symptomatique mais ceci ne concerne que de très rares patients.

- Risque oncologique

Les patients SABD ont un risque augmenté d'hémopathies malignes et de cancers.

1) SMD et LAM

Le risque d'hémopathie myéloïde est augmenté par rapport à la population générale. Ces hémopathies myéloïdes surviennent à un âge plus jeune que dans la population générale, le plus souvent à partir de 50-60 ans (Vlachos et al. 2012; Lecornec et al. 2026). Il existe peu de données publiées sur les caractéristiques de ces hémopathies myéloïdes qui semblent néanmoins péjoratives (fréquence des caryotypes complexes et des mutations de *TP53* (Lecornec et al. 2026)

Chez tous les patients, y compris en cas d'indépendance thérapeutique, la NFS avec compte des réticulocytes doit être suivie tous les 3 mois ; toute modification inhabituelle de la NFS doit faire discuter la pratique d'un myélogramme. A ce jour, il n'y a pas de recommandations en ce qui concerne la pratique de myélogrammes systématiques ou d'études d'un panel myéloïdes sur un prélèvement sanguin dans le suivi (Cuccuini et al. 2023).

2) Tumeurs solides

Le risque de cancers solides est aussi augmenté et ceci a été objectivé par 2 études successives du registre américain (Vlachos et al. 2012, 2018). L'âge médian de la première tumeur est de 41 ans, mais des cancers ont été rapportés à partir de 20 ans (Lipton et al, Gene 2022). Les types de cancers observés sont variables ; les 2 cancers apparaissant significativement plus fréquents que dans la population générale sont l'ostéosarcome et le cancer du côlon. Une étude internationale est en cours pour déterminer si le risque est augmenté pour d'autres cancers.

Le consensus international est de recommander la pratique de coloscopies systématiques tous les 5 ans à partir de 20 ans et de suivre les recommandations établies pour la population générale (Lipton et al. 2021; Wlodarski et al. 2024).

Cette surveillance doit être poursuivie après l'allogreffe.

Les patients et leurs médecins traitant doivent être informés du risque augmenté de cancers.

Les patients doivent connaître les principaux symptômes nécessitant une consultation spécialisée, et eux et leurs médecins doivent au minimum suivre les recommandations données pour la prévention du cancer dans la population générale.

i Récapitulatif du suivi annuel des patients SABD

Chez tous les patients	NFS-réticulocytes au moins trimestrielle ; myélogramme si anomalie à la NFS IgG, IgA, IgM 1/an Coloscopie /5 ans à partir de 20 ans
Chez les patients sous corticoïdes	Bilan métabolique annuel Taux de vitamine D 1/an Ostéodensitométrie /2 à 3 ans
Chez les patients transfusés	Bilan sérologique viral (VIH, VHB & VHC, HTLV) : 1/an Ferritine : avant chaque transfusion

	IRM hépatique et myocardique /12 à 24 mois selon degré de surcharge ECG & échographie cardiaque : /12 à 24 mois ; si surcharge myocardique à l'IRM : Holter Suivi endocrinologique 1/an : hormones sexuelles, T4L et TSHus, PTH, HbA1c Suivi toxicité & effets secondaires des chélateurs : FO, examen du cristallin (déférasirox) : /1 à 2 ans Audiogramme (déférasirox, déféroxamine) : /1 à 2 ans Echographie rénale : recherche de lithiases (déférasirox, déféroxamine) : /2 à 3 ans Carence en Zinc : 1/an

i Conseil génétique et assistance médicale à la procréation

Il s'agit le plus souvent de cas sporadiques ou *de novo* avec un risque quasi nul dans ces cas de récurrence de la maladie, au risque près d'un mosaïcisme germinal qui reste exceptionnel. Il n'a pas été décrit d'anticipation génétique dans le SABD. On ne peut prévoir la gravité du phénotype (hématologique et extra-hématologique) d'un enfant à naître que cela soit en fonction du gène ou de la mutation identifiée, ou du phénotype du parent ou d'un autre membre de la fratrie atteint.

Dans les familles à transmission dominante (un des deux parents est porteur, qu'il exprime ou non la maladie), les parents doivent être informés que le risque de naissance d'un enfant atteint est de 50% et qu'on ne peut exclure la naissance d'un enfant sévèrement atteint. Pour les patients, le risque de transmission à leur descendance est également de 50%.

De très rares cas sont liés à l'X (*TSR2*, *GATA1*) ou de transmission autosomique récessive (*HEATR3*).

Ceci justifie un conseil génétique qui doit être proposé à tous les parents et patients adultes. Il est indispensable si les parents souhaitent avoir un autre enfant par procréation médicale assistée.

Ceci implique que la mutation ait été identifiée et affirmée comme pathologique et que celle-ci permette, pour un DPI, une analyse sur l'ADN extrait des quelques cellules de l'embryon.

La pratique de la sélection d'un embryon à la fois non atteint et HLA-identique avec un frère ou une sœur malade (double sélection) n'est plus pratiquée actuellement en France.

i Grossesse

Les grossesses chez les patientes SABD sont des grossesses à haut risque (Faivre et al. 2006).

Ceci justifie leur suivi dans des maternités de niveau 3.

La dose nécessaire de corticoïdes peut être trop élevée pour le développement fœtal et doit être discutée avec l'équipe obstétricale ; ceci peut impliquer la mise en place d'un support transfusionnel pendant la grossesse. Celui-ci peut aussi être nécessaire chez une femme en indépendance thérapeutique mais avec un taux d'hémoglobine trop bas. Chez une femme sous support transfusionnel, les apports transfusionnels doivent le plus souvent être augmentés.

Dans tous les cas, l'objectif pendant la grossesse est en effet de maintenir l'hémoglobine au-dessus de 10,5 g/dl par analogie avec les données obtenues chez les femmes thalassémiques.

Les chélateurs étant contre-indiqués pendant la grossesse, celle-ci devra au mieux être anticipée avec une période préalable d'intensification de la chélation.

Le suivi échographique doit être vigilant aux risques :

1) d'atteinte du fœtus :

- dépistage de malformations sévères par des échographies fœtales morphologiques
- dépistage d'une anémie fœtale sévère avec hydrops foetalis (rare dans l'ABD mais possible) pouvant nécessiter des transfusions *in utero*.
- une NFS avec réticulocytes et un test génétique effectués sur sang de cordon sont justifiés.

2) de complications maternelles de type vasculo-placentaires qui pourraient être prévenues par l'aspirine.

Le niveau de surcharge en fer devra être réévalué en fin de grossesse pour discuter des modalités de la reprise de la chélation.

4-Les syndromes SAMD9/SAMD9L

Il s'agit d'une entité d'aplasie médullaire d'origine constitutionnelle (AMC) identifiée en 2016 (Chen et al. 2016; Narumi et al. 2016) : les connaissances sur ce syndrome restent à ce jour limitées, en particulier pour les données de suivi à long terme.

a) Épidémiologie

Les données épidémiologiques sont limitées mais il s'agit d'une AMC non exceptionnelle en particulier pour les formes du petit enfant (avant 5 ans). Dans l'étude du CRMR, les mutations *SAMD9/SAMD9L* représentaient 9% des patients d'une cohorte de 179 patients, composée en majorité d'enfants (âge médian : 11 ans ; âge < 2 ans : 21%) présentant une AM d'allure constitutionnelle (maladie de Fanconi et autres formes d'AMC classiques exclues). Cette proportion monte à 18% si on ne considère que les cas (48% de la cohorte) pour lesquels une origine génétique est confirmée (Bluteau et al. 2018). Dans l'étude de l'EWOG et du Saint-Jude, ces cas représentent 8% d'une cohorte de 669 patients classés « syndromes myélodysplasiques de l'enfant » (Sahoo et al. 2021). A noter qu'on ne peut exclure une proportion notable de cas non diagnostiqués (pancytopénies rapidement résolutives).

La transmission est autosomique dominante et toutes les ethnies sont, a priori, concernées.

b) Génétique

Deux gènes peuvent être impliqués : *SAMD9* et *SAMD9L*. Ils sont apparentés et localisés en tandem sur le bras long du chromosome 7 (7q21.2). Les fonctions des protéines codées par ces gènes restent mal connues. Elles sont impliquées dans l'inflammation et les réponses antivirales et dans l'organogénèse ; elles joueraient également un rôle suppresseur de tumeurs. Enfin, au niveau cellulaire, elles sont impliquées dans la fusion endosomale et la traduction. La transmission est autosomique dominante et les mutations rapportées sont des mutations « gain de fonction » monoalléliques.

Il a été rapporté dans ce syndrome une proportion élevée d'évènements permettant un « sauvetage génétique somatique » soit une correction de l'aplasie grâce à l'émergence de clones porteurs d'une monosomie 7 délétant l'allèle muté, le plus souvent transitoire, de mutations somatiques « pertes de fonction » du gène en cause (corrigeant ou atténuant l'effet de la mutation germinale) ou d'une disomie uniparentale (avec perte de l'allèle muté et duplication de l'allèle normal).

A noter que des mutations de ces gènes ont été décrites associées à d'autres phénotypes :

- Calcinose familiale tumorale normophosphatémique : mutations germinales « perte de fonction » et bi-alléliques de *SAMD9*
- Maladie auto-inflammatoire avec réponse de type interféron excessive : mutations acquises « gain de fonction » de *SAMD9L*

c) Manifestations Cliniques

Initialement 2 syndromes cliniques distincts ont été rapportés : le syndrome Ataxie-Aplasie (lié à des mutations de *SAMD9L*) et le syndrome MIRAGE (lié à des mutations de *SAMD9*) ; MIRAGE est un acronyme reprenant les principaux éléments du phénotype : Myelodysplasia, Infections, Restriction of growth, Adrenal hypoplasia, Genital phenotype et Enteropathy (Chen et al. 2016; Narumi et al. 2016).

Avec l'augmentation du nombre de cas identifiés, il est devenu évident que ces descriptions initiales en 2 entités différentes ne reflètent pas la réalité clinique ; on admet aujourd'hui qu'aucun de ces signes cliniques n'est spécifique d'un gène donné et on préfère parler de syndrome SAMD9/SAMD9L. L'expression clinique reste très hétérogène et certains patients n'ont pas de phénotype extra-hématologique lors du diagnostic d'AM (même si celui-ci pourra être révélé par des examens approfondis ou apparaitre au cours du temps) alors que d'autres patients auront eu un tableau clinique initialement dominé par des atteintes extra-hématologiques parfois très sévères voire responsables d'un décès précoce (syndrome MIRAGE).

L'étendue exacte du phénotype extra-hématologique reste à définir ; les principales atteintes extra-hématologiques sont rapportées ci-après.

Organe & localisation	Signes cliniques
Morphotype et croissance	- retard de croissance intra-utérin - petite taille
Système endocrinien	- Hypoplasie surrénalienne et insuffisance surrénalienne

Système génital	- Hypogonadisme
Poumons	- Protéinose alvéolaire
Gastro-intestinale	- Entéropathie avec diarrhée chronique et malabsorption
Système nerveux central	- Ataxie (pouvant n'apparaître qu'à l'âge adulte voire chez le sujet âgé) - Anomalies de la substance blanche à l'IRM (enfants)

L'atteinte hématologique est celle d'une hypoplasie ou d'une AM avec un risque d'évolution clonale.

Devant une aplasie médullaire de l'enfant, les éléments cliniques et hématologiques pouvant faire évoquer un syndrome SAMD9/SAMD9L sont :

- Des antécédents familiaux évocateurs
- Le jeune âge (< 5 ans) ; même si une révélation plus tardive est possible
- L'absence d'antécédents de thrombopénie néonatale (qui évoquerait une amégacaryocytose), de tableau sévère de type Hoyeraal-Hreidarsson (qui évoquerait une téloméropathie) ou d'un syndrome MECOM, soit les 3 autres entités d'AMC que l'on peut voir chez le petit enfant
- Le caractère relativement aigu (alors que c'est le caractère progressif qui est classiquement évocateur d'une forme constitutionnelle), parfois au décours d'un épisode infectieux ou d'une vaccination
- La présence d'une monosomie 7 présente dès le diagnostic
- L'impression d'une amélioration rapide et spontanée de la NFS-pl

d) Diagnostic

Comme dans toutes les AMC, l'HbF peut être anormalement élevée au diagnostic.

Le myélogramme sera en faveur d'une aplasie médullaire ou d'une hypoplasie médullaire ; peut être présente une dysmégacaryopoïèse typique d'une monosomie 7. Une BOM peut être indiquée pour confirmer la pauvreté de la moelle, en sachant néanmoins que sa pratique n'est pas systématique, en particulier chez le petit enfant chez qui ce geste est fait sous anesthésie générale.

La présence d'une monosomie 7 au caryotype médullaire est évocatrice et celle-ci doit être recherchée également par FISH. Le caryotype médullaire peut aussi révéler la présence d'autres anomalies clonales et il faudra alors craindre une évolution leucémique. Ce risque doit être précisé par un NGS « myéloïde » recherchant des mutations acquises de gènes impliqués dans les SMD et LAM.

Le diagnostic génétique, fait le plus souvent par NGS, va identifier la présence d'une mutation « gain de fonction » du gène *SAMD9* ou *SAMD9L*. A noter que les mutations rapportées sont souvent classées « variant de signification inconnue » (classe 3 selon la nomenclature de l'ACMG) et peuvent être d'interprétation difficile. Le NGS sur le sang peut aussi révéler la présence de clones avec mutations

acquises du même gène faisant évoquer la mise en place d'un phénomène de sauvetage génétique somatique (ces mutations sont le plus souvent en cis) et qui peuvent aider à retenir la causalité d'un VSI. La mutation peut être totalement perdue dans le sang (cellules mononuclées) via une monosomie 7 ou une disomie uniparentale acquise, ce qui nécessite alors une analyse sur des cellules non hématopoïétiques comme des fibroblastes cutanés.

Enfin une enquête familiale doit être réalisée. Elle peut identifier un phénotype évocateur chez le parent transmetteur ou un membre de sa lignée. Le test génétique peut aussi identifier une hématopoïèse pauci-clonale chez le parent atteint, témoignant qu'il a fait une AM (identifiée comme telle ou pas) et qu'il a « corrigé » son hématopoïèse. Là aussi la mutation germinale d'un parent porteur peut passer inaperçue à cause d'une correction complète par disomie monoparentale acquise, ce qui peut conduire à penser à tort que la mutation du cas index est *de novo*.

e) Suivi et prise en charge hématologique

La possibilité de correction spontanée de l'AM fait de cette entité une situation très particulière. De même que la fréquence de la monosomie 7 qui est classiquement un facteur de mauvais pronostic, indiquant une allogreffe en urgence, et qui ici peut être vue comme un évènement favorable, qui peut permettre pendant un temps la correction de l'hématopoïèse.

La situation est encore complexifiée par l'absence :

- De données précises permettant de connaitre la proportion de patients qui vont « corriger » leur hématopoïèse
- De critères permettant de prédire l'évolution soit vers une correction complète de l'atteinte médullaire (avec alors perte de la monosomie 7), soit vers une transformation leucémique.

De ce fait la PEC de ces patients doit être discutée en RCP.

Les **éléments essentiels pour décider de la stratégie thérapeutique** sont :

- Le suivi des hémogrammes (1 fois par semaine voire plus selon les signes cliniques chez un patient transfusé en plaquettes, à 1 fois par mois chez un patient avec pancytopénie modérée) : évidence d'une amélioration ou non des comptes. Celle-ci peut être « paroxystique » très peu de temps après le diagnostic ou beaucoup plus progressive. Elle peut être complète (NFS normale) ou partielle (persistance de cytopénies modérées).

- L'analyse cytologique du frottis médullaire (1 fois tous les 3 mois en cas de monosomie 7) : aggravation des aspects myélodysplasiques, apparition de blastes ; un avis d'un cytologiste expert peut être demandé auprès des hématologues du CRMR.

- La surveillance du caryotype médullaire : apparition d'autres anomalies chromosomiques connues comme associées à la progression leucémique.

Au caryotype, on retrouve une monosomie 7 isolée, parfois transitoire (Sahoo et al. 2021). Cette particularité est liée à un système de « sauvetage génétique somatique » (SGR) par perte progressive du chromosome 7 ou 7q qui contient l'allèle muté : soit par UPD7q (unidisomie parentale), soit par acquisition d'une mutation somatique perte de fonction de SAMD9/9Lmut (Sahoo et al. 2021; Cammenga 2024).

L'évolution favorable, souvent observée, est la disparition du clone avec monosomie 7 et l'expansion des clones avec variants *SAMD9/SAMD9L* somatiques qui vont permettre la normalisation de

l'hématopoïèse. Il n'a pas été à ce jour décrit d'évolution clonale tardive chez ces patients au sein des familles étudiées.

L'évolution défavorable est associée à la persistance de la monosomie 7, l'absence d'émergence de clones correcteurs et une évolution clonale au myélogramme (blastes), au caryotype et au NGS (telles que des mutations de *SETBP1*, *EZH2, RUNX1 ou des gènes de la voie RAS*).

A noter qu'il existe une discordance entre le pourcentage de clone 7q- dans les noyaux des cellules et dans les métaphases la présence de la monosomie 7 dans toutes les mitoses (avantage de pousse en culture), alors que le clone est moins important si évalué par FISH. L'association de la FISH reste donc obligatoire pour évaluer la clonalité réelle (Cuccuini et al. 2023).

- La surveillance moléculaire avec un double aspect :
    - Recherche d'éléments défavorables : apparition de mutations somatiques de gènes connus comme impliqués dans la progression leucémique
    - Recherche d'éléments favorables : apparition de mutations somatiques de SAMD9 ou de SAMD9L suggérant une correction génétique (plusieurs clones différents peuvent être identifiés et seront quantifiés et suivis).

Dans tous les cas, la recherche d'un donneur familial ou non apparenté doit être lancée de principe afin d'anticiper une potentielle indication de greffe.

En fonction de l'évolution, 3 situations peuvent être distinguées :

1) Impression rapide d'amélioration des comptes à la NFS : le patient pourra alors être suivi régulièrement selon les modalités décrites ci-dessus. A noter que cette amélioration peut être très progressive et pas toujours complète. La monosomie 7 en particulier peut persister plus d'un an.

Les éléments « rassurants » seront ici :

- L'amélioration sur un mode continu de la NFS (avec des variations possibles en cas d'infection)
- L'absence d'apparition d'autres anomalies chromosomiques et, au bout d'un certain temps, la baisse progressive de la monosomie 7 (à quantifier en FISH)
- L'absence d'apparition d'anomalies de gènes myéloïdes au NGS et l'apparition de clones « révertants » avec une VAF croissante

En cas de normalisation de l'hémogramme et de disparition de la monosomie 7, on propose (sous réserve des données encore limitées) une surveillance incluant un hémogramme tous les 3 mois et un suivi en NGS au CRMR annuellement. Un bilan médullaire sera réalisé en cas de doute sur une évolution vers une hémopathie. Le caryotype et la FISH 7q sont obligatoires pour évaluer la clonalité - 7/del(7q) (Cuccuini et al. 2023).

2) Présence d'éléments en faveur d'une transformation leucémique (notamment des variants somatiques acquis associés au diagnostic de SMD/LAM): indication à une allogreffe

3) Situation intermédiaire : pas de correction évidente mais pas d'éléments inquiétants non plus. Encore une fois, il n'existe pas de données actuellement pour préciser la proportion de patients qui vont effectivement mettre en place un « sauvetage génétique » ni pour déterminer un « délai d'attente » raisonnable. L'indication d'une greffe doit alors être discutée en RCP, en particulier si la pancytopénie est sévère, nécessitant des transfusions, et exposant à un risque d'infections sévères.

i-Allogreffe de CSH

L'allogreffe de CSH est le seul traitement curatif de l'AM en l'absence de correction spontanée et aussi le seul traitement d'un état pré-leucémique caractérisé.

Le choix d'un donneur géno-identique de la fratrie devra faire exclure qu'il est lui-même atteint, en sachant que des NFS normales ne peuvent suffire à rassurer et qu'une recherche génétique doit systématiquement être conduite ; en cas de doute, dans l'urgence, la préférence pour un donneur phéno-identique 10/10 peut être discutée.

Le pronostic de ces greffes semble standard en dehors des enfants avec atteintes extra-hématologiques sévères (syndrome MIRAGE). Il n'est pas rapporté de sensibilité particulière aux conditionnements de greffe ou de risque particulier de GVH.

Modalités de la greffe :

Peu de données sont actuellement disponibles dans la littérature et susceptibles de permettre d'émettre des recommandations « solides » quant aux modalités de greffe.

Néanmoins, on peut retenir :

- Une indication formelle de greffe lorsqu'il apparaît des anomalies caryotypiques ou des évènements clonaux additionnels à la monosomie 7, des signes croissants de myélodysplasie au myélogramme et/ou une transfuso-dépendance
- Le recours à un conditionnement myéloablatif standard voire à toxicité réduite, à savoir :
    - Busulfan adapté au poids de l'enfant et conformément au RCP (associé à une pharmacocinétique avec des cibles standards d'aire sous la courbe, à savoir 900-1350µMolxMin) en 4 jours de J-5 à J-2, fludarabine 40mg/m²/j x 4 jours de J6 à J-3 et sérothérapie.
    - Ou thiotépa 8mg/m² à J-7, tréosulfan 14g/m2/j de J-6 à J-4, fludarabine 40mg/m²/j de J-6 à J-3 et sérothérapie. A noter que ce conditionnement proposé par le groupe allemand EWOG-MDS ne prévoit pas d'adaptation des doses de tréosulfan en fonction de la SC, ce qui n'est pas conforme au RCP selon lequel la dose est de 10g/m2/j pour les enfants dont la surface corporelle (SC) est inférieure à 0.4 m², de 12g/m2/j pour les enfants dont la surface corporelle est comprise entre 0.4 et 1m² et de 14g/ m2/j pour les patients dont la surface corporelle est supérieure à 1m². A noter, cette molécule n'a pas actuellement d'AMM (12/2022) en traitement des pathologies non malignes en pédiatrie.
- Il n'y a pas de raison de recourir à l'irradiation corporelle totale
- L'existence de comorbidités sévères, en particulier chez les patients atteints d'un syndrome MIRAGE ou bien un tableau d'aplasie sévère prolongée sans signe de myélodysplasie, peuvent faire discuter le recours à un conditionnement d'intensité réduite en RCP nationale.
- La prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte est standard, basée sur un inhibiteur de calcineurine associé à du méthotrexate « court » ou du mycophénolate mofétyl en cas de recours à un greffon de sang placentaire.
- La source cellulaire à privilégier est la moelle osseuse (afin de diminuer le risque de GVH chronique extensive).

- Le recours à un donneur alternatif (donneur volontaire non apparenté de compatibilité HLA < 10/10 ou donneur haplo-identique), doit être discuté en RCP nationale aplasie, notamment en cas de SMD, d'acutisation ou d'AM sévère prolongée sans tendance à la correction.

ii- Les soins de support hématologiques

Les soins complémentaires seront ceux de toute aplasie. Le support transfusionnel sera adapté à la NFS-plaquettes avec comme pour toute AMC un souci « d'épargne transfusionnelle » pour éviter les allo-immunisations.

Les facteurs de croissance hématopoïétiques n'ont pas de place pour la correction des cytopénies mais peuvent être utilisés ponctuellement, en particulier le G-CSF qui peut être prescrit en cas d'infection sévère. La place des ARTPO n'est pas établie ne permettant pas de les recommander.

f) Suivi et prise en charge des aspects extra-hématologiques

L'étendue du phénotype extra-hématologique reste à décrire. La recherche d'atteintes d'organe doit être systématique, au moins pour les plus fréquentes et pour celles qui peuvent avoir un impact sur le développement de l'enfant.

Le bilan diagnostic orienté par la clinique, doit comporter au minimum :

- Une échographie abdomino-pelvienne (recherche d'une hypoplasie surrénale en particulier)
- Une échocardiographie (rares malformations cardiaques décrites sans qu'on puisse affirmer à ce jour qu'elles font partie du phénotype)
- Un bilan endocrinien (recherche d'une insuffisance surrénale)
- Un bilan neurologique et neurosensoriel avec évaluation neurologique et une IRM de l'encéphale
- Une évaluation par une psychologue

La prise en charge des atteintes initiales sera assurée par les spécialistes d'organe. Elle devra anticiper le développement de l'insuffisance médullaire ; en particulier si des interventions chirurgicales sont nécessaires, il est logique de les effectuer avant la survenue d'une thrombopénie sévère.

Le suivi de ces patients est le plus souvent multidisciplinaire et va impliquer des pédiatres et des médecins d'adultes de différentes spécialités ainsi que des membres de professions paramédicales.

A l'âge pédiatrique, ce suivi est dominé par la prise en charge des atteintes extra-hématologiques les plus sévères : entéropathie (pouvant nécessiter une alimentation parentérale), hypogonadisme, insuffisance surrénalienne, de la croissance et des aspects neuro-sensoriels et de développement.

Peu de données sont disponibles pour les patients adultes ; un suivi neurologique reste nécessaire (développement tardif possible d'une ataxie ou d'un syndrome pseudo-Parkinsonien). Il ne semble pas exister, dans l'état actuel des connaissances, de risque de SMD/LAM à l'âge adulte ou d'un sur-risque de tumeurs solides. En revanche, une hypogammaglobulinémie peut se mettre en place et devra être prise en charge selon les recommandations disponibles pour les déficits communs variables.

Ces patients doivent être suivis toute leur vie, y compris pour les patients non allogreffés.

i-Atteintes sensorielles et neurologiques, développement psychomoteur

Les patients atteints de syndrome SAMD9/SAMD9L peuvent présenter différents types d'atteintes neurologiques :

- Syndrome ataxique (avec hypotrophie cérébelleuse) ou syndrome pseudo-Parkinsonien
- Ataxie spinocérébelleuse
- Atteintes de la substance blanche pouvant être associées à des anomalies du développement.

Ceci justifie une évaluation et un suivi neurologique systématique chez l'enfant et l'adulte (développement tardif possible d'une ataxie ou d'un syndrome pseudo-parkinsonien).

ii- Suivi endocrinologique et gastroentérologique dont suivi de la croissance et de la puberté

Les patients SAMD9/SAMD9L ont un risque de petite taille à l'âge adulte. Les causes en sont potentiellement multiples :

- Lié à la maladie (petite taille syndromique), associé à un RCIU
- Anémie chronique (situation rare ici)
- Séquelles des traitements reçus (corticoïdes, conditionnement de greffe)

Ils peuvent également présenter une insuffisance surrénalienne liée à une hypoplasie des surrénales.

Des retards pubertaires sont possibles qu'il faudra dépister et éventuellement prendre en charge par un traitement hormonal substitutif. Un traitement par hormone de croissance peut être indiqué.

Ceci justifie un suivi systématique par un endocrinopédiatre systématique.

Les enfants peuvent développer une entéropathie pouvant nécessiter une alimentation parentérale.

iii- Cancers solides

Un sur-risque « spontané » de tumeurs solides n'est pas rapporté à ce jour chez ces patients.

Celui-ci peut néanmoins exister pour les patients allogreffés.

D'une manière générale on peut craindre chez ces patients une réserve médullaire réduite (hématopoïèse pauci-clonale ou patient greffé) et une mauvaise tolérance hématologique à la chimiothérapie.

iiii- Suivi immunologique

Comme tous les patients atteints d'AMC non greffés, ces patients, même s'il existe encore peu de données disponibles, sont à risque de développement à l'âge adulte d'un déficit immunitaire essentiellement B.

Ceci justifie la surveillance annuelle des taux d'immunoglobulines (IgG, IgA, IgM).

iiiii- Reproduction et grossesse

Ces patients peuvent présenter un hypogonadisme et de fait une fertilité réduite, d'autant plus s'il existe des malformations uro-génitales et un risque de séquelles induites par l'allogreffe de moelle.

Les patients doivent pouvoir bénéficier de consultations d'assistance à la procréation.

iiiiii- Suivi génétique

Le diagnostic génétique permet d'affirmer le diagnostic et de vérifier si l'un des 2 parents est porteur et ainsi de préciser le risque de récurrence dans la famille, de dépister une forme encore silencieuse chez un membre de la fratrie dans le cadre de la recherche de donneur, et de permettre de proposer un diagnostic pré-natal (DPN) ou pré-implantatoire (DPI) en cas de désir de nouvel enfant.

Un conseil génétique peut être proposé à tous les parents et patients adultes s'ils le souhaitent. Il est indispensable si les parents souhaitent avoir un autre enfant par procréation médicale assistée. Ceci implique que la mutation ait été identifiée et affirmée comme pathologique et permette une analyse sur l'ADN extrait d'une seule cellule de l'embryon. La pratique de la sélection d'un embryon à la fois non atteint et HLA identique avec un frère ou une sœur malade (double sélection) n'est plus pratiquée actuellement en France.

5-Variants bi alléliques de MPL

Les amégacaryocytoses congénitales - en rapport avec des mutations constitutionnelles bi-alléliques du gène codant pour le récepteur de la thrombopoïétine *MPL* (CAMT-MPL) - sont rares et le plus souvent de révélation néonatale du fait d'une thrombopénie sévère (Germeshausen et Ballmaier 2021). Cependant certains variants sont associés à des formes moins sévères et de révélations plus tardives, et biologiquement associés à une expression/fonction résiduelle du récepteur MPL.

Cliniquement, le diagnostic est réalisé dans les ¾ des cas à la naissance du fait de la thrombopénie sévère (médiane 15 G/L, 1-30), parfois du fait d'un saignement intracérébral in-utero ou pendant les premières semaines de vie. Chez les patients présentant des variants avec activité résiduelle (appelés CAMTII par opposition au variant plus sévères CAMT I) une amélioration du compte plaquettaire avec indépendance transfusionnelle pendant la 1ere année de vie ou une révélation plus tardive sont possibles, cependant l'évolution dans tous les cas se fait vers une aplasie médullaire. Le dosage de TPO est en général élevé bien que variable et sans corrélation avec la sévérité clinique ; des taux bas sont parfois rapportés (parfois en rapport avec une transfusion plaquettaire récente). Les BOM réalisées pendant la 1ere année de vie mettent le plus souvent en évidence une moelle de richesse normale en dehors de la lignée mégacaryocytaire absente ou réduite, mais des hypoplasies médullaires très précoces sont possibles, le plus souvent associées à d'autres cytopénies. Ces AM surviennent dans les ¾ des cas avant 4 ans et dans la moitié des cas avant 2 ans. Le caryotype est le plus souvent normal bien que de rares cas d'anomalies cytogénétiques aient été décrits (monosomie 7, t(2,11)) dans un cas associé à des signes de dysplasie ; tous ont été allogreffés et aucun diagnostic de LAM n'a été porté.

Dans une série de 56 patients (Germeshausen et Ballmaier 2021), 50% présentaient des anomalies extra-hématologiques (proportion plus élevée que dans les séries précédentes), principalement des malformations du système nerveux central, des troubles du développement (parfois séquellaires d'hémorragies intracérébrale), des malformations oculaires (strabisme, nystagmus…), de la face et des anomalies cutanées. Aucune malformation rénale, cardiaque ou osseuse n'a été rapportée. Aucune corrélation entre le génotype et le phénotype extra hématologique n'a été rapporté.

Le traitement symptomatique repose temporairement sur les transfusions plaquettaires, le seul traitement curatif étant l'allogreffe de CSH.

Le conditionnement (voir Chapitre 6) doit être myéloablatif du fait du risque élevé de non prise de greffe. Deux études rétrospectives récentes, l'une du CIBMTR et l'autre de l'EBMT, ont montré que le taux de rejet primaire atteint 20% et qu'il est associé à l'utilisation de greffons de sang placentaire et de conditionnements non myéloablatifs (Cancio et al. 2022; Aldebert et al. 2024). Les 2ème voir 3ème greffes en cas de rejet ne sont pas exceptionnelles. Par ailleurs, les facteurs associés à une meilleure survie sont l'utilisation d'un greffon de moelle osseuse et d'un donneur géno-identique ou phéno-identique pour l'une des 2 études. La survie après greffe de sang placentaire était significativement moins bonne. L'âge à la greffe (avant ou après 3 ans) n'avait pas d'impact sur la survie. L'incidence cumulative élevée de GVH chronique (33% à 5 ans) plaide pour une prophylaxie renforcée de cette dernière. Les donneurs intrafamiliaux hétérozygotes pour un des variants de *MPL* n'ont pas de phénotype particulier et peuvent être donneurs.

6-Variants bi alléliques de THPO

Les mutations constitutionnelles bi-alléliques du gène codant pour la thrombopoïétine (*THPO*) ou de son promoteur sont responsables de tableaux proches de l'amégacaryocytose congénitale mais de révélation souvent plus tardive et souvent moins sévère (Dasouki et al. 2013). Cette entité très rare a été rapportée chez une douzaine de patients dans la littérature et 5 patients en France (non rapportés). Sur le plan hématologique, les anomalies décrites sont très proches des amégacaryocytoses liées aux variants *MPL* à la différence que le dosage sanguin de thrombopoïétine est effondré. L'allogreffe de CSH est inefficace car elle ne permet pas de corriger le déficit en thrombopoïétine qui est essentiellement produite par les cellules du foie et de la rate (Seo et al. 2017). Le traitement repose en cas de cytopénies symptomatiques par les analogues du récepteur à la thrombopoïétine (eltrombopag ou romiplostine) (Pecci et al. 2018). Dans notre expérience au moins 2 cas d'évolution clonale avec apparition d'une monosomie 7 transitoire ont été observés, justifiant une surveillance médullaire. Les apparentés porteurs d'un variant monoallélique peuvent présenter une thrombocytopénie modérée (Cornish et al. 2020). Aucun phénotype extra-hématologique ne semble être associé.

7-Syndrome de Ghosal

Le syndrome de Ghosal ou dysplasie hématodiaphysaire est une entité rare caractérisée par une pancytopénie avec atteinte prédominante sur la lignée érythroïde et une hypertrophie corticale diaphysaire douloureuse (Ghosal 1957). Une cinquantaine de cas ont été décrits dans toutes les ethnies (avec une fréquence plus élevée au Pakistan et dans les pays du Maghreb), et elle a été identifiée comme causée par des mutations constitutionnelles bi-alléliques de *TBXAS1* en 2008 (Geneviève et al. 2008; Bordat et al. 2024). Bien qu'initialement décrite chez l'enfant, elle a été plus récemment diagnostiquée chez des adultes qui avaient ou non une histoire d'anémie dans l'enfance. Sur le plan hématologique, elle se caractérise par une anémie arégénérative, des thrombopénies le plus souvent non sévères et non symptomatiques et une neutropénie modérée ou absente. Il existe le plus souvent une érythromyelémie. La moelle est le plus souvent inaspirable, et la BOM retrouve une fibrose œdémateuse très caractéristique associée à des signes de dysmyélopoïèse. Les études cytogénétique et moléculaire sur le sang ne retrouvent aucun signe d'hématopoïèse clonale. Aucun cas d'évolution vers une hémopathie myéloïde n'a été rapporté. Un syndrome inflammatoire biologique modéré est le plus souvent présent. Les radiologies osseuses montrent systématiquement des corticales anormalement denses et épaissies, que le patient soit symptomatique ou non. Historiquement le traitement reposait sur la corticothérapie, mais il a été récemment rapporté une efficacité de l'aspirine et des anti-inflammatoires à faible dose,

permettant une correction complète des cytopénies et une amélioration des douleurs osseuses (Brown et al. 2023; Bordat et al. 2024). La dose initiale recommandée est de 75 mg par jour d'aspirine chez l'adulte (2 à 3 mg/kg chez l'enfant) mais des doses plus importantes (250 mg) sont parfois nécessaires. Dans un cas pédiatrique, une amélioration radiologique des anomalies osseuses a pu être documentée sous traitement. La durée du traitement n'est actuellement pas définie, des rechutes ayant été observées rapidement à l'arrêt et à l'inverse, des périodes de rémission spontanée ayant été observées chez des patients non traités. L'allogreffe de CSH n'a pas de place actuellement dans cette entité, son efficacité étant par ailleurs inconnue. Le suivi médullaire n'est pas recommandé. Un conseil génétique doit être proposé aux apparentés du fait des formes a- ou pauci-symptomatiques.

8-Syndrome *ERCC6L2*

Les mutations constitutionnelles bi-alléliques d'*ERCC6L2* sont responsables de la survenue d'AM dans la petite enfance et l'adolescence et d'hémopathies myéloïdes à l'adolescence ou à l'âge adulte (Tummala et al. 2014; Douglas et al. 2019). Dans une étude rétrospective internationale, l'âge médian de diagnostic des aplasies était de 12 ans (2-57) et des hémopathies de 29 ans (12-65) (Hakkarainen et al. 2023). Un variant fréquent en Finlande, (NM_020207.7) c.1424delT (p.Ile475ThrfsTer36), semble cependant associé à des formes de révélation plus tardives. Sur le plan hématologique, la thrombopénie est constante, les autres cytopénies hétérogènes sans différence entre les aplasies et les hémopathies. La moelle est le plus souvent érythroblastique et la transformation associée au phénotype d'érythroleucémie. Au stade d'hémopathie, le caryotype est le plus souvent complexe. Si des mutations de *TP53* sont détectées dès le stade aplasique avec de faibles VAF, elles sont présentes à des VAF élevées au stade d'hémopathie, parfois associées à des délétions 17p. Le pronostic de ces hémopathies est sombre, y compris après allogreffe de CSH. La survie post allogreffe est de 95% à 5 ans pour les patients greffés au stade aplasique et de seulement 19% à 3 ans pour ceux greffés au stade d'hémopathie. Le phénotype extra-hématologique semble très inconstant : certains cas de microcéphalie, retard du développement et pathologies psychiatriques ont été rapportés mais il n'y pas d'étude de cohorte analysant précisément les aspects extra-hématologiques. Une hypersensibilité à la chimiothérapie a été suspectée mais n'est pas établie, il semble par contre exister une radiosensibilité importante au vu de cas rapportés de toxicité cutanéomuqueuses sévères. Une étude rétrospective récente rapporte cependant des toxicités accrues après conditionnement myéloablatif à base de busulfan et de radiothérapie en comparaison au tréosulfan, notamment des maladies veino-occlusives et autres atteintes endothéliales (Hakkarainen et al. 2026). Un conditionnement réduit est donc recommandé pour les aplasies et, si les comorbidités du patient le permettent, un conditionnement myéloablatif à base de tréosulfan pour les hémopathies myéloïdes. Une surveillance accrue des toxicités endothéliales est recommandée, de même que des toxicités digestives (anorexie, perte de poids). Au vu du pronostic très défavorable de ces hémopathies, une surveillance médullaire régulière est recommandée afin de proposer l'allogreffe avant l'apparition d'un excès de blastes. En présence d'un donneur HLA identique, l'allogreffe préventive peut être discutée au stade aplasique, même en l'absence de besoins transfusionnels compte tenu du pronostic sévère en cas d'hémopathie maligne. Un conseil génétique des apparentés est recommandé y compris pour les mineurs.

9-Tableau résumé des principales pathologies génétiques responsables d'aplasies médullaires constitutionnelles, de leurs spécificités et des complications associées

Syndrome	Gènes impliqués (transmission)	Phénotype clinique	Phénotype hématologique, fréquence des aplasies	Caractéristiques des SMD/LAM	Anomalies cytogénétiques & moléculaires acquises
Maladie de Fanconi	**23 gènes** *FANCA* , *FANCB*, *FANCC*, *FANCD1* (*BRCA2*), *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG* (XRCC9), *FANC*I, *FANCJ* (*BRIP1*), *FANCL* (*PHF9*), F*ANCM*, *FANCN* (*PALB2*), *FANCO* (*RAD51C*), *FANCP* (*SLX4*), *FANCQ* (*XPF*), FANCR (RAD51), *FANCS* (*BRCA1*), *FANCT* (*UBE2T*), *FANCU* (*XRCC2*), *FANCV* (*REV7*/*MAD2L2*), *FANCW* (*RFWD3*), *FANCX (FAAP100)*. AR sauf *FANC-B* lié à l'X et *FANCR* (*RAD51*) AD.	Inconstant (70%) RCIU, petite taille Visage « fin » et triangulaire Tâches café au lait Malformations osseuses (pouces, doigts, avant-bras), rénales, cardiaques, hypoacousie (transmission ou perception) … Hypogonadisme	Anémie arégénérative, macrocytose, thrombopénie, pancytopénie (âge médian 7 ans; 90% à 40 ans). Moelle hypoplasique, érythroblastique. Dysérythropoïèse aspécifique.	SMD hypoplasique. Incidence cumulative de SMD/LAM : 40% à 40 ans, surviennent surtout à partir de 15 ans (sauf groupe D1/BRCA2 avant 5 ans)	Fréquentes translocations déséquilibrées avec gain 1q et 3q ou délétion 7q ou 21q/*RUNX1* (absentes dans les LAM de novo). 1q+ et 20q- non péjoratives si isolées; 7q-, 7-, 3q+ et caryotypes complexes péjoratifs. Anomalies de *RUNX1*, souvent cryptiques, de mauvais pronostic. Mutations *RUNX1*
Téloméropathies (Exdyskératose congénitale)	*DKC1* (lié à l'X), *TERC* (AD & AR), *TERT* (AD & AR), *TINF2* (AD), *RTEL1* (AD & AR), *CTC1*(AR), *ACD* (AR & AD), *PARN* (AD & AR*), NOP10*(AR & AD), *WRAP53*(AR), *ZCCHC8(AD), NHP2*(AR& AD), *STN1(AR), RPA1/2(AD), POT1(AR&AD), DCLRE1B/Apollo(AR), POLA1(lié à*	Petite enfance : Hoyeraal Hreidrasson (HH, 4 critères parmi RCIU, retard psychomoteur, hypoplasie cérébelleuse, microcéphalie, pancytopénie, déficit immunitaire), syndrome de Revesz (spécificités : , rétinopathie exsudative, calcifications intracérébrales etc),	Cytopénies isolées (anémie macrocytaire, thrombopénie), pancytopénie à moelle pauvre, aplasie médullaire d'allure « acquise ». Moelle hypoplasique.	SMD hypoplasique ou non. SMD : 3%, probablement sous-évalué mais ratio observé/attendu à 2663 (âge médian 35 ans). LAM d'allure secondaire	Les variants de *PPM1D*, du promoteur de *TERT* (p*TERT*), d'*U2AF1* et de *TP53* sont les variants somatiques les plsu fréquemment rapportés. Les gains 1q+ sont l'anomalie cytogénétiqu

	l'X), POLA2 (), TYMS(AR), NAF1 (AD), USB1 Inconnu dans 30% des cas	et syndrome Coats Plus Fibroses pulmonaires « idiopathiques », fibro-élastose pleuroparenchymateuses, emphysèmes. Maladie vasculaire portosinusoïdale, syndrome hépatopulmonaire, steatose, CHC. Ostéoporose sévère Déficit immunitaire cellulaire Atteinte neurologique : retard du développement, microcéphalie, hypoplasie cérébelleuse et le spectre est bien plus large (Bhala et al., 2019)			e la plus fréquente. Les variants du promoteur de *TERT* (p*TERT*), les mutations acquises de *POT1, les variants PPM1D sont considérés comme des SGR sans pronostic défavorable et non associés à une transformation.* A l'inverse, les gains 1q+, et de variants *U2AF1* (*U2AF1S34* en particulier) et *TP53* (faibles VAF) sont considérés comme associés à la transformation. La transformation est associée à des monosomie 7, del7q, des caryotypes complexes et des mutations de *TP53 de forte VAF*.
Deficit en GATA2 ou syndrome MonoMAC	*GATA2* (AD)	Déficit immunitaire : prédisposition aux infections à HPV et mycobactéries	Aplasie typique rare. Cytopénies (neutropénie,	Dysplasie marquée.	Anomalies cytogénétiques : -7, +8, del(20q), der(1 ;7).

		atypiques, bactériennes. Lymphœdème. Protéinose alvéolaire. Surdité. Malformation vasculaire. Erythème noueux.	monocytopénie en particulier). Hypoplasie médullaire. Dysplasie modérée fréquente.	LMMC et LMC atypiques décrites. SMD/LAM: incidence cumulative évaluée à 70% à 70 ans (diagnostic de 4 à plus 60 ans).	Anomalie moléculaire : *STAG2* sans valeur prédictive négative, *RUNX1, SETBP1 associées à la transformation*
Syndrome de Shwachman-Diamond	*SDBS* (AR) 90%, *SRP54* (AR), EFL1 (AR) <10% inconnu	Insuffisance pancréatique exocrine (s'améliore après 4 ans chez 50% des patients), hépatomégalie. Retard staturo-pondéral. Dysplasie osseuse et ostéoporose. Retard intellectuel inconstant. Atteinte cutanée dont lichens. Insuffisance myocardique rare. Déficit immunitaire avec hypogammaglobulinémie possible.	Neutropénie (90%) Anémie (80%) Pancytopénie Moelle hypoplasique Dysplasie minime fréquente des 3 lignées.	SMD définie uniquement si >5% de blastes (dysplasie granuleuse fréquente sans SMD). SMD/LAM : incidence cumulative entre 18 et 36% à 30 ans. Prédominance de sujet de sexe M.	Phénomène de « somatic genetic rescue » sans valeur pronostic défavorable : del20q et mutations d'*EIF6*. Les variants *TP53* de faible VAF sont fréquents au stade BMF non nécessairement prédictifs de transformation. Autre anomalies clonales sans valeur pronostique (iso(7q). Transformation associée à des caryotypes complexes et variants de *TP53* avec VAF élevées ou bi-alléliques.

Thrombopénie centrale avec ou hypoplasie mégacaryocytaire	*Amégacaryocytose congénitale* *MPL* (AR)	Rares malformations décrites de causalité non établie	Thrombopénie sévère néonatale le plus souvent. Absence de mégacaryocytes le plus souvent au myélogramme. Evolution fréquente dans les premières années de vie vers une pancytopénie. Dosage de TPO souvent élevé (mais inconstant, notamment si transfusion).	Rare	
	THPO (AR)	Non décrit	Thrombopénie modérée à sévère diagnostiquée dans l'enfance ou l'adolescence. Anémie et neutropénie de sévérités variables associées. Dosage de TPO effondré. Réponse aux ARTPO rapportées.	2 cas de monosomie 7 au cours de l'évolution (non publiés).	Non décrit
	MECOM associated syndrome ou RUSAT2 (radio ulnaire stenosis synostosis and with amegacaryocytic thrombocytopenia) MECOM (= MDS1 & Evi1 complexe	Inconstantes. Synostose radio-ulnaire, clinodactylie, brachydactylie, craniosténose, dysmorphie faciale, fente palatine, dysarthrie, malformations cardiaques, vasculaires et rénales, syndrome de Pierre Robin, et surdité	Thrombopénie le plus souvent néonatale de sévérité variable ou aplasie médullaire sévère dans les premières années de vie. Rares cas décrits de thrombopénie	Rares à ce jour. SMD décrits chez des adultes avec thrombopénie modérée et phénotype extra-hématologique.	Des disomies uniparentales en 3q emportant MECOM ont récemment été mise en évidence chez des individus sans phénotypes hématologiques (Venugopal

	locus), mutations ponctuelles ou 3q26 délétion (AD)	congénitale. Déficit immunitaire B avec hypogammaglobulinémie et infections associés à certaines mutations (8ème doigt de zinc)	modérée chez l'adulte.		et al. 2024)
SAMD9/SAMD9L	Mutations gain de fonction *SAMD9* (AD)/ *SAMD9L* (AD)	Inconstantes. SAMD9 : Syndrome MIRAGE (mds-infections-retard de croissance-hypoplasie surrénalienne-anomalies génitales-entéropathie). SAMD9L : ATXPC (syndrome ataxie pancytopénie) Les 2 syndromes SAMD9/9L sont cependant de plus en plus superposables avec l'augmentation des cas décrits. Anomalies neurologiques variables avec atrophie cérébelleuse presque constante, neuropathies périphériques, anomalies ophtalmologiques. Troubles du comportement. Dysmorphie légère.	Cytopénies à moelle pauvre apparaissant au cours des 2 premières décennies, souvent associées à monosomie 7, de survenue parfois brutale. Pénétrance réelle inconnue mais incomplète et phénomène de réversion spontanée à long terme.	SMD et/ou LAM. Incidence réelle inconnue.	Anomalies associées à des SGR : monosomie 7 ou del7q, UPD sur le chr.7 emportant la mutation germinale, et/ou mutations somatiques LOF de *SAMD9/9L* Mutations somatiques acquises de *SETBP1, RUNX1*, *ETV6*, *ASXL1* dans les clones leucémiques.
Syndrome de l'anémie de Blackfan-Diamond	*RP (AD, n = 25)* *RPS7, RPS10, RPS15, RPS17, RPS19, RPS20, RPS24, RPS26, RPS27, RPS27A RPS28, , RPS29* *RPL4, RPL5, RPL8, RPL9, RPL11, RPL15, RPL17, RPL18, RPL26,*	Petite taille Faciès particulier Malformations cardiaques, génito-urinaires, osseuses (50% des patients).	Anémie arégénérative macrocytaire symptomatique typiquement précoce (1ère année) avec érythroblastopénie. Réponse hématologique aux corticoïdes (60%) ou rémission	SMD et LAM secondaires aux SMD. A partir de 30 ans. SMD : ratio O/A = 287 LAM : ratio O/A = 28	Peu de données, le plus souvent caryotypes complexes au stade de transformation; mutations de *TP53*

	RPL27, RPL31, RPL35A *TRS2(lié à l'X) et HEATR3(AR)* *Autres gènes :* DBA-over : *GATA1 (lié à l'X), TP53(AD).* *Phenocopies : ADA2(CECR1) (AR), EPO(AR).* (20 à 45% de forme familiales)		spontanée possible. Neutropénies ou thrombopénies modérées possibles. Aplasies typiques rares.		
Syndrome *SRP72*	*SRP72* (AD)	Surdité, labyrinthite.	Pancytopénie, macrocytose.	SMD avec dysplasie multilignée sans excès de blastes principalement. SMD/LAM : incidence inconnue (3 et 6 cas décrits)	Caryotype normal.
Syndrome *DDX41*	*DDX41* (AD)	Absent	Aplasies rares mais décrites.	LAM ou SMD hypoplasiques : incidence estimée de l'ordre de 20% ; prédominance masculine. (44 à 85 ans)	Caryotype normal (50%) ou anomalies aspécifiques (-7, +8, del20q). Pratiquement 100% des cas : mutation somatique du 2nd allèle de *DDX41* avec hotspots mutationnels (R525H, G530D/S/C)
Syndrome *ERCC6L2*	*ERCC6L2* (AR)	Inconstante. Microcéphalie, dysmorphie faciale, retard de développement,	Révélation dans l'enfance et l'adolescence au stade de l' aplasie.	LAM & SMD survenant à l'adolescence et l'âge adulte. Incidence	Mutation de *TP53* de faible VAF au stade d'hypoplasie médullaire et

		troubles de l'apprentissage, ataxie. Anomalies rétiniennes. Retard de croissance possible. Anomalies urinaires. Rares cas de tumeurs solides décrites.	Thrombopénie modérée à sévère. Neutropénie modérée inconstante. Anémie modérée inconstante. Macrocytose possible. HbF élevée. Moelle hypocellulaire. Evolution spontanément favorable possible.	d'hémopathie mal connue mais probablement trsè élevée. Certaines mutations sont associées à une révélation plus tardive.	à la transformation des caryotypes complexes, monosomie 7 et des mutations *TP53* de forte VAF.
Syndrome *DNAJC21*	*DNAJC21* (AR)	Retardation de croissance, retard des acquisitions, infections récurrentes, anomalies de la peau, des cheveux (fins et épars) et des dents (coniques ou microdentie). Plus rarement : hypoacousie, anomalies rétiniennes, insuffisance pancréatique, cirrhose hépatique, ostéopénie, anomalies du squelette, dysplasie congénitale de hanche, hyperlaxité ligamentaire et cryptorchidie.	Hypoplasie médullaire de sévérité variable.	1 cas décrit LAM : LAM 7.	Anomalies cytogénétiques variées (del17p, del(20q), der(15), T8, T21, TX..) non associées à des signes de dysplasie. Télomères de longueur variable.
Syndrome *DNALIG4*	*LIG4* Mutations hypomorphes (AR)	Très fréquents mais inconstants : microcéphalie, RCIU, petite taille, dysmorphie avec faciès « Bird-like" or "Seckel syndrome-like", hypogonadisme,	Hypoplasie médullaire avec anémie et thrombopénie. Lymphopénie avec lymphopénie B marquée	Non décrit	

		hypoplasie osseuse, syndactylie, polydactylie, dysplasie congénitale hanche, photosensibilité, psoriasis, eczéma, hypo-pigmentation, verrues plantaires nombreuses. Radiosensibilité. Inconstant : Déficit immunitaire combiné avec hypogammaglobulinémie et hyperIgM (CID voir SCID).			
Syndrome de Ghosal	*TBXAS1 (Thromboxane synthase 1,* AR*)*	Dysplasie métaphysaire parfois associée a des douleurs et des déformations osseuses, syndrome inflammatoire biologique modéré	Anémie régénérative, thrombopénie et neutropénie modérées. Moelle osseuse inaspirable, fibroedème médullaire	Non décrit	Pas d'hématopoïèse clonale (pas d'anomalies cytogénétique et moléculaire)
***ERG* haplo insuffisance**	*ERG (ETS-related gene, AD)*(Zerella et al. 2024)	Lymphoedème	Neutropénie, thrombopénie, pancytopénie	SMD, LAM semblent fréquents mais peu de cas rapportés à ce jour.	Perte d'hétérozygotie d'ERG responsable de SGR. Trisomie 8 rapportée. Variants somatiques de *RUNX1*, *GATA2*, *TP53* rapportés à la transformation.
Syndrome NUF2	*NUF2* (Vial et al. 2022)	Retard staturo-pondéral majeur. Hypoplasie rénale, insuffisance rénale.	Hypoplasie médullaire.	Non décrit	Non décrit.

Syndrome Oncostatin M	*hOSM (AR)* (Garrigue et al. 2025)	Non décrit	Anémie normocytaire normochrome arégénérative thrombopénie profonde, neutropénie modérée. Moelle de richesse normale jusqu'à 15 ans puis hypoplasique. Mégacaryocytes en nombre réduit. Dysérythropoièse avec des ponts internucléaires et des noyaux bourgeonnants.	Non décrit	Non décrit

AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif ; SGR : Somatic Genetic Rescue ; BMF : Bone Marrow failure ; SMD : syndrome myélodysplasique ; LAM : Leucémie aiguë myélobalstique

Chapitre 6 – Conditionnements et modalités d'allogreffe des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles et des évolutions clonales de ces dernières

1-Choix du greffon

La source de choix pour ce type de greffe est la moelle osseuse, que ce soit pour les AM acquises ou constitutionnelles (Schrezenmeier et al. 2007; Bacigalupo et al. 2012). En effet, il n'y a aucune nécessité de réaction du greffon contre la maladie (effet Graft versus Leukemia - GvL) et donc de réaction du greffon contre l'hôte (Graft versus Host disease – GVH), qui ne peut apporter que des effets délétères dans cette maladie. Le greffon de cellules souches périphériques augmente ce risque par la présence plus importante de lymphocytes T directement responsables de la GVH. Quant au sang placentaire, le taux de lymphocytes est extrêmement faible, ce qui protège certes de la GVH mais entraine un déficit immunitaire prolongé responsable d'infections possiblement graves, raison pour laquelle cette source de cellules n'est pas priorisée dans ce type de greffe.

Dans certaines situations (pas de donneur pouvant donner de la moelle osseuse, thrombopénie réfractaire ou infection menaçante nécessitant une reconstitution hématologique rapide), un greffon de CSP peut être choisi : dans ce cas un conditionnement à base d'alemtuzumab est recommandé pour réduire le risque de GVH (Sheth et al. 2019).

2-Conditionnements et prophylaxies de la maladie du greffon contre l'hôte

Les conditionnements actuellement recommandés et les prophylaxies de la GVH sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Aplasies médullaires acquises	
Donneur géno-identique & âge < 40 ans (1ere ligne)	CY 50mg/Kg/j x 4j (J-5 à J-2) et rATG[a] (10 à 12.5 mg/Kg) (Storb et al. 1997; Kahl et al. 2005) Greffon de MO L'immunosuppression après allogreffe associe de la CsA (3 mg/kg/j en iv dès J-3) à du MTX (15 mg/m² J+1, 10 mg/m² à J+3, J+6 +/- J+11) (F. Locatelli et al. 2000)30/10/2026 09:37:00
Donneur géno-identique (2eme ligne, âge > 40 ans)	- FLU 30mg/m²/j x 4j (J-6 à J-3), CY 300mg/m²/j x 4j (J-6 à J-3) et rATG[a] (5-10 mg/Kg) (FCA) (Maury et al. 2009; Bacigalupo et al. 2010; Devillier et al. 2016) ou - FLU 30mg/m²/j x 4j (J-6 à J-3), CY 300 mg/m²/j x 4j (J-6 à J-3) et alemtuzumab 0,2mg/Kg/j x 5j (J-7 à J-3) (FCC) (Sheth et al. 2019)

	L'immunosuppression après allogreffe associe de la CsA (3 mg/kg/j dès J-3) à un schéma court de MTX (10 mg/m² J+1, 8 mg/m² J+3 et J+6) si FCA, ou CsA seule si utilisation d'alemtuzumab
Donneur non apparenté compatible (HLA 10/10) en 2ème ligne ou plus [c]	- FLU 30mg/m²/j x 4j (J-6 à J-3), CY 300mg/m²/j x 4j (J-6 à J-3) et rATG[a] 3,75mg/Kg/j x 2j (J-4 à J-3) et TBI 2 gray (J-1) (FCA TBI) - FLU 30mg/m²/j x 4j (J-6 à J-3), CY 300mg/m²/j x 4j (J-6 à J-3) et alemtuzumab 0,2mg/Kg/j x 5j (J-7 à J-3) (FCC) (Sheth et al. 2019) L'immunosuppression après allogreffe associe de la CsA (3 mg/kg/j dès J-3) à un schéma court de MTX (10 mg/m² J+1, 8 mg/m² J+3 et J+6) si FCA, ou CsA seule si utilisation d'alemtuzumab
	<u>Pour les patients âgés de moins de 14 ans</u> : - FLU 30mg/m²/j x 4j (J-6 à J-3), CY 30 mg/Kg/j x 4j (J-6 à J-3) et rATG[a] 3,75mg/Kg/j x 2j (J-2 à J-1) - FLU 30mg/m²/j x 5j (J-7 à J-3), CY 60mg/Kg/j x 2j (J-3 à J-2) et alemtuzumab 0,3mg/Kg/j x 3j (J-6 à J-4) (FCC, version pédiatrique) L'immunosuppression après allogreffe associe de la CsA (3 mg/kg/j dès J-3) à un schéma court de MTX (10 mg/m² J+1, 8 mg/m² J+3 et J+6) si FCA, ou CsA seule si utilisation d'alemtuzumab
Donneur non apparenté compatible (HLA 10/10) en première ligne [c]	- <u>si MO</u> : * Pour les moins de 14 ans FLU 30mg/m2/j x4j (J-6 à J-3), CY 30 mg/kg/j x4j (J-6 à J-3), and rATG[a] 3.75 mg/Kg/j x 4j (J-6 à J-3). * Pour les plus de 14 ans FLU 30mg/m2/j x4j (J-6 à J-3), CY 30 mg/kg/j x4j (J-6 à J-3), and rATG[a] 3.75 mg/Kg/j x 2j (J-4 à J-3) et TBI 2 gray (J-1) L'immunosuppression après allogreffe associe CsA (3 mg/kg/j en iv dès J-3) + MTX 10 mg/m² J+1, MTX 8 mg/m² J+3 & J+6 - <u>si CSP</u> : FLU 30mg/m²/j x 5j (J-7 à J-3), CY 60mg/Kg/j x 2j (J-3 à J-2) et alemtuzumab 0,3mg/Kg/j x 3j (J-6 à J-4) (FCC, version pédiatrique) (Dufour et al. 2015; Petit et al. 2026) L'immunosuppression après allogreffe consiste en de la CsA seule.
Greffes alternatives	
Donneur non apparenté non-compatible (HLA 9/10) [c]	- FLU 30mg/m²/j x 4j (J-6 à J-3), CY 30mg/kg/j x 4j (J-6 à J-3) et alemtuzumab 0,2mg/Kg/j x 5j (J-7 à J-3) et TBI 2 gray (J-1) (FCC TBI) L'immunosuppression après allogreffe consiste en de la CsA seule (3 mg/kg/j en iv dès J-3). -rATG[a] 0.5 mg/kg/j à J-9, ATG 2 mg/kg/j x2j, (J-8 à J-7), FLU 30mg/m2/j x 4j (J-6 à J-2), CY 14,5mg/Kg/j x 2j (J-6 à J-5) et TBI 2 gray (J-1) L'immunosuppression après allogreffe consiste en CY 50 mg/kg/j x 2j (J+3 et J+4), tacrolimus (J+5) et MMF (J+5 à J+35) (DeZern et al. 2022)
Cordon (USP) [c]	FLU 30mg/m²/j x 4j (J-6 à J-3), CY 30mg/Kg/j x 4j (J-6 à J-3) et rATG[a] 2,5mg/Kg/j x 2j (J-4 à J-3) et TBI 2 gray (J-1) (Regis Peffault de Latour, s. d.) L'immunosuppression après allogreffe consiste en de la CsA seule (3 mg/kg/j en iv dès J-3)

Greffe haplo-identique [c]	rATG[a] 0.5 mg/kg/j à J-9, rATG 2 mg/kg/j x2j, (J-8 à J-7), FLU 30mg/m2/j x 5j (J-6 à J-2), CY 14,5mg/Kg/j x 2j (J-6 à J-5) et TBI 2 gray (J-1) L'immunosuppression après allogreffe consiste en CY 50 mg/kg/j x 2j (J+3 et J+4), tacrolimus (J+5) et MMF (J+5 à J+35) (DeZern et al. 2022)
Aplasie médullaire constitutionnelle	
Maladie de Fanconi **BMF**	
Donneur géno-identique	- FLU 30mg/m²/j x 3j (J-4 à J-2), CY 10mg/Kg/j x 4j (J-5 à J-2), rATG[a] 2,5 mg/kg/j x2j (J-3 à J-2) L'immunosuppression après allogreffe associe CsA (3 mg/kg/j iv dès J-1) et MMF (J+1 à J+30) - FLU 30mg/m²/j x 3j (J-4 à J-2), CY 10mg/Kg/j x 4j (J-5 à J-2), alemtuzumab 0,2mg/Kg/j x 5j (J-6 à J-2) L'immunosuppression après allogreffe associe CsA (3 mg/kg/j iv dès J-1)
Donneur non apparenté compatible (HLA 10/10) en première ligne [c]	- FLU 30mg/m²/j x 4j (J-6 à J-3), CY 10mg/Kg/j x 4j (J-6 à J-3) et rATG[a] 3,75 mg/Kg/j x 2j (J-4 à J-3) et TBI 2 gray (J-1) (adultes) L'immunosuppression après allogreffe associe CsA (3 mg/kg/j iv dès J-1) et MMF (J+1 à J+30) - FLU 30 mg/m²lj x 5 j (J-7 à J-3), CY 10 mg/kg/j x 4j (J-5 à J-2), alemtuzumab 0.2 mg/kg/j x 5 j (J-8 à J-4) L'immunosuppression après allogreffe associe CsA (3 mg/kg/j iv dès J-1) et MMF (J+1 à J+30) - Patients de < 14 ans (autre alternative possible) BU[d] 75% de la dose RCP/kg x4/j pendant 2 jours (J-7- J6), FLU 30mg/m² x 3j (J-5 à J-3), CY 10mg/Kg/j x 4j (J-5 à J-2) et rATG[a] 2,5mg/Kg/j x 4j (J-4 à J-1) (enfants) L'immunosuppression après allogreffe associe CsA (3 mg/kg/j iv dès J-1) et MMF 15 mg/kg x2/j (J+1 à J+30).
Haplo-identique [c]	<u>Avec CD34 sélection / T déplétion αβ in vitro</u> (Strocchio et al. 2021): - BU[d] 0,6 à 0,8 mg/kg/dose x2 doses /jours pendant 2 jours (J-7 à J-6), FLU 35 mg/m²/j de J-5 à J-2, CY 10 mg/kg/j de J-5 à J-2, rATG[a] 2,5 mg/kg/j de J-5 à J-2 - FLU 30 mg/m²/j x4 J (J-6 à J-3), CY 300mg/m²/j x 4j (J-6 à J-3) et GRAFALON 4mg/Kg/j x 3j (J-4 à J-2) et TBI 2 gray (J-1) Greffon de CSP Pas d'immunosuppression après allogreffe sauf T déplétion insuffisante (CsA seule). <u>Avec T déplétion in vivo</u> (Bonfim et al. 2022): Campath 0.1 mg/kg J-5, 0.2 mg/kg x2j (J-4 et j-3), FLU 30mg/m² de J-6 à J-2, TBI 2Gy à J-1, PTCy 25 mg/kg/j à J3 et J4 Greffon de MO

	L'immunosuppression après allogreffe associe CsA (3 mg/kg/j en iv dès J-1) MMF et campath 0.1 mg/kg J+5
Cordon (USP) [c]	CY 10 mg/kg/j x4j (J-6 à J-3), FLU 30mg/m²/j x 4j (J-6 à J-3), et rATG[a] 2,5 mg/Kg/j x 2j (J-2 à J-3) et TBI 2 gray (J-1) L'immunosuppression après allogreffe associe CsA 3 mg/kg/j (dès J-3) et MMF 30mg/kg/j (J+1 à J+28).
FA LAM/MDS > 10% de blastes sans indication de cytoréduction pré allogreffe (patients non HL) [c]	Séquentiel clofarabine 30mg/m² x5j (J-13 à J-9), AraC 1g/m²/j x 5j (j-13 à j-9) (Talbot et al. 2014; P. E. Debureaux et al. 2021) 2eme partie selon type de donneur en réduisant la dose de fludarabine à 3 jours du fait de l'utilisation de la clofarabine dans la 1ere partie
Téloméropathies ***BMF***	
Donneur géno-identique et donneur non apparenté compatible (HLA 10/10) [c]	FLU 30mg/m2/j x 6j (J-7 à J-2), alemtuzumab 0,2mg/Kg/j x 5j (J-6 à J-2) (FC) Greffon de MO Prophylaxie de la GVH par CsA (3 mg/kg/j en iv dès J-1) & MMF (J+1 à J+30)
Donneur haplo-identique ou pheno mismatch	FLU 30mg/m2/j x 6j (J-7 à J-2), et alemtuzumab 0,2mg/Kg/j x 5j (J-6 à J-2) (FC-PTCY) Greffon de MO Prophylaxie de la GVH par PTCY 25 mg/kg J+3 & J+4, CsA (3 mg/kg/j à J+5) & MMF (J+5 à J+30)
Téloméropathies [c] ***LAM/SMD***	
Donneur géno-identique et donneur non apparenté compatible (HLA 10/10)	FLU 30mg/m2/j x 5j (J-6 à J-2), MEL 140 mg/m² x 2j (J-2) et alemtuzumab 0,2mg/Kg/j x 5j (J-6 à J-2) (FCM) Greffon de MO Prophylaxie de la GVH par CsA (3 mg/kg/j en iv dès J-1) & MMF (J+1 à J+30)
Donneur haplo-identique ou pheno mismatch	FLU 30mg/m2/j x 5j (J-6 à J-2), MEL 140 mg/m² x 2j (J-2) et alemtuzumab 0,2mg/Kg/j x 5j (J-6 à J-2) (FCM-PTCY) Greffon de MO Prophylaxie de la GVH par PTCY 25 mg/kg J+3 & J+4, CsA (3 mg/kg/j à J+5) & MMF (J+5 à J+30)
Syndrome de l'Anémie de Blackfan Diamond, BMF **Amégacryocytose (MPL), BMF**	

SAMD9/9L, BMF	
Donneur géno-identique ou phéno-identique 10/10	FLU 30mg/m2/J x4J (J-8 à J-5), BU[d] 3.2mg/kg/J x4J (J-8 à J-5), rATG[a] 2,5mg/Kg/j x 4j (J-4 à J-1) Greffon de MO L'immunosuppression après allogreffe associe CsA (3 mg/kg/j dès J-1) + MTX 10 mg/m² J+1, J+3 & J+6
Donneur haplo-identique ou phéno-identique 9/10	-Treosulfan 14g/m2/J de J-6 à J-4, THIOTEPA 8mg/kg/J à J-7, FLU 40mg/m2/J x 4J (J-6 à J-3) Greffon de MO -PTCY 50 mg/kg J+3 & J+4, CsA (3 mg/kg/j à J+5) & MMF (J+5 à J+30)
ERCC6L2	
BMF	BU[d] 75% de la dose RCP/kg x4/j pendant 2 jours (J-7- J6), FLU 30mg/m² x 3j (J-5 à J-3), CY 10mg/Kg/j x 4j (J-5 à J-2) et rATG 2,5mg/Kg/j x 4j (J-4 à J-1) (enfants) (Hakkarainen et al. 2026) L'immunosuppression après allogreffe associe CsA (3 mg/kg/j iv dès J-1) et MMF 15 mg/kg x2/j (J+1 à J+30).
LAM/SMD	Treosulfan 14g/m2/J de J-6 à J-4, THIOTEPA 8mg/m2/J à J-7, FLU 40mg/m2/J x 4 J (J-6 à J-3) (Hakkarainen et al. 2026) Greffon de MO Prophylaxie de la GVH par - CsA MTX si donneur geno-identique - rATG CsA MTX si donneur pheno-idientique - PTCY 25 mg/kg J+3 & J+4, CsA (3 mg/kg/j à J+5) & MMF (J+5 à J+30) si donneur haplo-identique ou mismatch 9/10
DNA lig 4	Situations extrêmement rares et hétérogènes ne permettant pas d'émettre des recommandations, à discuter au cas par cas en RCP

[a]-Le rATG correspond à la thymoglobuline (Genzyme)

[b]-Les schémas alternatifs de conditionnement peuvent être utilisés chez des patients plus jeunes en cas de comorbidités

[c]-Une injection unique de rituximab (150 mg/m²) peut être proposée à J+5 dans les greffes avec des donneurs non géno-identique ou à base d'alemtuzumab, cependant aucune étude ne permet d'affirmer que cette stratégie est supérieure au rituximab préemptif

[d]-Pour les enfants, selon les recommandations nationales et une dose ajustée de busulfan sera administrée pour cibler une AUC de 90 mg*h/L (fenêtre acceptée entre 80-100 mg*h/L)

Abréviations : ATG : Sérum anti-lymphocytaire; J : Jour; CsA : ciclosporine, CY,: cyclophosphamide; FLU : fludarabine; TBI : total body irradiation ; HLA : système majeur d'histocompatibilité ; MEL : Melphalan ; MMF : Mycophenolate Mofetil ; LAM : leucémie aigüe myéloblastique ; SMD : syndrome myélodysplasique ; MO : moelle osseuse ; MTX : Méthorexate ; PTCY : post tranplant cyclophosphamide

3-Particularité du suivi post-allogreffe dans le cadre d'une aplasie médullaire

La période immédiate après l'allogreffe nécessite des taux résiduels de ciclosporine d'environ 150 à 200 ng/mL pendant une période de 9 à 12 mois post-greffe environ. Une fois la dose de ciclosporine équilibrée, il n'est plus nécessaire de surveiller les dosages sauf pour évaluer l'observance. La tolérance rénale doit également être prise en compte. Ce traitement est ensuite diminué progressivement en cas de chimérisme stable jusqu'à arrêt, sur une période d'environ 6 à 12 mois.

Il n'est pas rare d'observer après la greffe un chimérisme mixte (persistance de cellules du receveur > 5% sur sang total) et en particulier sur la fraction lymphocytaire. Si le chimérisme mixte est stable et que la numération est satisfaisante (Hb >10 g/dL, polynucléaires > 1 G/L et plaquettes >100 G/L), il est possible de diminuer progressivement l'immunosuppression tous les 2 à 3 mois. En cas de stabilité, on peut poursuivre la décroissance au même rythme et avec la même surveillance. En cas d'inversion du chimérisme et surtout d'apparition de cytopénies, il faut alors réaugmenter la ciclosporine. La décroissance reprendra une fois que la numération et le chimérisme seront stabilisés. Ces situations sont complexes et peuvent être discutées en RCP aplasie.

La non prise de greffe dans les 30 jours qui suivent la greffe ou le rejet de greffe dans les 6 mois après la greffe (exceptionnel mais possible à plus long terme) ne sont pas rares en cas d'AM du fait du caractère auto-immun des AM acquises mais aussi des multiples transfusions reçues avant la greffe, quel que soit le type d'aplasie. Dans ces cas-là, une seconde greffe est possible en fonction de l'état général du malade et de l'état hématologique (hématopoïèse résiduelle ou pancytopénie sévère). Un protocole haploRESCUE est actuellement ouvert en France (NCT05126186).

En cas de cytopénies persistantes avec chimérisme majoritairement donneur stable, les ARTPO peuvent être utilisés et un boost de CSP CD34 trié peut être discuté.

4-Particularité du suivi post-allogreffe dans le cadre d'une aplasie médullaire constitutionnelle

Les patients atteints d'aplasies médullaires constitutionnelles sont exposés à un risque important de cancers y compris après allogreffe de moelle. Ce risque est extrêmement important pour les patients atteints de maladie de Fanconi et représente la première cause de décès à long terme après allogreffe chez ces patients. Cela justifie un suivi rapproché multidisciplinaire incluant des stomatologues et des gynécologues au moins deux fois par an, à vie. En effet, les carcinomes épidermoïdes sont les plus fréquents dans ce contexte et seule une prise en charge chirurgicale initiale complète améliore le pronostic à long terme. Malheureusement, une fois qu'il existe un envahissement local ou une dissémination à distance, le traitement est souvent seulement palliatif.

Chapitre 7 – Spécificités de la transition de la pédiatrie aux services de soins adultes

La transition des jeunes atteints de maladie chronique vers les services de soins pour adultes (SA) constitue une étape majeure du parcours thérapeutique, car à risque important de rupture de suivi médical que ce soit à la fin du suivi pédiatrique (ruptures primaires) ou après l'arrivée en SA (ruptures secondaires). Ces ruptures concerneraient un tiers des adolescents et les exposent à des complications aiguës et chroniques, voire une surmortalité. Plus large que le transfert d'un service à un autre, la transition s'inscrit dans un processus d'accompagnement du développement de l'adolescent, incluant sa santé globale, son autonomie et son projet de vie (Moons et al. 2021; White et al. 2018).

1-Enjeux de la transition

Quitter la pédiatrie, c'est faire le deuil d'un environnement familier, sécurisant et stable, connu parfois dès la naissance. Les équipes y sont souvent perçues comme une « seconde famille ». L'entrée en SA confronte le jeune à une culture différente : consultations plus brèves, soignants peu formés aux adolescents, injonction à l'autonomie… Passer en SA est aussi la preuve brutale de la chronicité et ses complications ; l'expérience choquante de côtoyer des personnes plus âgées porteuses de la même maladie et à un stade plus dégradé doit être anticipée au cours de la préparation à la transition. Le jeune doit aussi y apprendre à gérer (parfois sans appui parental) la lourdeur administrative de la prise en charge de la maladie et coordonner une constellation d'interlocuteurs, dont les contraintes s'articulent mal avec celles des études ou de la vie professionnelle.

Autre aspect, la transition des soins se déroule de manière simultanée au processus de l'adolescence, ce qui la complexifie et la dynamise à la fois (Sawyer et al. 2007). Si l'accumulation de changements (corporels, psychiques, sociaux) peut sembler dépasser les capacités d'adaptation de l'adolescent, inscrire la transition des soins dans ce mouvement de maturation global est bénéfique : le passage en SA représente alors un signe de croissance, de compétence et d'émancipation (White et al. 2018).

La transition des soins se déroule de manière simultanée au processus de l'adolescence, ce qui la complexifie et la dynamise à la fois. Sous l'impulsion de la puberté, s'opère un processus de maturation cérébral et psychique, qui entraine le jeune dans l'accomplissement des taches développementales : autonomisation, sexualisation et individualisation (Sawyer et al. 2018). La maladie chronique interfère avec cette dynamique en imposant des contraintes supplémentaires : retard pubertaire et/ou de croissance, altération de l'image corporelle, douleurs, fatigue, traitements ou suivi médical impactant la scolarité et les choix professionnels limités, contre-indications à certains loisirs ou sports…

A cet âge sont évoqués parfois pour la 1^{e} fois les problématiques de long terme, à rebours des préoccupations des pairs qui s'inscrivent le plus souvent dans le temps présent : risques de transmission génétique, troubles de la fertilité, risques à moyen ou long terme...La maladie peut inhiber la projection dans l'avenir, surtout en cas de risques évolutifs ou de menace vitale. Elle entre alors en contradiction avec les aspirations adolescentes d'autonomie, de liberté et d'expérimentation. L'entourage, souvent soucieux, tend à renforcer la perception de fragilité, ce qui peut diminuer le sentiment de compétence du jeune. Pourtant, le jeune porteur de maladie chronique se vit souvent d'abord comme un adolescent, avant de se définir comme patient (Trettin et al. 2025).

2-Accompagner la transition

A tous les stades, adolescent et parents doivent être associés dans le choix des objectifs et le rythme des changements.

a) Favoriser l'autonomisation

Processus multidimensionnel, l'autonomisation repose sur l'acquisition de savoir-faire et de savoir-être, et la confiance en soi. L'expérience en est un élément-clé. Ce processus débute entre 12 et 15 ans, en fonction de la maturité. La première étape est de parler du passage comme une étape future, naturelle. Le jeune peut en parallèle commencer à être reçu seul durant une partie de la consultation.

Dans une approche spécifique à cette tranche d'âge, l'Éducation Thérapeutique du Patient soutient l'acquisition des savoirs et savoir-faire, avec les objectifs suivants :

- Comprendre sa maladie, le rôle des traitements et leurs effets secondaires
- Connaître l'évolution de sa maladie pour les années à venir et les perspectives thérapeutiques
- Connaître les conséquences des consommations (tabac, alcool, cannabis, autres drogues)
- Savoir expliquer sa maladie à son entourage
- Savoir s'exprimer avec les soignants, donner son avis, participer aux décisions
- Savoir aborder avec les soignants la sexualité, la fertilité, la transmission de la maladie
- Savoir prendre ses rendez-vous seul
- Acquérir des compétences d'auto-soin et d'auto-surveillance
- Être informé et conseillé en matière d'orientation scolaire et professionnelle
- Connaître ses droits sociaux et les formalités administratives (ALD, MDPH…)

Plusieurs déterminants influencent l'autonomisation et doivent être pris en compte (Morsa et al. 2017):

- **Le développement psycho-affectif et les capacités cognitives** du jeune ;
- **La complexité de la maladie et des traitements** ;
- **La présence de comorbidités**, notamment psychiatriques (troubles anxieux ou dépressifs, troubles du comportement alimentaire…) qui doivent être repérées avant le passage ;
- **L'environnement familial et social**, en particulier le degré de soutien parental.

L'autonomie doit être périodiquement évaluée en croisant les regards de l'adolescent, des parents et des soignants.

b) Organiser le parcours de soins

De nombreux travaux ont permis d'identifier les éléments à inclure dans un programme de transition, en fonction des conjonctures de terrain et du contexte culturel. (Moons et al. 2021; White et al. 2018; Campbell et al. 2016; Crowley et al. 2011; Bratt et al. 2023; Plati et al. 2026; Acuña Mora et al. 2019; Gabriel et al. 2017; Sturm et al. 2024; Colver et al. 2020; Mellerio et al. 2022).

- **En pédiatrie :**
    - **Les questionnaires d'aptitude à la transition** (*Good2Go* (Mellerio et al. 2020) et *TRAQ* (Chapados et al. 2021) (validés en français) permettent d'évaluer l'autonomie et d'identifier les fragilités, sans toutefois se substituer au dialogue avec l'adolescent et ses parents ;
    - **Les parcours standardisés de transition** (*Ready Steady Go* traduit en français(« Transition enfant-adulte », s. d.)) et **les checklists standardisées** : utiles pour structurer le parcours de transition ;
    - **Les plateformes ou structures de transition** (généralistes ou spécifiques d'une pathologie) : leur position de tiers et leur expertise en santé globale de l'adolescent sont pertinentes pour coconstruire un projet de soin adapté aux besoins du jeune ;
    - **Les consultations de préparation à la transition**, avec des soignants formés à la médecine de l'adolescent, ont montré leur pertinence pour évaluer l'aptitude à la transition dans une approche holistique de la santé du jeune ;
    - **Le choix du médecin référent en SA :** en concertation avec le jeune et ses parents, pour garantir la possibilité de construire un lien de confiance avec la nouvelle équipe ;

- **Au moment du transfert :**
    - **La transmission du dossier médical,** inclue **une fiche personnalisée de transition** (https://marih.fr/app/uploads/2019/12/fiche_transition_marih_2018_interactif.pdf) et **une réunion de concertation pluridisciplinaires entre équipes pédiatriques et équipes SA :** indispensable à une prise en charge personnalisée dès l'arrivée en SA ;
    - **Les consultations conjointes pédiatres–médecins d'adultes**, très appréciées, garantes d'une transmission de confiance et d'information entre équipes, et d'une continuité du suivi. En présentiel (préférentiellement) ou en téléconsultation ;

- **A l'arrivée en SA :**
    - **La 1ère consultation :** Le premier contact est déterminant, et doit donc être soigné : s'assurer que le dossier médical est disponible, que le médecin présent est celui prévu, prévoir une durée suffisante, adopter le vouvoiement (apprécié et valorisant, mais à adapter si besoin), proposer la présence des parents (sauf opposition du jeune) ;
    - **Organiser l'accueil :** implique aussi l'explicitation du fonctionnement du service et la présentation des différents interlocuteurs et dispositifs qui suivront le jeune ;
    - **Consolider la prise en charge en santé globale,** en s'appuyant si besoins sur les structures spécifiques (Consultations Jeunes Consommateurs, Gynécologues…)
- **Évaluer le succès de la transition :** c'est-à-dire l'inclusion dans un parcours de SA (Suris et Akre 2015), mais aussi la qualité de vie et le sentiment d'aptitude à la transition, eux-mêmes corrélés à un meilleur empowerment (Acuña Mora et al. 2022) ; En l'absence de dispositifs de veille rigoureuse, les ruptures de soins secondaires peuvent facilement passer inaperçus, compte tenu notamment du fait que les jeunes en provenance de pédiatrie ne représentent qu'une toute petite partie de la file active de ces équipes.

- **A chaque étape :**
    - **Le coordinateur ou la coordinatrice de transition** : ressource-clé pour systématiser la préparation de la transition et favoriser l'inclusion en SA, notamment par le repérage des « perdus de vue » ;
    - **Le partenariat pédiatrie-SA :** au-delà de la transmission des informations patients, la construction d'une culture commune de transition passe par la co-construction de programmes et la formation partagée. Notamment, les changements brutaux de traitement à l'arrivée en SA, facteurs de rupture, sont à éviter ;
    - **Accompagner la transition des parents**, qui doivent réajuster leur place auprès d'un enfant devenant adulte. Soutenir les parents dans cette évolution favorise l'autonomie du jeune et limite les tensions susceptibles de perturber la transition ;
    - **Encourager les échanges avec les pairs, via les associations de patients :** souvent mal connues des adolescents, elles sont un relais essentiel pour accompagner le futur adulte dans son parcours de soin et de vie.

Chapitre 8 – Spécificités de la prise en charge de la grossesse et de l'accouchement dans les aplasies médullaires acquises et constitutionnelles

1-Fertilité

Les patientes et les patients atteints d'une AM acquise ont une fertilité similaire à la population générale. La fertilité n'est pas altérée après traitement immunosuppresseur (ciclosporine, sérum anti lymphocytaire) et par les analogues du récepteur à la thrombopoïetine. Les conditionnements de greffe sont responsables d'une altération de la fertilité qui dépend 1) du type de conditionnement (dose de cyclophosphamide en particulier, et potentiellement de l'utilisation d'une irradiation corporelle bien qu'à faible dose (2 et 4 Gy) il n'y a pas de données permettant de l'affirmer) mais surtout de 2) l'âge et de la réserve ovarienne chez la femme, et 3) d'une variabilité interindividuelle chez l'homme (Carter et al. 2006). La majorité des hommes et la plupart des femmes greffés avant 25-30 ans auront des enfants spontanément. Cependant, en cas d'AM acquise avant allogreffe, une préservation de fertilité est à proposer systématiquement à tous les garçons pubères et à toutes les femmes entre 25 ans et 35 ans. Si la situation hématologique contrindique une préservation de fertilité chez la femme, cette dernière peut être proposée après la greffe une fois la situation hématologique stabilisée. Dans tous les cas, une consultation est préconisée avant et après la greffe chez les femmes en âge de procréer.

La fertilité des patientes atteintes d'AM constitutionnelles est variable en fonction de chaque pathologie. Par exemple, la maladie de Fanconi est associée à une insuffisance gonadique prématurée chez la femme et l'homme (cf chapitre 5.a) (Nabhan et al. 2010; Faivre et al. 2006; Giri et al. 2021). Les patients doivent pouvoir bénéficier de consultations d'assistance à la procréation. Comme dans toutes les pathologies constitutionnelles, la transmission doit être évoquée en fonction du mode de transmission (AD et RLX) et dans le cas où le couple est apparenté (AR). Dans ces cas le DPN/DPI est envisageable et sinon le suivi échographique de référence doit être réalisé à la recherche de signes de la maladie chez le fœtus.

2-Grossesse

Toutes les AM acquises ou constitutionnelles ont tendance à s'aggraver pendant la grossesse.

Dans les AM acquises, la grossesse est une situation à haut risque du fait du risque de rechute chez les patientes traitées par immunosuppresseurs ou d'aggravation de l'aplasie, pouvant ne pas être réversible à l'issue de la grossesse (amélioration spontanée dans la moitié des cas environs dans les 2 mois suivant l'accouchement). Les patientes doivent être informées de ce risque.

Bien qu'il n'existe aucune étude d'envergure sur grossesse et ciclosporine, les données existantes sur le risque tératogène sont rassurantes. C'est actuellement le seul traitement qui peut être proposé chez la femme enceinte. La ciclosporine passe la barrière placentaire et les taux sanguins chez le fœtus sont d'environ un tiers des taux sanguins maternels. https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=711

Les données concernant les analogues du récepteur à la thrombopoiétine (eltrombopag et le romiplostim) sont limitées et ces traitements ont principalement été utilisés chez des patientes atteintes de thrombopénies immunologiques à la fin du 2ème ou au 3ème trimestre. Le risque de tératogénicité au cours des 2 premiers trimestres est inconnu et il est recommandé de les arrêter.

En cas de thrombopénie réfractaire aux transfusions menaçant le pronostic vital, son utilisation chez la femme enceinte peut être discutée au cas par cas de façon collégiale et idéalement dans le cadre de la RCP nationale. Les données d'administration sont limitées au 2ème et 3ème trimestres de grossesse.

Les grossesses chez les patientes atteintes d'AM sont des grossesses à haut risque du fait des cytopénies mais aussi d'un risque accru de pathologies foeto-placentaires, de pré-éclampsies et prématurité (Tichelli et al. 2002).

Afin de réduire le risque de complications, il est recommandé :

- Un suivi en maternité de niveau 3,

- De maintenir un seuil d'hémoglobine > 10 g/dL et de plaquettes > 20 G/L, avec l'objectif de limiter les risques de complications fœtales : MFIU, RCIU notamment. (Figueiredo et al. 2018; M. F. Young et al. 2023). En cas de risque hémorragique particulier (macrosomie fœtale, grande multiparité, grossesses multiples) ces seuils peuvent être revus à la hausse.

- De rechercher des anti-HLA qui pourraient être responsables de mauvais rendements transfusionnels plaquettaires et nécessiter des transfusions HLA compatibles

- De contrôler le clone HPN au début de la grossesse si antériorité > 12 mois pour les AM acquises non greffées

Gestion du travail (consensus d'experts) :

Il est recommandé de maintenir une hémoglobine > 10g/dL et d'avoir une gestion active de la délivrance. En cas de plaquettes < 20 G/L, la transfusion de concentrés plaquettaires (1 unité par 10kg de poids au minimum) est recommandée.

Les AM, même de mécanisme immunologique, sont centrales et ne répondent pas aux immunoglobulines polyvalentes et aux corticoïdes, ces derniers sont donc inutiles. Les patientes polytransfusées peuvent être immunisées, il est donc recommandé de rechercher des anti-HLA et éventuellement des anti-HPA pour optimiser les rendements transfusionnels. En cas d'alloimmunisation, il est important de contacter l'EFS pour commander des plaquettes HLA compatibles afin que des unités soient disponibles avant le début du travail et en réserve au cas où une complication hémorragique survient.

Une anesthésie péridurale (APD) pourra être envisagée si les plaquettes sont > 80 G au moins 6 heures avant la pose de l'APD. Dans le cas contraire : une transfusion préalable peut se discuter pour permettre la réalisation d'une APD. En cas d'entrée en travail sans possibilité d'analgésie péridurale, une antalgie par pompe de dérivés morphiniques de courte durée (type rémifentanyl) est possible.

En cas de césarienne, il est recommandé de maintenir un taux > 50 G de plaquettes.

En cas d'hémorragie du postpartum, un support transfusionnel en culots plaquettaires et globulaires (PFC et fibrinogène s'il existe des troubles de l'hémostase associés) est nécessaire jusqu'à résolution. En cas de saignement mineur, le recours à l'acide tranexamique seul est possible.

Dans tous les cas, il faut privilégier une gestion active de la délivrance, une délivrance dirigée rapide et avoir recours facilement aux utérotoniques. La révision utérine et de la filière génitale doit être pratiquée pour tout saignement supérieur à la normale, sans attendre une spoliation sanguine > 500 mL.

Pour les formes à risque d'aplasie chez l'enfant (et notamment de thrombopénie néonatale), les prélèvements de 2ème ligne au scalp et l'usage de la ventouse obstétricale sont contre-indiqués.

3-Spécificités liées à l'HPN

La grossesse est une situation à haut risque chez les patientes atteintes d'HPN et cette situation doit être évoquée de façon anticipée avec les patientes en âge de procréer. Les risques sont multiples :

- Aggravation de l'aplasie au cours de la grossesse qui peut nécessiter des transfusions en culots globulaires et plaquettaires pour maintenir un seuil d'hémoglobine supérieur à 10 g/dl et un seuil de plaquettes supérieur à 20G/L
- Aggravation de l'aplasie qui peut être réversible après la délivrance ou non et nécessiter un traitement de l'aplasie après l'accouchement,
- Risque de complications thrombotiques et hémorragiques pour la mère en particulier pendant le dernier trimestre de grossesse et les 6 semaines du post partum
- Risque de complications fœtales avec une augmentation du risque de retard de croissance intra utérin, d'accouchement prématuré et de perte fœtale

La prise en charge d'une grossesse chez une patiente ayant une HPN hémolytique nécessite (Kelly et al. 2015; Höchsmann et al. 2026) :

1- La mise en place d'un traitement par eculizumab ou ravulizumab si la patiente n'est pas traitée (selon les paramètres d'hémolyse (i.e. LDH) et la taille du clone HPN (à discuter au cas par cas en RCP)

2- L'augmentation de la dose à 1200 mg pour les patientes sous eculizumab à la fin du deuxième trimestre de grossesse et jusqu'à l'accouchement

3- L'adaptation de la dose au poids chez les patientes sous ravulizumab et en cas de stigmates biologiques d'hémolyse un rapprochement des injections à 7 semaines

4- L'instauration d'une prophylaxie anti-thrombique par HBPM à la fin du 2ème trimestre de grossesse et jusqu'à 6 semaines après l'accouchement

5- La prise en charge dans une maternité de niveau 3 et l'information de l'équipe obstétricale

6- La réalisation d'une perfusion anticipée de 600 mg d'eculizumab avant la délivrance si la dernière perfusion date de plus de 7 jours ; et la réalisation d'une perfusion anticipée de ravulizumab si cette dernière date de plus de 7 semaines.

Après l'accouchement, la fréquence et la dose des anti-C5 sont identiques aux autres patients.

L'allaitement n'est pas contre indiqué sous eculizumab ou ravulizumab.

Les données concernant l'utilisation du ravulizumab chez la femme enceinte, sont limitées (Höchsmann et al. 2026) mais suffisamment rassurantes pour autoriser son utilisation.

Il n'y pas de données concernant l'utilisation des inhibiteurs proximaux chez les femmes enceintes en particulier en termes de tératogénicité, il est donc recommandé de les interrompre pendant la grossesse. Chez les patientes ayant un désir de grossesse, la balance bénéfice risque à poursuivre jusqu'au début de grossesse doit être discutée.

Chez l'homme, les inhibiteurs proximaux peuvent être poursuivis.

D'un point de vue réglementaire, il n'existe pas d'étude permettant de conclure à l'innocuité d'un traitement par eculizumab ou ravulizumab durant la grossesse même si aucun surrisque de malformations pour l'enfant à naître ou de complications pour la future mère n'a été rapporté à ce jour.

(https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/soliris-epar-product-information_fr.pdf). Pour le centre de référence, la balance bénéfice/risque est en faveur du traitement par anti-C5(Kelly et al. 2015; Socié et al. 2019; Höchsmann et al. 2026).

4-Spécificités liées au syndrome de l'anémie de Blackfan Diamond

Les grossesses chez les patientes SABD sont des grossesses à haut risque (Faivre et al. 2006)(Faivre et Leblanc & al, Haematologica 2006).

La dose nécessaire de corticoïdes peut être trop élevée pour le développement fœtal et doit être discutée avec l'équipe obstétricale ; ceci peut impliquer la mise en place d'un support transfusionnel pendant la grossesse. De façon générale, il faut éviter les corticoïdes qui passent la barrière hématoplacentaire (dexa ou bethamethasone)(Crowther et al. 2019; Wapner et al. 2007; Costedoat-Chalumeau et al. 2003; May et al. 2025). Celui-ci peut aussi être nécessaire chez une femme en indépendance thérapeutique mais avec un taux d'hémoglobine trop bas. Chez une femme sous support transfusionnel, les apports transfusionnels doivent le plus souvent être augmentés.

Les chélateurs étant contre-indiqués pendant la grossesse, celle-ci devra, au mieux, être anticipée avec une période préalable d'intensification de la chélation.

Le suivi échographique doit être vigilant aux risques :

- Recherche de malformations fœtales (séquence de Pierre Robin, anomalies urogénitales, anomalies des extrémités) par des échographies de référence.
- Diagnostic d'une anémie fœtale sévère avec anasarque fœtale (rare dans le SABD mais possible) pouvant nécessiter des transfusions in utero.
- Une NFS avec réticulocytes et un test génétique effectués sur sang de cordon sont justifiés dans les cas où la mutation familiale n'a pas été identifiée ou si le DPN a été refusé par les parents.
- De complications maternelles de type vasculo-placentaires qui pourraient être prévenue par l'aspirine.

Le niveau de surcharge en fer devra être réévalué en fin de grossesse pour discuter des modalités de la reprise de la chélation.

Chapitre 9 – Spécificités de la chélation dans les aplasies médullaires acquises et constitutionnelles

1-Dépistage et indication

Dépistage de l'hémochromatose secondaire

Dosage de la ferritinémie et coefficient de saturation de la transferrine tous les 3 mois

Juste avant une transfusion, si possible à jeun

Chélation si ferritinémie > 500 µg/l

En cas de surcharge importante (ferritinémie > 1000 µg/l) : mesure par IRM de la concentration intrahépatique et intracardiaque en fer.

Se référer au Chapitre 5 c « syndrome de l'Anémie de Blakfan-Diamond » pour la chélation dans cette maladie.

2-Médicaments chélateurs

Il n'y a pas de chélateur optimal : chacun d'entre eux expose à des difficultés de prescription ou des toxicités.

Surveillance fonction rénale et NFS.

En cas de toxicité rénale chez un patient sous ciclosporine, le traitement immunosuppresseur est la priorité.

Molécules	Problèmatiques posées dans l'aplasie
Deferoxamine - Desféral®	Abord sous cutané (en pratique tolérable avec des aiguilles de type « punaise ») Risque infectieux : *Mucormycoses, Yersinia enterolytica*
Deferasirox - Exjade®	Toxicité rénale majeure en cas d'association avec la ciclosporine Rares cas de toxicité médullaire Toxicité hépatique
Déféripone - Ferriprox®	Risque d'agranulocytose et de neutropénie, voire d'aplasie médullaire (rare) en cas de prédisposition

i.Déféroxamine (Desféral®) :

40 à 60 mg/kg/j en sous-cutanée sur 8 à 12 heures (idéalement 12h), 5 jours sur 7 pour une meilleure adhésion du patient.

Nécessite d'avoir recours à un prestataire de santé à domicile qui fournit la pompe ou l'infuseur. Les sous-cutanées peuvent être posées par une infirmière ou le patient lui-même.

En pédiatrie : seul chélateur disponible avant 2 ans. Posologie maximale de 30 mg/kg/j jusqu'à 3 ans.

ii.Déférasirox (Exjade®) :

14 à 28 mg/kg/j 1 fois par jour ; une administration en 2 prises peut se discuter en particulier si saturation de la transferrine élevée (> 70%) avec comme avantages : meilleure contrôle 24h/24 du fer non lié à la transferrine, meilleure efficacité, meilleure tolérance (digestive & rénale)

Chez l'enfant de plus de 2 ans et chez l'adulte

iii.Déféripone (Ferriprox®)

25 mg/kg 3 fois par jour

3-Choix des chélateurs

Il n'y a pas de recommandations validées quant au choix de la molécule.

La deferoxamine (Desféral®) est proposée en première intention.

La déféripone (Ferriprox®) est à éviter en contexte d'aplasie.

En cas de surcharge majeure, combinaison de chélateurs possible, par exemple en période pré-greffe pour réduire au maximum la surcharge en fer.

Les intérêts d'une association de chélateurs sont multiples :

- Synergie
- Protection 24h/24 et 7j/7 contre le fer non lié à la transferine (NTBI). Dans l'absolu, il faudrait donner un chélateur tous les jours et avoir une couverture de l'ensemble du nycthémère. Si patient sous DESFERAL, on peut par exemple donner 2 jours de déférasirox chez un patient traité par déféroxamine 5 jours sur 7
- Ceci permet aussi souvent de limiter les effets secondaires de chaque médicament.
- Meilleure adhésion du patient

L'évaluation de la surcharge en fer doit se faire :

- Par le suivi des ferritinémies : celles-ci doivent être évaluées juste avant une transfusion et si possible de façon mensuelle dans le même laboratoire. Si un taux de ferritine isolé ne permet pas d'estimer

la surcharge tissulaire, la prise en compte de l'évolution des taux, des chélateurs prescrits et de l'histoire du patient permet le plus souvent un suivi adéquat

- Le suivi du coefficient de saturation de la transferrine est surtout utile soit en début de programme transfusionnel pour juger de la mise en place de la surcharge transfusionnelle, soit chez un patient très bien chélaté pour adapter le traitement. Un coefficient de saturation (CS) supérieur à 60% est associé à la présence de fer non lié à la transferrine. Il peut aussi être évalué chez un patient très bien chélaté mais il est très rare néanmoins d'arriver à faire baisser le CS dans une zone adéquate (< 60%).

L'IRM hépatique doit être réalisée en cas de surcharge non contrôlée, et ensuite tous les 12 à 24 mois selon le degré de surcharge. L'IRM cardiaque doit aussi être évaluée régulièrement ; au minimum lors de la première évaluation puis selon les résultats et l'évolution de la surcharge en fer.

A noter que chez les patients qui ont des taux de ferritine autour de 500 µg/L, le risque de toxicité des chélateurs est plus important. Il faut s'assurer que le contrôle est également bon au niveau tissulaire mais le plus souvent il faut baisser la posologie des chélateurs, en particulier du déférasirox, pour éviter les problèmes de toxicité.

Autres suivis systématiques chez les patients transfusés :

- Surveillance de la toxicité des chélateurs : doit être faite selon les recommandations usuelles.
- Bilan régulier (1/an) pour dépister les atteintes endocriniennes, hépatiques et cardiaques de l'hémochromatose

4-Indication des saignées

Elles sont à privilégier chez les patients en rémission de leur aplasie ou en post allogreffe du fait de la bonne efficacité et de l'absence d'effets indésirables.

Il est recommandé de prélever 10 à 20 ml/kg/saignée (maximum 400-500 ml) tous les 14 à 28 jours mais le volume et le rythme sont à adapter à la tolérance clinique.

Les patients avec AM (et surtout SABD) peuvent ne pas tolérer le stress érythropoïétique que constitue une saignée.

Faire une NFS avant chaque saignée avec maintien d'un taux d'hémoglobine > 10 g/dl.

Possibilité d'avoir recours à un prestataire de santé pour réaliser les saignées à domicile, après avoir réalisé les 5 premières en milieu hospitalier.

Le nombre total de saignées est déterminé par le suivi du bilan martial et de la surcharge en fer évaluée par l'IRM hépatique et cardiaque (objectif : CHF < 50 µmole/g).

Chapitre 10 – Explorations cliniques et paracliniques recommandées au diagnostic d'aplasie médullaire

1-Interrogatoire et examen clinique devant une aplasie médullaire

Nom du médecin :

Date :

étiquette patient

INTERROGATOIRE	O/N	Commentaires
Antécédents personnels ou familiaux en faveur d'une AMC		
Syndrome hémorragique		
Cytopénies, leucémie, myélodysplasie		
Cancer à un âge précoce		
Peau et phanères, canitie précoce		
Infections opportunistes		
Poumon -fibrose		
Foie		
Décès précoces inexpliqués		
Malformations congénitales : os, cœur, organes uro-génitaux… (Fanconi, SABD)		
RCIU ou retard staturo-pondéral (Fanconi, SABD, shwachman)		
Diarrhée chronique, douleurs abdominales (Shwachman)		
Surdité (Fanconi, GATA2)		
Infertilité (IOP et oligoazoospermie)		

NFS anormales datant de plus de 2 ans		
En faveur d'une forme acquise		
Episode récent d'ictère ou hépatite (< 3 mois en général dans les syndromes hépatites aplasie)		
NFS < 2 ans normale		
Hémoglobinurie, douleurs abdominales, dysphagie, thrombose, troubles de l'érection (HPN)		
Médicaments (voir PNDS tableau 1)		

EXAMEN CLINIQUE	**O/N**	**Commentaires**
Retard staturopondéral (Fanconi, SABD, Shwachman)		
Dysmorphie faciale (Fanconi, SABD), microcephalie		
Malformations (Fanconi, SABD, GATA2)		
Taches café au lait (Fanconi)		
Pigmentation, anomalies des ongles, canitie, leucoplasie buccale (téloméropathies)		
Hépatosplénomégalie (télomèropathie : hypertension portale)		
Atteinte respiratoire (télomèropathies, GATA2)		
Lymphoedème, verrues, condylomes (GATA2)		
Surdité (Fanconi, GATA2)		

Anomalies radius (synostose radiocubitale, syndrome MECOM)		

2-Bilan d'une aplasie médullaire au diagnostic

Examens complémentaires recommandés au diagnostic d'aplasie médullaire

étiquette patient

Pour tous les patients :

- ☐ NFS + frottis sanguin + réticulocytes
- ☐ Myélogramme + caryotype médullaire +/- FISH 7q/cent 8/5q si échec culture ou doute sur SMD hypoplasique
- ☐ Biopsie ostéo-médullaire
- ☐ Typage HLA du patient si âge < 60 ans (en urgence et fratrie si âge du receveur < 40-45 ans)
- ☐ Phénotype lymphocytaire T B NK (en immunologie)
- ☐ Électrophorèse des protides chez l'adulte et dosage pondéral IgG, IgA, IgM
- ☐ Recherche d'un clone HPN
- ☐ Électrophorèse de l'hémoglobine (ou dosage HbF) avant transfusion si possible
- ☐ Alpha foeto-protéine (Cassinat et al. 2001)
- ☐ Anticorps anti-nucléaire, Anti-DNA
- ☐ Échographie abdomino-pelvienne
- ☐ Échographie cardiaque
- ☐ Ionogramme sanguin, urée, créatininémie
- ☐ Calcémie, phosphorémie, magnesémie
- ☐ Bilan hépatique complet
- ☐ Hémostase complète
- ☐ Radio du thorax F+P
- ☐ Sérologies HIV 1+2, hépatites B et C, HTLV1, EBV, CMV.

En fonction du contexte (voir algorithme) :

- □ Recherche de cassures chromosomiques spontanées et après exposition MMC (sur RDV)
- □ Test FANCD2 & NGS constitutionnel sang et fibroblastes (biopsie cutanée, LBMR Saint Louis sur RDV)
- □ Etude de la longueur des télomères (Dr E. Lainey, Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Robert Debré, Paris, sur RDV) si suspicion de télomeropathie, en association à une étude génétique constitutionnelle (non interprétable après 60 ans)
- □ Recherche des mutations des téloméropathies (Pr C. Kannengiesser, Génétique moléculaire à l'Hôpital Bichat) en 1ere intention si suspicion forte de télomeropathie.
- □ Radiographie osseuse des avants bras et des mains
- □ Scanner thoracique avec recherche de thymome chez l'adulte
- □ Dosage de TPO

Bibliographie

Abkowitz, Janis L., Gerard Schaison, Farid Boulad, et al. 2002. « Response of Diamond-Blackfan Anemia to Metoclopramide: Evidence for a Role for Prolactin in Erythropoiesis ». *Blood* 100 (8): 2687-91. https://doi.org/10.1182/blood.V100.8.2687.

Acuña Mora, Mariela, Markus Saarijärvi, Philip Moons, Carina Sparud-Lundin, Ewa-Lena Bratt, et Eva Goossens. 2019. « The Scope of Research on Transfer and Transition in Young Persons With Chronic Conditions ». *The Journal of Adolescent Health: Official Publication of the Society for Adolescent Medicine* 65 (5): 581-89. https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2019.07.014.

Acuña Mora, Mariela, Carina Sparud-Lundin, Eva Fernlund, et al. 2022. « The Longitudinal Association between Patient Empowerment and Patient-Reported Outcomes: What Is the Direction of Effect? » *PloS One* 17 (11): e0277267. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277267.

Aldebert, Clémence, Mony Fahd, Jacques-Emmanuel Galimard, et al. 2024. « Outcomes of Patients Undergoing Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Congenital Amegakaryocytic Thrombocytopenia; a Study on Behalf of the PDWP of the EBMT ». *Bone Marrow Transplantation* 59 (12): 1717-25. https://doi.org/10.1038/s41409-024-02416-x.

Alder, Jonathan K., Vidya Sagar Hanumanthu, Margaret A. Strong, et al. 2018. « Diagnostic Utility of Telomere Length Testing in a Hospital-Based Setting ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 115 (10): E2358-65. https://doi.org/10.1073/pnas.1720427115.

Alter, Blanche P. 2003. « Cancer in Fanconi Anemia, 1927-2001 ». *Cancer* 97 (2): 425-40. https://doi.org/10.1002/cncr.11046.

Alter, Blanche P., Gabriela M. Baerlocher, Sharon A. Savage, et al. 2007. « Very Short Telomere Length by Flow Fluorescence in Situ Hybridization Identifies Patients with Dyskeratosis Congenita ». *Blood* 110 (5): 1439-47. https://doi.org/10.1182/blood-2007-02-075598.

Alter, Blanche P., Neelam Giri, Sharon A. Savage, et Philip S. Rosenberg. 2009. « Cancer in Dyskeratosis Congenita ». *Blood* 113 (26): 6549-57. https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-192880.

Altintas, Burak, Neelam Giri, Lisa J. McReynolds, Ana Best, et Blanche P. Alter. 2023. « Genotype-Phenotype and Outcome Associations in Patients with Fanconi Anemia: The National Cancer Institute Cohort ». *Haematologica* 108 (1): 69-82. https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279981.

Armanios, Mary Y., Julian J. L. Chen, Joy D. Cogan, et al. 2007. « Telomerase Mutations in Families with Idiopathic Pulmonary Fibrosis ». *The New England Journal of Medicine* 356 (13): 1317-26. https://doi.org/10.1056/NEJMoa066157.

Auerbach, Arleen D. 2015. « Diagnosis of Fanconi Anemia by Diepoxybutane Analysis ». *Current Protocols in Human Genetics* 85 (avril): 8.7.1-8.7.17. https://doi.org/10.1002/0471142905.hg0807s85.

Ayas, Mouhab, Khawar Siddiqui, Abdullah Al-Jefri, et al. 2014. « Factors Affecting the Outcome of Related Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Fanconi Anemia ». *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 20 (10): 1599-603. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.06.016.

Bacigalupo, Andrea, Gerard Socié, Rose Marie Hamladji, et al. 2015. « Current Outcome of HLA Identical Sibling versus Unrelated Donor Transplants in Severe Aplastic Anemia: An EBMT Analysis ». *Haematologica* 100 (5): 696-702. https://doi.org/10.3324/haematol.2014.115345.

Bacigalupo, Andrea, Gerard Socie', Edoardo Lanino, et al. 2010. « Fludarabine, Cyclophosphamide, Antithymocyte Globulin, with or without Low Dose Total Body Irradiation, for Alternative Donor Transplants, in Acquired Severe Aplastic Anemia: A Retrospective Study from the EBMT-SAA Working Party ». *Haematologica* 95 (6): 976-82. https://doi.org/10.3324/haematol.2009.018267.

Bacigalupo, Andrea, Gérard Socié, Hubert Schrezenmeier, et al. 2012. « Bone Marrow versus Peripheral Blood as the Stem Cell Source for Sibling Transplants in Acquired Aplastic Anemia: Survival Advantage for Bone Marrow in All Age Groups ». *Haematologica* 97 (8): 1142-48. https://doi.org/10.3324/haematol.2011.054841.

Barbaro, Pasquale, et Aditi Vedi. 2016. « Survival after Hematopoietic Stem Cell Transplant in Patients with Dyskeratosis Congenita: Systematic Review of the Literature ». *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 22 (7): 1152-58. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.03.001.

Bartlett, Allison L., John E. Wagner, Blaise Jones, et al. 2024. « Fanconi Anemia Neuroinflammatory Syndrome: Brain Lesions and Neurologic Injury in Fanconi Anemia ». *Blood Advances* 8 (12): 3027-37. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024012577.

Bazzo Catto, Luiz Fernando, Nidhi Aggarwal, Ruba Shalhoub, et al. 2025. « Clinical and Molecular Features of Immunodeficiency in Patients with Telomere Biology Disorders ». *Blood* 146 (10): 1187-93. https://doi.org/10.1182/blood.2024026735.

Beddok, Arnaud, Eunike Velleuer, Flore Sicre de Fontbrune, et al. 2025. « Strategies for Early Detection and Detailed Characterization of Oral Lesions and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Fanconi Anemia Patients ». *Cancer Letters* 617 (mai): 217529. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2025.217529.

Bernard, Fanette, Chakradhara Rao S. Uppungunduri, Stephan Meyer, et al. 2021. « Excellent Overall and Chronic Graft-versus-Host-Disease-Free Event-Free Survival in Fanconi Anaemia Patients Undergoing Matched Related- and Unrelated-Donor Bone Marrow Transplantation Using Alemtuzumab-Flu-Cy: The UK Experience ». *British Journal of Haematology* 193 (4): 804-13. https://doi.org/10.1111/bjh.17418.

Bessler, M., P. J. Mason, P. Hillmen, et al. 1994. « Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) Is Caused by Somatic Mutations in the PIG-A Gene ». *The EMBO Journal* 13 (1): 110-17. https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1994.tb06240.x.

Bluteau, Olivier, Marie Sebert, Thierry Leblanc, et al. 2018. « A Landscape of Germ Line Mutations in a Cohort of Inherited Bone Marrow Failure Patients ». *Blood* 131 (7): 717-32. https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-806489.

Bonfim, Carmem, Samantha Nichele, Gisele Loth, et al. 2022. « Transplantation for Fanconi Anaemia: Lessons Learned from Brazil ». *The Lancet. Haematology* 9 (3): e228-36. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00032-1.

Bordat, Jonathan, Felipe Suarez, Valérie Cormier-Daire, et al. 2024. « Low-Dose Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Promising Approach for the Treatment of Symptomatic Bone Marrow Failure in Ghosal Hematodiaphyseal Dysplasia ». *Haematologica* 109 (8): 2665-70. https://doi.org/10.3324/haematol.2023.284098.

Borie, R., C. Kannengiesser, N. Nathan, L. Tabèze, P. Pradère, et B. Crestani. 2015. « Familial Pulmonary Fibrosis ». *Revue Des Maladies Respiratoires* 32 (4): 413-34. https://doi.org/10.1016/j.rmr.2014.07.017.

Borie, Raphael, Laure Tabèze, Gabriel Thabut, et al. 2016. « Prevalence and Characteristics of TERT and TERC Mutations in Suspected Genetic Pulmonary Fibrosis ». *The European Respiratory Journal* 48 (6): 1721-31. https://doi.org/10.1183/13993003.02115-2015.

Bratt, Ewa-Lena, Mariela Acuna Mora, Carina Sparud-Lundin, et al. 2023. « Effectiveness of the STEPSTONES Transition Program for Adolescents With Congenital Heart Disease-A Randomized Controlled Trial ». *The Journal of Adolescent Health: Official Publication of the Society for Adolescent Medicine*, avril 7, S1054-139X(23)00114-3. https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2023.02.019.

Brodsky, R. A., L. L. Sensenbrenner, et R. J. Jones. 1996. « Complete Remission in Severe Aplastic Anemia after High-Dose Cyclophosphamide without Bone Marrow Transplantation ». *Blood* 87 (2): 491-94.

Brodsky, Robert A. 2021. « How I Treat Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria ». *Blood* 137 (10): 1304-9. https://doi.org/10.1182/blood.2019003812.

Brodsky, Robert A., Allen R. Chen, Donna Dorr, et al. 2010. « High-Dose Cyclophosphamide for Severe Aplastic Anemia: Long-Term Follow-Up ». *Blood* 115 (11): 2136-41. https://doi.org/10.1182/blood-2009-06-225375.

Brown, Timothy J., Neil Barrett, Hu Meng, et al. 2023. « Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs as a Targeted Therapy for Bone Marrow Failure in Ghosal Hematodiaphyseal Dysplasia ». *Blood* 141 (13): 1553-59. https://doi.org/10.1182/blood.2022018667.

Calado, R. T., J. N. Cooper, H. M. Padilla-Nash, et al. 2012. « Short Telomeres Result in Chromosomal Instability in Hematopoietic Cells and Precede Malignant Evolution in Human Aplastic Anemia ». *Leukemia* 26 (4): 700-707. https://doi.org/10.1038/leu.2011.272.

Calado, Rodrigo T., Jennifer Brudno, Paulomi Mehta, et al. 2011. « Constitutional Telomerase Mutations Are Genetic Risk Factors for Cirrhosis ». *Hepatology (Baltimore, Md.)* 53 (5): 1600-1607. https://doi.org/10.1002/hep.24173.

Calado, Rodrigo T., Joshua A. Regal, David E. Kleiner, et al. 2009. « A Spectrum of Severe Familial Liver Disorders Associate with Telomerase Mutations ». *PloS One* 4 (11): e7926. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007926.

Calado, Rodrigo T., et Neal S. Young. 2009. « Telomere Diseases ». *The New England Journal of Medicine* 361 (24): 2353-65. https://doi.org/10.1056/NEJMra0903373.

Cammenga, Jörg. 2024. « Of Gains and Losses: SAMD9/SAMD9L and Monosomy 7 in Myelodysplastic Syndrome ». *Experimental Hematology* 134 (juin): 104217. https://doi.org/10.1016/j.exphem.2024.104217.

Campbell, Fiona, Katie Biggs, Susie K. Aldiss, et al. 2016. « Transition of Care for Adolescents from Paediatric Services to Adult Health Services ». *Cochrane Database of Systematic Reviews* 29 (4:CD009794). https://doi.org/doi:%252010.1002/14651858.CD009794.pub2.

Cancio, Maria, Kyle Hebert, Soyoung Kim, et al. 2022. « Outcomes in Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Congenital Amegakaryocytic Thrombocytopenia ». *Transplantation and Cellular Therapy* 28 (2): 101.e1-101.e6. https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.10.009.

Carter, A., L. L. Robison, L. Francisco, et al. 2006. « Prevalence of Conception and Pregnancy Outcomes after Hematopoietic Cell Transplantation: Report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study ». *Bone Marrow Transplantation* 37 (11): 1023-29. https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705364.

Cassinat, B., D. Darsin, P. Guardiola, et al. 2001. « Intermethod Discordance for Alpha-Fetoprotein Measurements in Fanconi Anemia ». *Clinical Chemistry* 47 (8): 1405-9.

Champlin, R. E., W. G. Ho, S. A. Feig, D. J. Winston, C. Lenarsky, et R. P. Gale. 1985. « Do Androgens Enhance the Response to Antithymocyte Globulin in Patients with Aplastic Anemia? A Prospective Randomized Trial ». *Blood* 66 (1): 184-88.

Champlin, Richard E., Waleska S. Perez, Jakob R. Passweg, et al. 2007. « Bone Marrow Transplantation for Severe Aplastic Anemia: A Randomized Controlled Study of Conditioning Regimens ». *Blood* 109 (10): 4582-85. https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-052308.

Chapados, Pascale, Jennifer Aramideh, Kristopher Lamore, et al. 2021. « Getting Ready for Transition to Adult Care: Tool Validation and Multi-Informant Strategy Using the Transition Readiness Assessment Questionnaire in Pediatrics ». *Child: Care, Health and Development* 47 (5): 645-53. https://doi.org/10.1111/cch.12872.

Chen, Dong-Hui, Jennifer E. Below, Akiko Shimamura, et al. 2016. « Ataxia-Pancytopenia Syndrome Is Caused by Missense Mutations in SAMD9L ». *American Journal of Human Genetics* 98 (6): 1146-58. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.04.009.

Choijilsuren, Haruna Batzorig, Yeji Park, et Moonjung Jung. 2021. « Mechanisms of Somatic Transformation in Inherited Bone Marrow Failure Syndromes ». *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2021 (1): 390-98. https://doi.org/10.1182/hematology.2021000271.

Colver, Allan, Tim Rapley, Jeremy R. Parr, et al. 2020. « Facilitating Transition of Young People with Long-Term Health Conditions from Children's to Adults' Healthcare Services - Implications of a 5-Year Research Program ». *Clinical Medicine (London, England)* 20 (1): 74-80. https://doi.org/10.7861/clinmed.2019-0077.

Contejean, Adrien, Matthieu Resche-Rigon, Jérôme Tamburini, et al. 2019. « Aplastic Anemia in the Elderly: A Nationwide Survey on Behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia ». *Haematologica* 104 (2): 256-62. https://doi.org/10.3324/haematol.2018.198440.

Cornish, Naomi, M. Riyaad Aungraheeta, Lucy FitzGibbon, et al. 2020. « Monoallelic Loss-of-Function THPO Variants Cause Heritable Thrombocytopenia ». *Blood Advances* 4 (5): 920-24. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001293.

Costedoat-Chalumeau, N., Z. Amoura, D. Le Thi Hong, et al. 2003. « Questions about Dexamethasone Use for the Prevention of Anti-SSA Related Congenital Heart Block ». *Annals of the Rheumatic Diseases* 62 (10): 1010-12. https://doi.org/10.1136/ard.62.10.1010.

Cronkhite, Jennifer T., Chao Xing, Ganesh Raghu, et al. 2008. « Telomere Shortening in Familial and Sporadic Pulmonary Fibrosis ». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 178 (7): 729-37. https://doi.org/10.1164/rccm.200804-550OC.

Crowley, R., I. Wolfe, K. Lock, et M. McKee. 2011. « Improving the transition between paediatric and adult healthcare: a systematic review ». *Archives of Disease in Childhood* 96 (6): 548-53. https://doi.org/10.1136/adc.2010.202473.

Crowther, Caroline A., Philippa F. Middleton, Merryn Voysey, et al. 2019. « Effects of Repeat Prenatal Corticosteroids given to Women at Risk of Preterm Birth: An Individual Participant Data Meta-Analysis ». *PLoS Medicine* 16 (4): e1002771. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002771.

Cuccuini, Wendy, Marie-Agnes Collonge-Rame, Nathalie Auger, Nathalie Douet-Guilbert, Lucie Coster, et Marina Lafage-Pochitaloff. 2023. « Cytogenetics in the Management of Bone Marrow Failure Syndromes: Guidelines from the Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique (GFCH) ». *Current Research in Translational Medicine* 71 (4): 103423. https://doi.org/10.1016/j.retram.2023.103423.

Da Costa, Lydie, Thierry Leblanc, et Narla Mohandas. 2020. « Diamond-Blackfan Anemia ». *Blood* 136 (11): 1262-73. https://doi.org/10.1182/blood.2019000947.

Dalle, J. H., G. Lucchini, A. Balduzzi, et al. 2017. « State-of-the-Art Fertility Preservation in Children and Adolescents Undergoing Haematopoietic Stem Cell Transplantation: A Report on the Expert Meeting of the Paediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) in Baden, Austria, 29-30 September 2015 ». *Bone Marrow Transplantation* 52 (7): 1029-35. https://doi.org/10.1038/bmt.2017.21.

Dasouki, Majed J., Syed K. Rafi, Adam J. Olm-Shipman, et al. 2013. « Exome Sequencing Reveals a Thrombopoietin Ligand Mutation in a Micronesian Family with Autosomal Recessive Aplastic Anemia ». *Blood* 122 (20): 3440-49. https://doi.org/10.1182/blood-2012-12-473538.

Debureaux, P. E., F. Sicre de Fontbrune, C. Bonfim, et al. 2021. « FLAG-Sequential Regimen Followed by Bone Marrow Transplantation for Myelodysplastic Syndrome or Acute Leukemia in Patients with Fanconi Anemia: A Franco-Brazilian Study ». *Bone Marrow Transplantation* 56 (1): 285-88. https://doi.org/10.1038/s41409-020-0994-2.

Debureaux, Pierre-Edouard, Austin G. Kulasekararaj, Fabiana Cacace, et al. 2021. « Categorizing Hematological Response to Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Multicenter Real-Life Study ». *Bone Marrow Transplantation* 56 (10): 2600-2602. https://doi.org/10.1038/s41409-021-01372-0.

Deeg, H. J., G. Socié, G. Schoch, et al. 1996. « Malignancies after Marrow Transplantation for Aplastic Anemia and Fanconi Anemia: A Joint Seattle and Paris Analysis of Results in 700 Patients ». *Blood* 87 (1): 386-92.

Desmond, Ronan, Danielle M. Townsley, Bogdan Dumitriu, et al. 2014. « Eltrombopag Restores Trilineage Hematopoiesis in Refractory Severe Aplastic Anemia That Can Be Sustained on Discontinuation of Drug ». *Blood* 123 (12): 1818-25. https://doi.org/10.1182/blood-2013-10-534743.

Devillier, Raynier, Jean-Hugues Dalle, Austin Kulasekararaj, et al. 2016. « Unrelated Alternative Donor Transplantation for Severe Acquired Aplastic Anemia: A Study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies and the EBMT Severe Aplastic Anemia Working Party ». *Haematologica* 101 (7): 884-90. https://doi.org/10.3324/haematol.2015.138727.

DeZern, Amy E., Mary Eapen, Juan Wu, et al. 2022. « Haploidentical Bone Marrow Transplantation in Patients with Relapsed or Refractory Severe Aplastic Anaemia in the USA (BMT CTN 1502): A Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Trial ». *The Lancet. Haematology* 9 (9): e660-69. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00206-X.

Diaz de Leon, Alberto, Jennifer T. Cronkhite, Anna-Luise A. Katzenstein, et al. 2010. « Telomere Lengths, Pulmonary Fibrosis and Telomerase (TERT) Mutations ». *PloS One* 5 (5): e10680. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010680.

Douglas, Suvi P. M., Pihla Siipola, Panu E. Kovanen, et al. 2019. « ERCC6L2 Defines a Novel Entity within Inherited Acute Myeloid Leukemia ». *Blood* 133 (25): 2724-28. https://doi.org/10.1182/blood-2019-01-896233.

Dufour, Carlo, Paul Veys, Elisa Carraro, et al. 2015. « Similar Outcome of Upfront-Unrelated and Matched Sibling Stem Cell Transplantation in Idiopathic Paediatric Aplastic Anaemia. A Study on Behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT ». *British Journal of Haematology*, juillet 1, n/a-n/a. https://doi.org/10.1111/bjh.13614.

Duncan, Brynn B., Jennifer L. Lotter, Jeanine Superata, et al. 2024. « Treatment of Refractory/Relapsed Diamond-Blackfan Anaemia with Eltrombopag ». *British Journal of Haematology* 204 (5): 2077-85. https://doi.org/10.1111/bjh.19357.

Engel, Nils W., Simon Schliffke, Ulrich Schüller, et al. 2019. « Fatal Myelotoxicity Following Palliative Chemotherapy With Cisplatin and Gemcitabine in a Patient With Stage IV Cholangiocarcinoma Linked

to Post Mortem Diagnosis of Fanconi Anemia ». *Frontiers in Oncology* 9: 420. https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00420.

Faivre, Laurence, Jörg Meerpohl, Lydie Da Costa, et al. 2006. « High-Risk Pregnancies in Diamond-Blackfan Anemia: A Survey of 64 Pregnancies from the French and German Registries ». *Haematologica* 91 (4): 530-33.

Fattizzo, Bruno, Francesco Versino, et Wilma Barcellini. 2025. « Breakthrough Hemolysis in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria throughout Clinical Trials: From Definition to Clinical Practice ». *Blood* 146 (4): 411-21. https://doi.org/10.1182/blood.2024027574.

Figueiredo, Ana C. M. G., Isaac S. Gomes-Filho, Roberta B. Silva, et al. 2018. « Maternal Anemia and Low Birth Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Nutrients* 10 (5): 601. https://doi.org/10.3390/nu10050601.

Furquim, Camila Pinheiro, Allana Pivovar, José Miguel Amenábar, Carmem Bonfim, et Cassius Carvalho Torres-Pereira. 2018. « Oral Cancer in Fanconi Anemia: Review of 121 Cases ». *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 125 (mai): 35-40. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.02.013.

Gabriel, Phabinly, Margaret McManus, Katherine Rogers, et Patience White. 2017. « Outcome Evidence for Structured Pediatric to Adult Health Care Transition Interventions: A Systematic Review ». *The Journal of Pediatrics*, publication en ligne anticipée, juin 28. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.066.

Gadalla, Shahinaz M., Carmem Sales-Bonfim, Jeanette Carreras, et al. 2013. « Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Dyskeratosis Congenita ». *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 19 (8): 1238-43. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.05.021.

Gao, Zhen, Hong Pan, Lele Zhang, et al. 2025. « Targeting CD38 with Daratumumab for Platelet Transfusion Refractoriness in Aplastic Anemia ». *Blood* 145 (26): 3189-93. https://doi.org/10.1182/blood.2025029006.

Garrigue, Alexandrine, Laëtitia Kermasson, Sandrine Susini, et al. 2025. « Human Oncostatin M Deficiency Underlies an Inherited Severe Bone Marrow Failure Syndrome ». *The Journal of Clinical Investigation* 135 (6): e180981. https://doi.org/10.1172/JCI180981.

Geneviève, David, Valérie Proulle, Bertrand Isidor, et al. 2008. « Thromboxane Synthase Mutations in an Increased Bone Density Disorder (Ghosal Syndrome) ». *Nature Genetics* 40 (3): 284-86. https://doi.org/10.1038/ng.2007.66.

Germeshausen, Manuela, et Matthias Ballmaier. 2021. « CAMT-MPL: Congenital Amegakaryocytic Thrombocytopenia Caused by MPL Mutations - Heterogeneity of a Monogenic Disorder - a Comprehensive Analysis of 56 Patients ». *Haematologica* 106 (9): 2439-48. https://doi.org/10.3324/haematol.2020.257972.

Ghosal, S. P. 1957. « An Unusual Bone Dysplasia ». *Indian Journal of Pediatrics* 24 (118): 359-68. https://doi.org/10.1007/BF02902979.

Giardino, Stefano, Regis P. de Latour, Mahmoud Aljurf, et al. 2020. « Outcome of Patients with Fanconi Anemia Developing Myelodysplasia and Acute Leukemia Who Received Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Analysis on Behalf of EBMT Group ». *American Journal of Hematology* 95 (7): 809-16. https://doi.org/10.1002/ajh.25810.

Giri, Neelam, Blanche P. Alter, Sharon A. Savage, et Pamela Stratton. 2021. « Gynaecological and Reproductive Health of Women with Telomere Biology Disorders ». *British Journal of Haematology* 193 (6): 1238-46. https://doi.org/10.1111/bjh.17545.

Goronkova, Olga, Galina Novichkova, Tatiana Salimova, et al. 2023. « Efficacy of Combined Immunosuppression with or without Eltrombopag in Children with Newly Diagnosed Aplastic Anemia ». *Blood Advances* 7 (6): 953-62. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006716.

Gramatges, Maria M., et Alison A. Bertuch. 2013. « Short Telomeres: From Dyskeratosis Congenita to Sporadic Aplastic Anemia and Malignancy ». *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 162 (6): 353-63. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2013.05.003.

Griffin, Morag, Richard Kelly, Isabelle Brindel, et al. 2024. « Real-World Experience of Pegcetacoplan in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria ». *American Journal of Hematology* 99 (5): 816-23. https://doi.org/10.1002/ajh.27242.

Grimaldi, Francesco, Victoria Potter, Pilar Perez-Abellan, et al. 2017. « Mixed T Cell Chimerism After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Aplastic Anemia Using an Alemtuzumab-Containing Regimen Is Shaped by Persistence of Recipient CD8 T Cells ». *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 23 (2): 293-99. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.11.003.

Groarke, Emma M., Xingmin Feng, Nidhi Aggarwal, et al. 2023. « Efficacy of JAK1/2 Inhibition in Murine Immune Bone Marrow Failure ». *Blood* 141 (1): 72-89. https://doi.org/10.1182/blood.2022015898.

Groarke, Emma M., Bhavisha A. Patel, Fernanda Gutierrez-Rodrigues, et al. 2021. « Eltrombopag Added to Immunosuppression for Children with Treatment-Naïve Severe Aplastic Anaemia ». *British Journal of Haematology* 192 (3): 605-14. https://doi.org/10.1111/bjh.17232.

Guibert, Sophie de, Régis Peffault de Latour, Nathalie Varoqueaux, et al. 2011. « Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Pregnancy before the Eculizumab Era: The French Experience ». *Haematologica* 96 (9): 1276-83. https://doi.org/10.3324/haematol.2010.037531.

Guo, Qian, Jin Ning Zhao, Ting Liu, Jian Gao, Hui Guo, et Jing Min Cheng. 2023. « Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Aplastic Anaemia: Case Series and Large-Scale Pharmacovigilance Analysis ». *Frontiers in Pharmacology* 14: 1057134. https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1057134.

Gupta, Ashish, Rasmi Palassery, Howard Meyerson, Sanjay Ahuja, et Yousif Matloub. 2019.

« Trilineage Hematopoiesis Induced by Low-Dose Eltrombopag in a Patient With Fanconi Anemia Can Be Used as a Bridge to Hematopoietic Stem Cell Transplant ». *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 41 (3): 229-32. https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001168.

Gurnari, Carmelo, Simona Pagliuca, Pedro Henrique Prata, et al. 2023. « Clinical and Molecular Determinants of Clonal Evolution in Aplastic Anemia and Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 41 (1): 132-42. https://doi.org/10.1200/JCO.22.00710.

Gutierrez-Rodrigues, Fernanda, Emma M. Groarke, Natthakan Thongon, et al. 2024. « Clonal Landscape and Clinical Outcomes of Telomere Biology Disorders: Somatic Rescue and Cancer Mutations ». *Blood* 144 (23): 2402-16. https://doi.org/10.1182/blood.2024025023.

Hakkarainen, Marja, Ilse Kaaja, Suvi P. M. Douglas, et al. 2023. « The Clinical Picture of ERCC6L2 Disease: From Bone Marrow Failure to Acute Leukemia ». *Blood* 141 (23): 2853-66. https://doi.org/10.1182/blood.2022019425.

Hakkarainen, Marja, Flore Sicre de Fontbrune, Ilse Kaaja, et al. 2026. « Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in ERCC6L2 Disease ». *Blood Advances* 10 (7): 2525-37. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025018349.

Hillmen, Peter, Petra Muus, Alexander Röth, et al. 2013. « Long-Term Safety and Efficacy of Sustained Eculizumab Treatment in Patients with Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria ». *British Journal of Haematology* 162 (1): 62-73. https://doi.org/10.1111/bjh.12347.

Höchsmann, Britta, Gloria F. Gerber, Wilhelm Leopold, et al. 2026. « Ravulizumab for Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria during Pregnancy ». *Blood Advances* 10 (9): 3067-74. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025019253.

Hoover, Alex, Lucie M. Turcotte, Rachel Phelan, et al. 2024. « Longitudinal Clinical Manifestations of Fanconi Anemia: A Systematized Review ». *Blood Reviews* 68 (novembre): 101225. https://doi.org/10.1016/j.blre.2024.101225.

Hussein-Agha, Rim, Caroline Kannengiesser, Elodie Lainey, et al. 2024. « Alemtuzumab-Based Conditioning Regimen before Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Short Telomere Syndromes: A Retrospective Study of the SFGM-TC ». *Bone Marrow Transplantation* 59 (10): 1428-32. https://doi.org/10.1038/s41409-024-02381-5.

Iriondo, June, Josune Zubicaray, Paula Río, et al. 2025. « Eltrombopag for Bone Marrow Failure in Fanconi Anemia: Results From the Phase II Clinical Trial FANCREV ». *European Journal of Haematology* 115 (4): 403-12. https://doi.org/10.1111/ejh.70007.

Jang, Jun Ho, Kinuko Mitani, Yoshiaki Tomiyama, et al. 2025. « Predictive Factors of Romiplostim Response in Patients with Refractory Aplastic Anemia: Data from Two Clinical Trials ». *Annals of Hematology* 104 (8): 4003-11. https://doi.org/10.1007/s00277-025-06337-7.

Ji, Jiang, Ziqi Wan, Jing Ruan, et al. 2023. « Eltrombopag with or without Tacrolimus for Relapsed/Refractory Acquired Aplastic Anaemia: A Prospective Randomized Trial ». *Blood Cancer Journal* 13 (1): 146. https://doi.org/10.1038/s41408-023-00921-8.

Kahl, Christoph, Wendy Leisenring, H. Joachim Deeg, et al. 2005. « Cyclophosphamide and Antithymocyte Globulin as a Conditioning Regimen for Allogeneic Marrow Transplantation in Patients with Aplastic Anaemia: A Long-Term Follow-Up ». *British Journal of Haematology* 130 (5): 747-51. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05667.x.

Kelly, Richard J., Anita Hill, Louise M. Arnold, et al. 2011. « Long-Term Treatment with Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Sustained Efficacy and Improved Survival ». *Blood* 117 (25): 6786-92. https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-333997.

Kelly, Richard J., Britta Höchsmann, Jeff Szer, et al. 2015. « Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria ». *The New England Journal of Medicine* 373 (11): 1032-39. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502950.

Kelly, Richard J., Matthew Holt, Jennifer Vidler, et al. 2024. « Treatment Outcomes of Complement Protein C5 Inhibition in 509 UK Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria ». *Blood* 143 (12): 1157-66. https://doi.org/10.1182/blood.2023021762.

Khincha, Payal P., Ingrid M. Wentzensen, Neelam Giri, Blanche P. Alter, et Sharon A. Savage. 2014. « Response to Androgen Therapy in Patients with Dyskeratosis Congenita ». *British Journal of Haematology* 165 (3): 349-57. https://doi.org/10.1111/bjh.12748.

Konopacki, Johanna, Raphaël Porcher, Marie Robin, et al. 2012. « Long-Term Follow up after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Severe Aplastic Anemia after Cyclophosphamide plus Antithymocyte Globulin Conditioning ». *Haematologica* 97 (5): 710-16. https://doi.org/10.3324/haematol.2011.050096.

Kulasekararaj, Austin, Robert Brodsky, Hubert Schrezenmeier, et al. 2025. « Ravulizumab Demonstrates Long-Term Efficacy, Safety and Favorable Patient Survival in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria ». *Annals of Hematology* 104 (1): 81-94. https://doi.org/10.1007/s00277-025-06193-5.

Kulasekararaj, Austin G., Anita Hill, Scott T. Rottinghaus, et al. 2019. « Ravulizumab (ALXN1210) vs Eculizumab in C5-Inhibitor-Experienced Adult Patients with PNH: The 302 Study ». *Blood* 133 (6): 540-49. https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876805.

Kulasekararaj, Austin, Morag Griffin, Caroline Piatek, et al. 2025. « Long-Term Efficacy and Safety of Danicopan as Add-on Therapy to Ravulizumab or Eculizumab in PNH with Significant EVH ». *Blood* 145 (8): 811-22. https://doi.org/10.1182/blood.2024026299.

Latour, Régis Peffault de, Jean Yves Mary, Célia Salanoubat, et al. 2008. « Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Natural History of Disease Subcategories ». *Blood* 112 (8): 3099-106. https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-133918.

Latour, Régis Peffault de, Jeff Szer, Ilene C. Weitz, et al. 2022. « Pegcetacoplan versus Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PEGASUS): 48-Week Follow-up of a Randomised, Open-Label, Phase 3, Active-Comparator, Controlled Trial ». *The Lancet. Haematology* 9 (9): e648-59. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00210-1.

Lecornec, Nicolas, Marie-Pierre Castex, Yves Réguerre, et al. 2022. « Agranulocytosis in Patients with Diamond-Blackfan Anaemia (DBA) Treated with Deferiprone for Post-Transfusion Iron Overload: A Retrospective Study of the French DBA Cohort ». *British Journal of Haematology* 199 (2): 285-88. https://doi.org/10.1111/bjh.18366.

Lecornec, Nicolas, Flore Sicre de Fontbrune, Edouard Forcade, et al. 2026. « Hematologic Landscape of Adult Patients With Diamond-Blackfan Anemia Syndrome ». *American Journal of Hematology* 101 (4): 687-96. https://doi.org/10.1002/ajh.70197.

Lee, Jong Wook, Jun Ho Jang, Shigeru Chiba, et al. 2025. « Romiplostim with Ciclosporin A in Patients with Aplastic Anaemia Naïve to Immunosuppressive Therapy: A Phase 2/3 Study ». *British Journal of Haematology* 207 (2): 582-90. https://doi.org/10.1111/bjh.20206.

Lengline, Etienne, Bernard Drenou, Pierre Peterlin, et al. 2018. « Nationwide Survey on the Use of Eltrombopag in Patients with Severe Aplastic Anemia: A Report on Behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia ». *Haematologica* 103 (2): 212-20. https://doi.org/10.3324/haematol.2017.176339.

Lipton, Jeffrey M., Christine L. S. Molmenti, Maryam Hussain, et al. 2021. « Colorectal Cancer Screening and Surveillance Strategy for Patients with Diamond Blackfan Anemia: Preliminary Recommendations from the Diamond Blackfan Anemia Registry ». *Pediatric Blood & Cancer* 68 (8): e28984. https://doi.org/10.1002/pbc.28984.

Locatelli, F., B. Bruno, M. Zecca, et al. 2000. « Cyclosporin A and Short-Term Methotrexate versus Cyclosporin A as Graft versus Host Disease Prophylaxis in Patients with Severe Aplastic Anemia given Allogeneic Bone Marrow Transplantation from an HLA-Identical Sibling: Results of a GITMO/EBMT Randomized Trial ». *Blood* 96 (5): 1690-97.

Locatelli, Franco, Marco Zecca, Andrea Pession, et al. 2007. « The Outcome of Children with Fanconi Anemia given Hematopoietic Stem Cell Transplantation and the Influence of Fludarabine in the Conditioning Regimen: A Report from the Italian Pediatric Group ». *Haematologica* 92 (10): 1381-88. https://doi.org/10.3324/haematol.11436.

Loschi, Michael, Raphael Porcher, Fiorenza Barraco, et al. 2016. « Impact of Eculizumab Treatment on Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Treatment versus No-Treatment Study ». *American Journal of Hematology* 91 (4): 366-70. https://doi.org/10.1002/ajh.24278.

Luzzatto, Lucio, et Shinji Nakao. 2025. « Pathogenesis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria ». *Blood* 145 (26): 3077-88. https://doi.org/10.1182/blood.2024025975.

Maillet, François, Jacques-Emmanuel Galimard, Raphaël Borie, et al. 2024. « Haematological Features of Telomere Biology Disorders Diagnosed in Adulthood: A French Nationwide Study of 127 Patients ». *British Journal of Haematology* 205 (5): 1835-47. https://doi.org/10.1111/bjh.19767.

Marsh, J., H. Schrezenmeier, P. Marin, et al. 1999. « Prospective Randomized Multicenter Study Comparing Cyclosporin Alone versus the Combination of Antithymocyte Globulin and Cyclosporin for Treatment of Patients with Nonsevere Aplastic Anemia: A Report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party ». *Blood* 93 (7): 2191-95.

Marsh, Judith C., Vikas Gupta, Ziyi Lim, et al. 2011. « Alemtuzumab with Fludarabine and Cyclophosphamide Reduces Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acquired Aplastic Anemia ». *Blood* 118 (8): 2351-57. https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-327536.

Martynova, Anastasia, Victor Chiu, Melissa Mert, David Hermel, et Ilene Ceil Weitz. 2021. « Effectiveness and Safety of Tacrolimus with or without Eltrombopag, as a Part of Immunosuppressive Treatment of Aplastic Anemia in Adults: A Retrospective Case Series ». *Annals of Hematology* 100 (4): 933-39. https://doi.org/10.1007/s00277-021-04401-6.

Masserot, Caroline, Régis Peffault de Latour, Vanderson Rocha, et al. 2008. « Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in 13 Patients with Fanconi Anemia after Hematopoietic Stem Cell Transplantation ». *Cancer* 113 (12): 3315-22. https://doi.org/10.1002/cncr.23954.

Maury, Sébastien, Andrea Bacigalupo, Paolo Anderlini, et al. 2009. « Improved Outcome of Patients Older than 30 Years Receiving HLA-Identical Sibling Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Acquired Aplastic Anemia Using Fludarabine-Based Conditioning: A Comparison with Conventional Conditioning Regimen ». *Haematologica* 94 (9): 1312-15. https://doi.org/10.3324/haematol.2009.006916.

May, Robyn W., Anthony G. B. Walters, Greg D. Gamble, et al. 2025. « Twenty-Year Outcomes after Repeat Doses of Antenatal Corticosteroids Prior to 32 Weeks' Gestation: Follow-up of a Randomised Clinical Trial ». *PLoS Medicine* 22 (5): e1004618. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004618.

Mellerio, Hélène, Agnès Dumas, Corinne Alberti, et al. 2022. « Are Transition Preparation Consultations for Adolescents with Chronic Conditions Valuable? A Mixed-Methods Study ». *European Journal of Pediatrics* 181 (7): 2849-61. https://doi.org/10.1007/s00431-022-04473-0.

Mellerio, Hélène, Paul Jacquin, Nelson Trelles, et al. 2020. « Validation of the "Good2Go": The First French-Language Transition Readiness Questionnaire ». *European Journal of Pediatrics* 179 (1): 61-71. https://doi.org/10.1007/s00431-019-03450-4.

Mercuri, Angela, Piero Farruggia, Fabio Timeus, et al. 2017. « A Retrospective Study of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Pediatric and Adolescent Patients ». *Blood Cells, Molecules & Diseases* 64 (mai): 45-50. https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2017.03.006.

Michel, Marc, Marco Ruggeri, Tomas Jose Gonzalez-Lopez, et al. 2020. « Use of Thrombopoietin Receptor Agonists for Immune Thrombocytopenia in Pregnancy: Results from a Multicenter Study ». *Blood* 136 (26): 3056-61. https://doi.org/10.1182/blood.2020007594.

Miyata, T., N. Yamada, Y. Iida, et al. 1994. « Abnormalities of PIG-A Transcripts in Granulocytes from Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria ». *The New England Journal of Medicine* 330 (4): 249-55. https://doi.org/10.1056/NEJM199401273300404.

Moons, Philip, Ewa-Lena Bratt, Julie De Backer, et al. 2021. « Transition to Adulthood and Transfer to Adult Care of Adolescents with Congenital Heart Disease: A Global Consensus Statement of the ESC

Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP), the ESC Working Group on Adult Congenital Heart Disease (WG ACHD), the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), the Pan-African Society of Cardiology (PASCAR), the Asia-Pacific Pediatric Cardiac Society (APPCS), the Inter-American Society of Cardiology (IASC), the Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ), the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD), the World Heart Federation (WHF), the European Congenital Heart Disease Organisation (ECHDO), and the Global Alliance for Rheumatic and Congenital Hearts (Global ARCH) ». *European Heart Journal*, juillet 1, ehab388. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab388.

Morsa, Maxime, Rémi Gagnayre, Carole Deccache, et Pierre Lombrail. 2017. « Factors Influencing the Transition from Pediatric to Adult Care: A Scoping Review of the Literature to Conceptualize a Relevant Education Program ». *Patient Education and Counseling* 100 (10): 1796-806. https://doi.org/10.1016/j.pec.2017.05.024.

Mugishima, H., S. Ohga, A. Ohara, et al. 2007. « Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Diamond-Blackfan Anemia: A Report from the Aplastic Anemia Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology ». *Pediatric Transplantation* 11 (6): 601-7. https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2006.00616.x.

Nabhan, Samir K., Marco A. Bitencourt, Michel Duval, et al. 2010. « Fertility Recovery and Pregnancy after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Fanconi Anemia Patients ». *Haematologica* 95 (10): 1783-87. https://doi.org/10.3324/haematol.2010.023929.

Narumi, Satoshi, Naoko Amano, Tomohiro Ishii, et al. 2016. « SAMD9 Mutations Cause a Novel Multisystem Disorder, MIRAGE Syndrome, and Are Associated with Loss of Chromosome 7 ». *Nature Genetics* 48 (7): 792-97. https://doi.org/10.1038/ng.3569.

Nelson, Adam S., Rebecca A. Marsh, Kasiani C. Myers, et al. 2016. « A Reduced-Intensity Conditioning Regimen for Patients with Dyskeratosis Congenita Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation ». *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 22 (5): 884-88. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.01.026.

Niewisch, Marena R., Neelam Giri, Lisa J. McReynolds, et al. 2022. « Disease Progression and Clinical Outcomes in Telomere Biology Disorders ». *Blood* 139 (12): 1807-19. https://doi.org/10.1182/blood.2021013523.

Niewisch, Marena R., Jung Kim, Neelam Giri, Judith C. Lunger, Lisa J. McReynolds, et Sharon A. Savage. 2024. « Genotype and Associated Cancer Risk in Individuals With Telomere Biology Disorders ». *JAMA Network Open* 7 (12): e2450111. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.50111.

Nishimura, Jun-ichi, Masaki Yamamoto, Shin Hayashi, et al. 2014. « Genetic Variants in C5 and Poor Response to Eculizumab ». *The New England Journal of Medicine* 370 (7): 632-39. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311084.

Notaro, Rosario, et Lucio Luzzatto. 2022. « Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition ». *The New England Journal of Medicine* 387 (2): 160-66. https://doi.org/10.1056/NEJMra2201664.

Olnes, Matthew J., Phillip Scheinberg, Katherine R. Calvo, et al. 2012. « Eltrombopag and Improved Hematopoiesis in Refractory Aplastic Anemia ». *The New England Journal of Medicine* 367 (1): 11-19. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200931.

Pagliuca, Simona, Austin G. Kulasekararaj, Dirk-Jan Eikema, et al. 2024. « Current Use of Androgens in Bone Marrow Failure Disorders: A Report from the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation ». *Haematologica* 109 (3): 765-76. https://doi.org/10.3324/haematol.2023.282935.

Paustian, Laura, Mwe Mwe Chao, Helmut Hanenberg, et al. 2016. « Androgen Therapy in Fanconi Anemia: A Retrospective Analysis of 30 Years in Germany ». *Pediatric Hematology and Oncology* 33 (1): 5-12. https://doi.org/10.3109/08880018.2015.1129567.

Pecci, Alessandro, Iman Ragab, Valeria Bozzi, et al. 2018. « Thrombopoietin Mutation in Congenital Amegakaryocytic Thrombocytopenia Treatable with Romiplostim ». *EMBO Molecular Medicine* 10 (1): 63-75. https://doi.org/10.15252/emmm.201708168.

Peffault de Latour, Regis. s. d. « Efficacy and Safety of Unrelated Cord Blood Transplantation in Patients with Acquired Refractory Aplastic Aneamia : A Phase Two Study on Behalf of Eurocord and the SFGM-TC ». *ASH 2016 - Abstract Book* (San Diego).

Peffault de Latour, Régis, Véronique Fremeaux-Bacchi, Raphaël Porcher, et al. 2015. « Assessing Complement Blockade in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Receiving Eculizumab ». *Blood* 125 (5): 775-83. https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-560540.

Peffault de Latour, Régis, Austin Kulasekararaj, Simona Iacobelli, et al. 2022. « Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia ». *The New England Journal of Medicine* 386 (1): 11-23. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109965.

Peffault de Latour, Régis, Sophie Pibre, Julien Vercruyssen, et al. 2026. « Epidemiology and Care Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) in a Real-World Setting in France: Description from the French National Hospitalization Database ». *PloS One* 21 (4): e0339715. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0339715.

Peffault de Latour, Régis, Alexander Röth, Austin G. Kulasekararaj, et al. 2024. « Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria ». *The New England Journal of Medicine* 390 (11): 994-1008. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308695.

Peffault de Latour, Régis, et Jean Soulier. 2016. « How I Treat MDS and AML in Fanconi Anemia ». *Blood* 127 (24): 2971-79. https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-583625.

Peffault de Latour, Régis, Reza Tabrizi, Ambroise Marcais, et al. 2018. « Nationwide Survey on the Use of Horse Antithymocyte Globulins (ATGAM) in Patients with Acquired Aplastic Anemia: A Report on Behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia ». *American Journal of Hematology* 93 (5): 635-42. https://doi.org/10.1002/ajh.25050.

Petit, Audrey Françoise, Arthur Sterin, Virginie Gandemer, et al. 2026. « Upfront Alemtuzumab-Based MUD HSCT in Childhood Aplastic Anemia: Excellent Survival and GRFS, but Immune Challenges Persist ». *Bone Marrow Transplantation*, publication en ligne anticipée, mai 11. https://doi.org/10.1038/s41409-026-02868-3.

Plati, Christina, Vassiliki Mpoumpa, Alexia Papageorgiou, et al. 2026. « A Systematic Review on Interventions to Enhance Transition Process in Youth with Chronic Disease: Are They Crucial for Transition Outcomes? » *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1489: 441-56. https://doi.org/10.1007/978-3-032-03394-9_42.

Plessier, Aurélie, Marina Esposito-Farèse, Anna Baiges, et al. 2022. « Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Vascular Liver Disease: Eculizumab Therapy Decreases Mortality and Thrombotic Complications ». *American Journal of Hematology* 97 (4): 431-39. https://doi.org/10.1002/ajh.26474.

Porter, John B., Patrick B. Walter, Lynne D. Neumayr, et al. 2014. « Mechanisms of Plasma Non-Transferrin Bound Iron Generation: Insights from Comparing Transfused Diamond Blackfan Anaemia with Sickle Cell and Thalassaemia Patients ». *British Journal of Haematology* 167 (5): 692-96. https://doi.org/10.1111/bjh.13081.

Prabahran, Ashvind, Jibran Durrani, Juan Coelho-Da Silva, et al. 2024. « Safety and Efficacy of Immunosuppressive Therapy for Elderly Patients with Severe Aplastic Anaemia ». *British Journal of Haematology* 205 (3): 1170-79. https://doi.org/10.1111/bjh.19648.

Quentin, Samuel, Wendy Cuccuini, Raphael Ceccaldi, et al. 2011. « Myelodysplasia and Leukemia of Fanconi Anemia Are Associated with a Specific Pattern of Genomic Abnormalities That Includes Cryptic RUNX1/AML1 Lesions ». *Blood* 117 (15): e161-170. https://doi.org/10.1182/blood-2010-09-308726.

Revy, Patrick, Caroline Kannengiesser, et Alison A. Bertuch. 2023. « Genetics of Human Telomere Biology Disorders ». *Nature Reviews. Genetics* 24 (2): 86-108. https://doi.org/10.1038/s41576-022-00527-z.

Revy, Patrick, Caroline Kannengiesser, et Alain Fischer. 2019. « Somatic Genetic Rescue in Mendelian Haematopoietic Diseases ». *Nature Reviews. Genetics* 20 (10): 582-98. https://doi.org/10.1038/s41576-019-0139-x.

Río, Paula, Susana Navarro, et Juan A. Bueren. 2018. « Advances in Gene Therapy for Fanconi Anemia ». *Human Gene Therapy* 29 (10): 1114-23. https://doi.org/10.1089/hum.2018.124.

Río, Paula, Josune Zubicaray, Susana Navarro, et al. 2025. « Haematopoietic Gene Therapy of Non-Conditioned Patients with Fanconi Anaemia-A: Results from Open-Label Phase 1/2 (FANCOLEN-1) and Long-Term Clinical Trials ». *Lancet* (London, England) 404 (10471): 2584-92. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01880-4.

Risitano, Antonio M., Austin G. Kulasekararaj, Phillip Scheinberg, et al. 2025. « Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria: Final 48-Week Results from the Open-Label, Randomised, Phase 3 APPLY-PNH Trial in Anti-C5-Treated Patients and the Open-Label, Single-Arm, Phase 3 APPOINT-PNH Trial in Patients Previously Untreated with Complement Inhibitors ». *The Lancet. Haematology* 12 (6): e414-30. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(25)00081-X.

Rocha, V., A. Devergie, G. Socié, et al. 1998. « Unusual Complications after Bone Marrow Transplantation for Dyskeratosis Congenita ». *British Journal of Haematology* 103 (1): 243-48.

Rosenberg, Philip S., Blanche P. Alter, et Wolfram Ebell. 2008. « Cancer Risks in Fanconi Anemia: Findings from the German Fanconi Anemia Registry ». *Haematologica* 93 (4): 511-17. https://doi.org/10.3324/haematol.12234.

Rosenberg, Philip S., Gerard Socié, Blanche P. Alter, et Eliane Gluckman. 2005. « Risk of Head and Neck Squamous Cell Cancer and Death in Patients with Fanconi Anemia Who Did and Did Not Receive Transplants ». *Blood* 105 (1): 67-73. https://doi.org/10.1182/blood-2004-04-1652.

Rovó, A., A. Tichelli, C. Dufour, et SAA-WP EBMT. 2013. « Diagnosis of Acquired Aplastic Anemia ». *Bone Marrow Transplantation* 48 (2): 162-67. https://doi.org/10.1038/bmt.2012.230.

Sahoo, Sushree S., Victor B. Pastor, Charnise Goodings, et al. 2021. « Clinical Evolution, Genetic Landscape and Trajectories of Clonal Hematopoiesis in SAMD9/SAMD9L Syndromes ». *Nature Medicine* 27 (10): 1806-17. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01511-6.

Samarasinghe, Sujith, Katherine Clesham, Simona Iacobelli, et al. 2019. « Impact of T-Cell Depletion Strategies on Outcomes Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Idiopathic Aplastic

Anemia: A Study on Behalf of the European Blood and Marrow Transplant Severe Aplastic Anemia Working Party ». *American Journal of Hematology* 94 (1): 80-86. https://doi.org/10.1002/ajh.25314.

Sawyer, Susan M., Peter S. Azzopardi, Dakshitha Wickremarathne, et George C. Patton. 2018. « The Age of Adolescence ». *The Lancet Child & Adolescent Health* 2 (3): 3. https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30022-1.

Sawyer, Susan M., Sarah Drew, Michele S. Yeo, et Maria T. Britto. 2007. « Adolescents with a chronic condition: challenges living, challenges treating ». *The Lancet* 369 (9571): 1481-89. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60370-5.

Scheinberg, Phillip, Olga Nunez, Barbara Weinstein, et al. 2011. « Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin in Acquired Aplastic Anemia ». *The New England Journal of Medicine* 365 (5): 430-38. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103975.

Scheinberg, Phillip, Olga Nunez, Colin Wu, et Neal S. Young. 2006. « Treatment of Severe Aplastic Anaemia with Combined Immunosuppression: Anti-Thymocyte Globulin, Ciclosporin and Mycophenolate Mofetil ». *British Journal of Haematology* 133 (6): 606-11. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06085.x.

Scheinberg, Phillip, Danielle Townsley, Bogdan Dumitriu, et al. 2014. « Moderate-Dose Cyclophosphamide for Severe Aplastic Anemia Has Significant Toxicity and Does Not Prevent Relapse and Clonal Evolution ». *Blood* 124 (18): 2820-23. https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-573642.

Schratz, Kristen E. 2020. « Extrahematopoietic Manifestations of the Short Telomere Syndromes ». *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2020 (1): 115-22. https://doi.org/10.1182/hematology.2020000170.

Schratz, Kristen E., Valeriya Gaysinskaya, Zoe L. Cosner, et al. 2021. « Somatic Reversion Impacts Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia Evolution in the Short Telomere Disorders ». *The Journal of Clinical Investigation* 131 (18): e147598. https://doi.org/10.1172/JCI147598.

Schratz, Kristen E., Lisa Haley, Sonye K. Danoff, et al. 2020. « Cancer Spectrum and Outcomes in the Mendelian Short Telomere Syndromes ». *Blood* 135 (22): 1946-56. https://doi.org/10.1182/blood.2019003264.

Schrezenmeier, Hubert, Jakob R. Passweg, Judith C. W. Marsh, et al. 2007. « Worse Outcome and More Chronic GVHD with Peripheral Blood Progenitor Cells than Bone Marrow in HLA-Matched Sibling Donor Transplants for Young Patients with Severe Acquired Aplastic Anemia ». *Blood* 110 (4): 1397-400. https://doi.org/10.1182/blood-2007-03-081596.

Sebert, Marie, Stéphanie Gachet, Thierry Leblanc, et al. 2023. « Clonal Hematopoiesis Driven by Chromosome 1q/MDM4 Trisomy Defines a Canonical Route toward Leukemia in Fanconi Anemia ». *Cell Stem Cell* 30 (2): 153-170.e9. https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.01.006.

Seo, Aaron, Miri Ben-Harosh, Mehtap Sirin, et al. 2017. « Bone Marrow Failure Unresponsive to Bone Marrow Transplant Is Caused by Mutations in Thrombopoietin ». *Blood* 130 (7): 875-80. https://doi.org/10.1182/blood-2017-02-768036.

Sheth, Vipul Sharad, Victoria Potter, Shreyans A. Gandhi, et al. 2019. « Similar Outcomes of Alemtuzumab-Based Hematopoietic Cell Transplantation for SAA Patients Older or Younger than 50 Years ». *Blood Advances* 3 (20): 3070-79. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000480.

Sicre de Fontbrune, Flore, Stéphane Jouneau, Vincent Cottin, et al. 2026. « Efficacy and Safety of Danazol for Pulmonary Fibrosis or Bone-Marrow Failure Associated with Telomere-Related Gene Mutation ». *ERJ Open Research* 12 (2): 00905-02025. https://doi.org/10.1183/23120541.00905-2025.

Sidali, Sabrina, Raphaël Borie, Flore Sicre de Fontbrune, et al. 2024. « Liver Disease in Germline Mutations of Telomere-Related Genes: Prevalence, Clinical, Radiological, Pathological Features, Outcome, and Risk Factors ». *Hepatology* (Baltimore, Md.) 79 (6): 1365-80. https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000667.

Socié, Gérard, Marie-Pierre Caby-Tosi, Jing L. Marantz, et al. 2019. « Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria and Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome: 10-Year Pharmacovigilance Analysis ». *British Journal of Haematology* 185 (2): 297-310. https://doi.org/10.1111/bjh.15790.

Sorge, C., L. Pereboeva, E. Westin, W. T. Harris, D. R. Kelly, et F. Goldman. 2017. « Pulmonary Complications Post Hematopoietic Stem Cell Transplant in Dyskeratosis Congenita: Analysis of Oxidative Stress in Lung Fibroblasts ». *Bone Marrow Transplantation* 52 (5): 765-68. https://doi.org/10.1038/bmt.2016.353.

Soulier, Jean. 2011. « Fanconi Anemia ». *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2011: 492-97. https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.492.

Storb, R., W. Leisenring, C. Anasetti, et al. 1997. « Long-Term Follow-up of Allogeneic Marrow Transplants in Patients with Aplastic Anemia Conditioned by Cyclophosphamide Combined with Antithymocyte Globulin ». *Blood* 89 (10): 3890-91.

Strahm, Brigitte, Felicia Loewecke, Charlotte M. Niemeyer, et al. 2020. « Favorable Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children and Adolescents with Diamond-Blackfan Anemia ». *Blood Advances* 4 (8): 1760-69. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001210.

Strocchio, Luisa, Daria Pagliara, Mattia Algeri, et al. 2021. « HLA-Haploidentical TCRαβ+/CD19+-Depleted Stem Cell Transplantation in Children and Young Adults with Fanconi Anemia ». *Blood Advances* 5 (5): 1333-39. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003707.

Sturm, Jobert, AnneLoes van Staa, Johanna C. Escher, et Jane Sattoe. 2024. « Exploring Six Successful Nurse-Led Transition Clinics: Experiences and Outcomes ». *Health Care Transitions* 2: 100071. https://doi.org/10.1016/j.hctj.2024.100071.

Suris, Joan-Carles, et Christina Akre. 2015. « Key Elements for, and Indicators of, a Successful Transition: An International Delphi Study ». *Journal of Adolescent Health* 56 (6): 612-18. https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2015.02.007.

Sutherland, D. Robert, Andrea Illingworth, Iuri Marinov, et al. 2018. « ICCS/ESCCA Consensus Guidelines to Detect GPI-Deficient Cells in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Related Disorders Part 2 - Reagent Selection and Assay Optimization for High-Sensitivity Testing ». *Cytometry. Part B, Clinical Cytometry* 94 (1): 23-48. https://doi.org/10.1002/cyto.b.21610.

Syed, Muhammad Asif, Aneela Atta Ur Rahman, Muhammad Nadeem Shah Syed, et Naveed Masood Memon. 2021. « The Relationship of Drug Therapy to Aplastic Anemia in Pakistan: A Hospital-Based Case Control Study ». *Therapeutics and Clinical Risk Management* 17 (août): 903-8. https://doi.org/10.2147/TCRM.S325742.

Talbot, Alexis, Régis Peffault de Latour, Emmanuel Raffoux, et al. 2014. « Sequential Treatment for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Fanconi Anemia with Acute Myeloid Leukemia ». *Haematologica* 99 (10): e199-200. https://doi.org/10.3324/haematol.2013.098954.

Tichelli, André, Régis Peffault de Latour, Jakob Passweg, et al. 2020. « Long-Term Outcome of a Randomized Controlled Study in Patients with Newly Diagnosed Severe Aplastic Anemia Treated with Antithymocyte Globulin and Cyclosporine, with or without Granulocyte Colony-Stimulating Factor: A Severe Aplastic Anemia Working Party Trial from the European Group of Blood and Marrow Transplantation ». *Haematologica* 105 (5): 1223-31. https://doi.org/10.3324/haematol.2019.222562.

Tichelli, André, Gérard Socié, Judith Marsh, et al. 2002. « Outcome of Pregnancy and Disease Course among Women with Aplastic Anemia Treated with Immunosuppression ». *Annals of Internal Medicine* 137 (3): 164-72. https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-3-200208060-00008.

Tocqueville, Sophie de, Helene Morel, Ibrahima Ba, Patrick Revy, et Caroline Kannengiesser. 2026. « Genetic Aspects of Telomere Biology Disorders ». *Seminars in Hematology*, mars 29, S0037-1963(26)00024-7. https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2026.03.011.

Tometten, Mareike, Fabian Beier, Martin Kirschner, et al. 2025. « Late-Onset Telomere Biology Disorders in Adults: Clinical Insights and Treatment Outcomes from a Retrospective Registry Cohort ». *Blood Advances* 9 (9): 2183-91. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024014632.

Touzot, Fabien, Laetitia Gaillard, Nadia Vasquez, et al. 2012. « Heterogeneous Telomere Defects in Patients with Severe Forms of Dyskeratosis Congenita ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 129 (2): 473-82, 482.e1-3. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.043.

Townsley, Danielle M., Bogdan Dumitriu, Delong Liu, et al. 2016. « Danazol Treatment for Telomere Diseases ». *The New England Journal of Medicine* 374 (20): 1922-31. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515319.

Townsley, Danielle M., Phillip Scheinberg, Thomas Winkler, et al. 2017. « Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia ». *The New England Journal of Medicine* 376 (16): 1540-50. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613878.

« Transition enfant-adulte : livret Ready Steady Go, disponible ! » s. d. *RespiFIL - La filière de santé des maladies respiratoires rares*. Consulté le 27 novembre 2025. https://respifil.fr/actualites/transition-enfant-adulte-livret-ready-steady-go-disponible/.

Trettin, Bettina, Nina Hyltoft, Hanne Agerskov, Charlotte Nielsen, et Christina Egmose Frandsen. 2025. « From pediatrics to adult care – Experiences of transition among youth with a chronic medical condition: A meta-ethnography ». *Health Care Transitions* 3 (août): 100118. https://doi.org/10.1016/j.hctj.2025.100118.

Tummala, Hemanth, Michael Kirwan, Amanda J. Walne, et al. 2014. « ERCC6L2 Mutations Link a Distinct Bone-Marrow-Failure Syndrome to DNA Repair and Mitochondrial Function ». *American Journal of Human Genetics* 94 (2): 246-56. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.01.007.

Ucar, Mehmet Ali, Meryem Sener, et Recep Dokuyucu. 2025. « Current view on the etiopathogenesis of aplastic anemia ». *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology : Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology* 29 (4): 399-408. https://doi.org/10.4196/kjpp.24.214.

Venugopal, Parvathy, Peer Arts, Lucy C. Fox, et al. 2024. « Unraveling Facets of MECOM-Associated Syndrome: Somatic Genetic Rescue, Clonal Hematopoiesis, and Phenotype Expansion ». *Blood Advances* 8 (13): 3437-43. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023012331.

Vial, Yoann, Elodie Lainey, Thierry Leblanc, et al. 2022. « De Novo NUF2 Variant in a Novel Inherited Bone Marrow Failure Syndrome Including Microcephaly and Renal Hypoplasia ». *British Journal of Haematology* 199 (5): 739-43. https://doi.org/10.1111/bjh.18461.

Vlachos, Adrianna, Evangelia Atsidaftos, Mohammad Lutfi Lababidi, et al. 2020. « L-Leucine Improves Anemia and Growth in Patients with Transfusion-Dependent Diamond-Blackfan Anemia: Results from a Multicenter Pilot Phase I/II Study from the Diamond-Blackfan Anemia Registry ». *Pediatric Blood & Cancer* 67 (12): e28748. https://doi.org/10.1002/pbc.28748.

Vlachos, Adrianna, Philip S. Rosenberg, Eva Atsidaftos, et al. 2018. « Increased Risk of Colon Cancer and Osteogenic Sarcoma in Diamond-Blackfan Anemia ». *Blood* 132 (20): 2205-8. https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-848937.

Vlachos, Adrianna, Philip S. Rosenberg, Eva Atsidaftos, Blanche P. Alter, et Jeffrey M. Lipton. 2012. « Incidence of Neoplasia in Diamond Blackfan Anemia: A Report from the Diamond Blackfan Anemia Registry ». *Blood* 119 (16): 3815-19. https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-375972.

Volt, Fernanda, Malika Akhoudas, Chantal Kenzey, et al. 2026. « Umbilical Cord Blood Transplantation in Children with Diamond-Blackfan Anemia ». *Bone Marrow Transplantation* 61 (6): 705-10. https://doi.org/10.1038/s41409-026-02852-x.

Wapner, Ronald J., Yoram Sorokin, Lisa Mele, et al. 2007. « Long-Term Outcomes after Repeat Doses of Antenatal Corticosteroids ». *The New England Journal of Medicine* 357 (12): 1190-98. https://doi.org/10.1056/NEJMoa071453.

White, Patience H., W. Carl Cooley, TRANSITIONS CLINICAL REPORT AUTHORING GROUP, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, AMERICAN ACADEMY OF FAMILY PHYSICIANS, et AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS. 2018. « Supporting the Health Care Transition From Adolescence to Adulthood in the Medical Home ». *Pediatrics* 142 (5). https://doi.org/10.1542/peds.2018-2587.

Willig, T. N., N. Draptchinskaia, I. Dianzani, et al. 1999. « Mutations in Ribosomal Protein S19 Gene and Diamond Blackfan Anemia: Wide Variations in Phenotypic Expression ». *Blood* 94 (12): 4294-306.

Wlodarski, Marcin W., Adrianna Vlachos, Jason E. Farrar, et al. 2024. « Diagnosis, Treatment, and Surveillance of Diamond-Blackfan Anaemia Syndrome: International Consensus Statement ». *The Lancet. Haematology* 11 (5): e368-82. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(24)00063-2.

Young, Melissa F., Brietta M. Oaks, Hannah Paige Rogers, et al. 2023. « Maternal Low and High Hemoglobin Concentrations and Associations with Adverse Maternal and Infant Health Outcomes: An Updated Global Systematic Review and Meta-Analysis ». *BMC Pregnancy and Childbirth* 23 (1): 264. https://doi.org/10.1186/s12884-023-05489-6.

Young, Neal S. 2018. « Aplastic Anemia ». *The New England Journal of Medicine* 379 (17): 1643-56. https://doi.org/10.1056/NEJMra1413485.

Zeeburg, Hester J. T. van, Peter J. F. Snijders, Thijs Wu, et al. 2008. « Clinical and Molecular Characteristics of Squamous Cell Carcinomas from Fanconi Anemia Patients ». *Journal of the National Cancer Institute* 100 (22): 1649-53. https://doi.org/10.1093/jnci/djn366.

Zerella, Jiarna R., Claire C. Homan, Peer Arts, et al. 2024. « Germ Line ERG Haploinsufficiency Defines a New Syndrome with Cytopenia and Hematological Malignancy Predisposition ». *Blood* 144 (17): 1765-80. https://doi.org/10.1182/blood.2024024607.

Zhang, Fan, Peng Wang, Xin Liu, Yuanmu Chen, et Jie Yang. 2025. « Pharmacovigilance Assessment of Drug-Induced Aplastic Anemia: Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System ». *International Journal of Clinical Pharmacy* 47 (6): 1967-78. https://doi.org/10.1007/s11096-025-02010-1.

Zubicaray, Josune, June Iriondo, Elena Sebastián, et al. 2025. « Case Report: Eltrombopag in Mosaic and Gene Therapy-Treated Patients with Fanconi Anemia ». *Frontiers in Pediatrics* 13: 1625751. https://doi.org/10.3389/fped.2025.1625751.

Liste des participants à l'élaboration de ce PNDS

Ce travail a été coordonné par le Pr Régis Peffault de Latour, coordonnateur du centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles, Service d'hématologie greffe, Hôpital Saint-Louis, Paris en collaboration avec le Pr Thierry Leblanc, site constitutif du centre de référence pédiatrique de l'Hôpital Robert Debré à Paris.

Rédacteurs (intervenants participants à la mise à jour en 2026 mentionnés)

Dr Vincent Alcazer (2026)	Service Hématologie adulte Centre associé CeRAMIC CHU Lyon Sud, Pierre-Bénite
Dr Marie Angoso	Hématologie et Cancérolgie pédiatrique Centre associé, CeRAMIC CHU Bordeaux
Dr Bénédicte Bruno (2026)	Service d'hématologie pédiatrique, Centre de compétence CeRAMIC CHU de Lille-Hôpital Jeanne de Flandre, Lille
Dr Florian Chevillon (2026)	Service Hématologie AJA Centre coordonnateur CeRAMIC Hôpital Saint-Louis, Paris
Pr Lydie Da Costa (2026)	Laboratoire d'hématologie biologique Laboratoire de référence de l'anémie de Blackfan-Diamond Hôpital Bicètre, Paris
Pr Jean-Hugues Dalle (2026)	Service d'hémato-immunologie pédiatrique, Centre constitutif CeRAMIC Hôpital Robert-Debré, Paris
Dr Mony Fahd (2026)	Service d'hémato-immunologie pédiatrique, Centre constitutif CeRAMIC Hôpital Robert-Debré, Paris
Pr Edouard Forcade (2026)	Service d'hématologie et de thérapie cellulaire Centre de compétence CeRAMIC CHU de Bordeaux
Pr Caroline Kannengiesser (2026)	Laboratoire de génétique Laboratoire de référence génétique constitutionnelle de téloméropathies Hôpital Bichat, Paris
Dr Elodie Lainey (2026)	Laboratoire d'hématologie biologique Laboratoire de référence évaluation de la longueur des télomères Hôpital Robert-Debré, Paris
Dr Lise Larcher (2026)	Service d'Hématologie biologique Laboratoire de référence diagnostic intégratif des aplasies médullaires Hôpital Saint-Louis, Paris
Pr Thierry Leblanc (2026)	Service d'hémato-immunologie pédiatrique, Centre constitutif CeRAMIC Hôpital Robert-Debré, Paris

Pr Régis Peffault de Latour (2026)	Service d'Hématologie greffe Centre coordonnateur CeRAMIC Hôpital Saint-Louis, Paris
Dr Cécile Renard (2026)	Institut d'Hématologie et d'oncologie pédiatrique Centre de compétence CeRAMIC CHU Lyon Sud, Pierre-Bénite
Dr Flore Sicre de Fontbrune (2026)	Service d'Hématologie greffe Centre coordonnateur CeRAMIC Hôpital Saint-Louis, Paris
Pr Jean Soulier (2026)	Service d'Hématologie biologique Laboratoire de référence diagnostic intégratif des aplasies médullaires Hôpital Saint-Louis, Paris
Dr Arthur Sterin	Département d'hématologie pédiatrique Centre de compétence CeRAMIC Institut Paoli Calmettes, Marseille
Dr Louis Terriou	Service médecine Interne Centre associé CeRAMIC Hôpital Claude Huriez, Lille

Relecteurs 2026 :

Pr Catherine Paillard	Service d'Hématologie pédiatrique Centre de compétence CeRAMIC CHRU Strasbourg
Pr Virginie Gandemer	Service d'Hémato-oncologie pédiatrique Centre de compétence CeRAMIC Hôpital Sud, CHU Rennes
Dr Michael Loschi	Service d'Hématologie Adulte Centre de compétence CeRAMIC CHU Nice
Dr Alice Garnier	Service d'Hématologie Adulte Centre de compétence CeRAMIC CHU Nantes
Dr Laetitia Largeaud	Laboratoire d'Hématologie IUCT- Oncopole CHU Toulouse

<u>Médecins et autres professionnels de santé non affiliés au centre de référence</u>

Mme Anais Ernault	Neuropsychologue Hôpital Robert-Debré, Paris
Dr Anne-Claire Leprêtre	Établissement Français du Sang Paris
Dr Naim Ouldali	Pédiatrie générale Hôpital Robert-Debré
Pr Sandrine Passemard	Médecin neurogénéticien Hôpital Robert-Debré, Paris
Dr Jonathan Rosenblatt (2026)	Service d'Obstétrique Hôpital Robert-Debré, Paris

Dr Hélène Mellerio (2026)	Service de Médecine de l'Adolescent Hôpital Robert-Debré, Paris
Dr Ségolène Bertran (2026)	Médecin généraliste, Paris 1er

Représentant des associations de patients

Mme Isabelle Lesage	Association AFMF
Mr Adel AYAD	Association HPN France-Aplasie Médullaire
Mr Marcel Hibert	Association AFMBD
Mme Loetitia Soler	Telomero Asso

Membre du centre de référence CeRAMIC :

Mme Isabelle Brindel Chef de projets du CR

Déclarations publiques d'intérêts

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration publique d'intérêts. Les déclarations publiques d'intérêts sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence ou sur le site de la DGOS.